

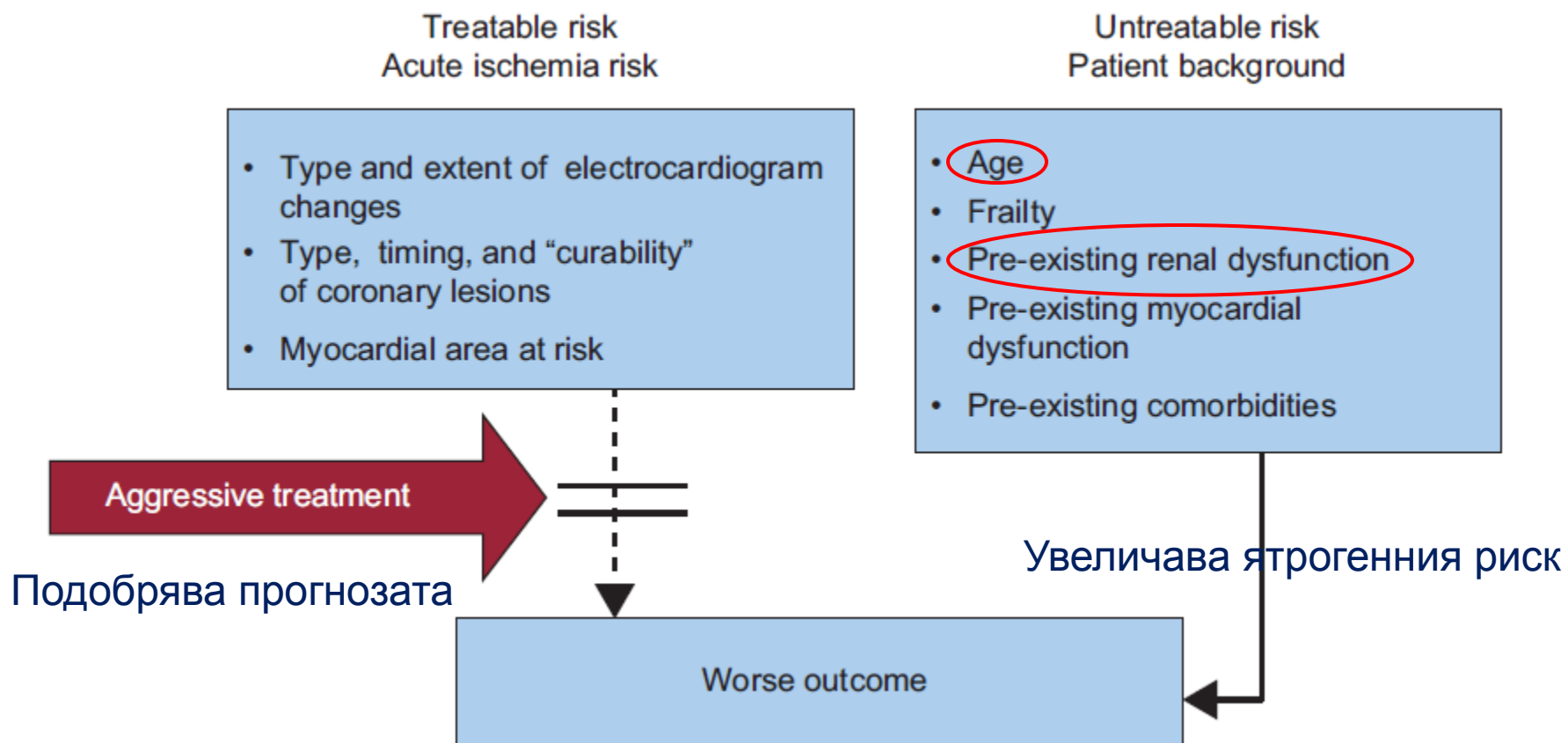


Предизвикателства в ежедневноста употреба на антиромбозни средства при ОКС

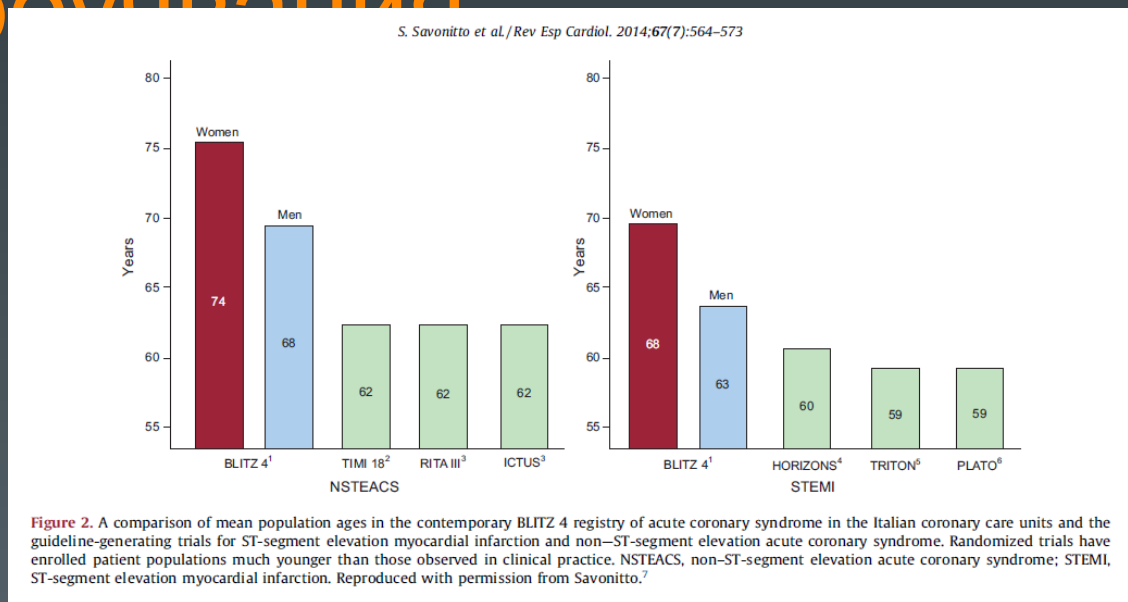
Пациент в напреднала възраст и хронично бъбречно заболяване

Доц. Е. Кинова, дм
Клиника по кардиология
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Стратификация на риска при ОКС



Средна възраст на пациентите с ОКС в регистри и проучванията



Клиничните препоръки за поведение при ОКС са базирани на доказателства от рандомизирани клинични проучвания, които изключват по-възрастни пациенти и такива със значителна коморбидност

Acute coronary syndrome management in older adults: guidelines, temporal changes and challenges

CHRISTOPHER E. D. SAUNDERSON¹, RICHARD A. BROGAN^{1,2}, ALEXANDER D. SIMMS³, GRAHAM SUTTON⁴, PHILLIP D. BATIN¹, CHRISTOPHER P. GALE³

- Напредналата възраст е значителен рисков фактор за лоша прогноза след ОКС
- Изборът на терапевтично поведение е затруднен от липсата на високо ниво на доказателства
- Рисковата стратификация и ранното приложение на подходяща терапевтична стратегия биха могли да подобрят прогнозата

Пациенти в напреднала възраст

- Липсва определена стойност за годините в дефиницията на „напреднала възраст“
- ≥ 75 год. – в 2 проспективни проучвания за терапевтична стратегия при възрастни с ОКС
- $\geq 60-65$ год. – в по-стари проучвания
- Жени - \uparrow от $<30\%$ при средна възраст 60-63 год. до 50% при средна възраст 80 год.
C30:
 - ✓ 60-74 г. – възрастни хора
 - ✓ 75-89 г. – стари хора (старческа възраст)
 - ✓ Над 90 г. – дълголетие

Bueno et al. Eur H J 2011;32:51

Savonitto et al. JACC Cardiovasc Interventions 2012;5:906

Roe et al. Circulation 2013;128:823

Характеристика на по-възрастната популация с ОКС

- >70% АХ
- 35% ЗД
- 20% с eGFR < 60 ml/min (ХБЗ ≥ 3 ст)
- ↑ Прекаран МИ
- ↑ Прекаран мозъчен инсулт
- ↑ ПМ
- ↑ ХАНК

Препоръки при пациенти в напреднала възраст и ОКС с ST-елевация

Table 17 Special subsets

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Both genders must be managed in a similar fashion.	I	C	-
<u>A high index of suspicion</u> for myocardial infarction must be maintained in women, diabetics, and elderly patients with atypical symptoms.	I	B	189
Special attention must be given <u>to proper dosing of</u> antithrombotics in elderly and renal failure patients.	I	B	190

PCI спрямо фибринолиза при напреднала възраст

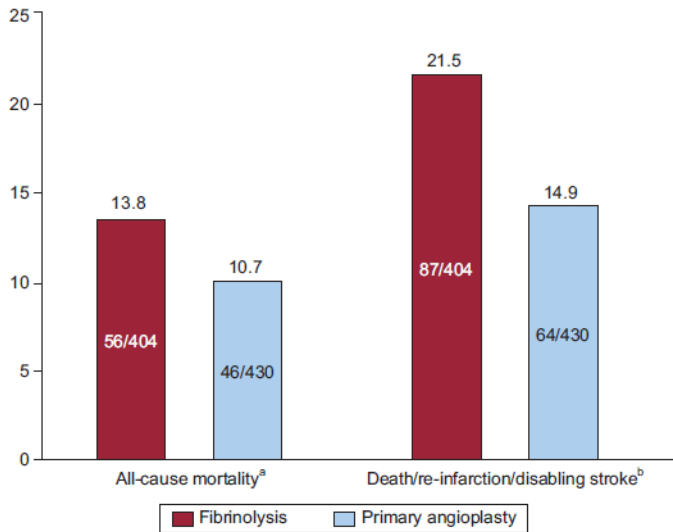


Figure 3. Summary of the meta-analysis of randomized trials comparing fibrinolytic therapy and primary angioplasty in patients with ST-segment elevation myocardial infarction aged ≥ 75 years. ^aOdds ratio = 0.74 (95% confidence interval, 0.49-1.13; $P = .16$). ^bOdds ratio = 0.64 (95% confidence interval, 0.45-0.91; $P = .13$). Data from Bueno et al.⁹

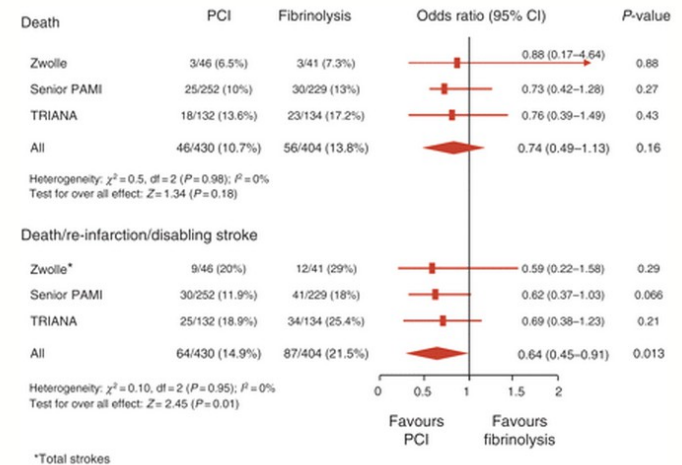


Figure 4

Odd-ratios for mortality and the combined endpoint in the three randomized trials comparing primary percutaneous coronary intervention and fibrinolysis performed in very old patients with ST-segment elevation myocardial infarction. PCI, percutaneous coronary intervention.

ОКС без ST-елевация – пропорция на пациентите над 75 г.

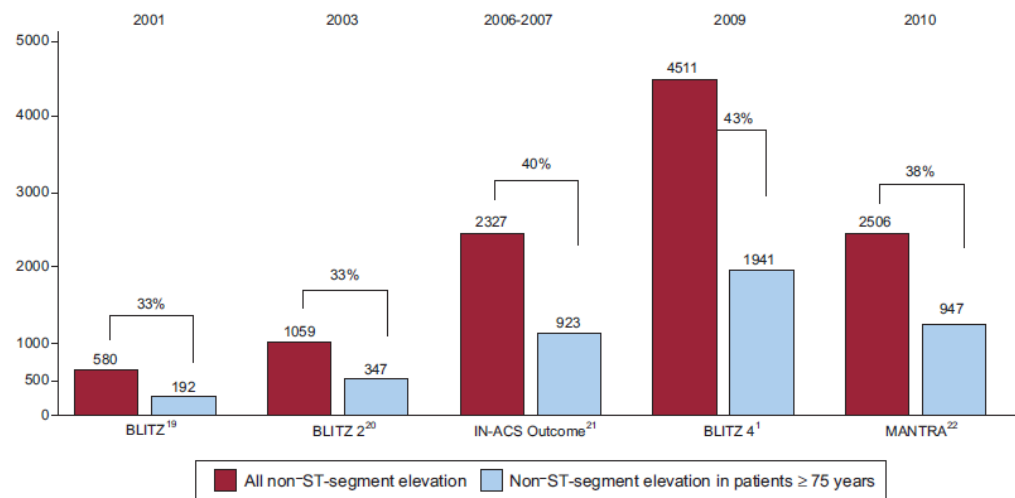


Figure 4. Proportions of patients aged ≥ 75 years in Italian registries of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome from year 2001 to 2010.

- 40% от пациентите са ≥ 75 год.
- По-голяма възраст в сравнение със STEMI
- Повече жени

Ранната реваскуларизация при възрастни с non-STEMI

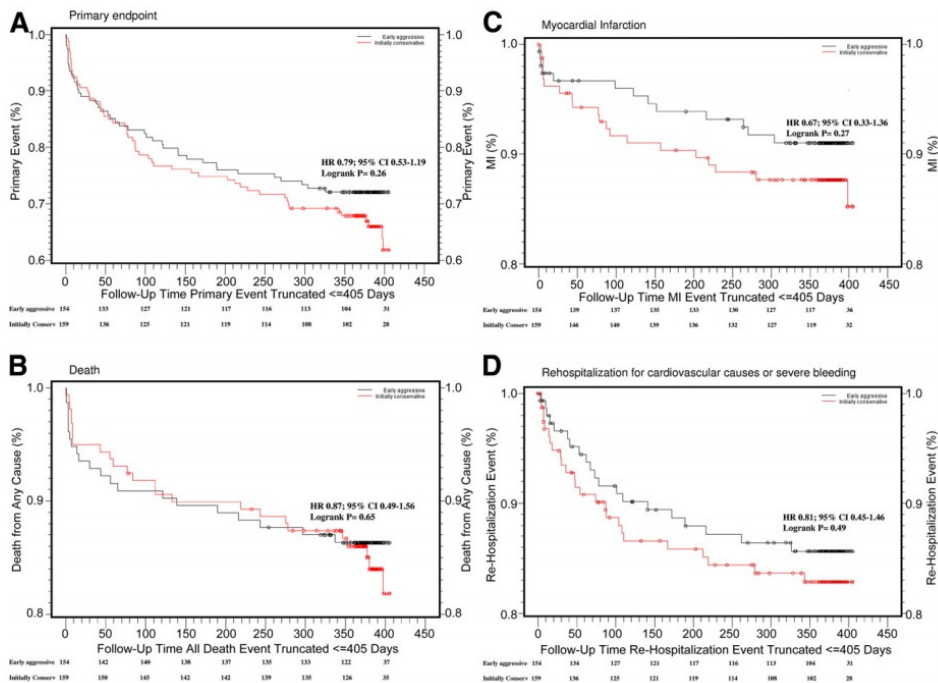


Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves

Kaplan-Meier survival curves (A) for the primary outcome (death, myocardial infarction [MI], disabling stroke, and repeat hospital stay for cardiovascular causes or bleeding), (B) for all-cause mortality, (C) for MI, and (D) for repeat hospital stay. CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

- 313 пациенти ≥ 75 год. (средна възраст 82 год.)
- Ранна реваскуларизация до 72 час спрямо първоначална консервативна стратегия

Релативна полза от ранна инвазивна стратегия при високорисковите пациенти

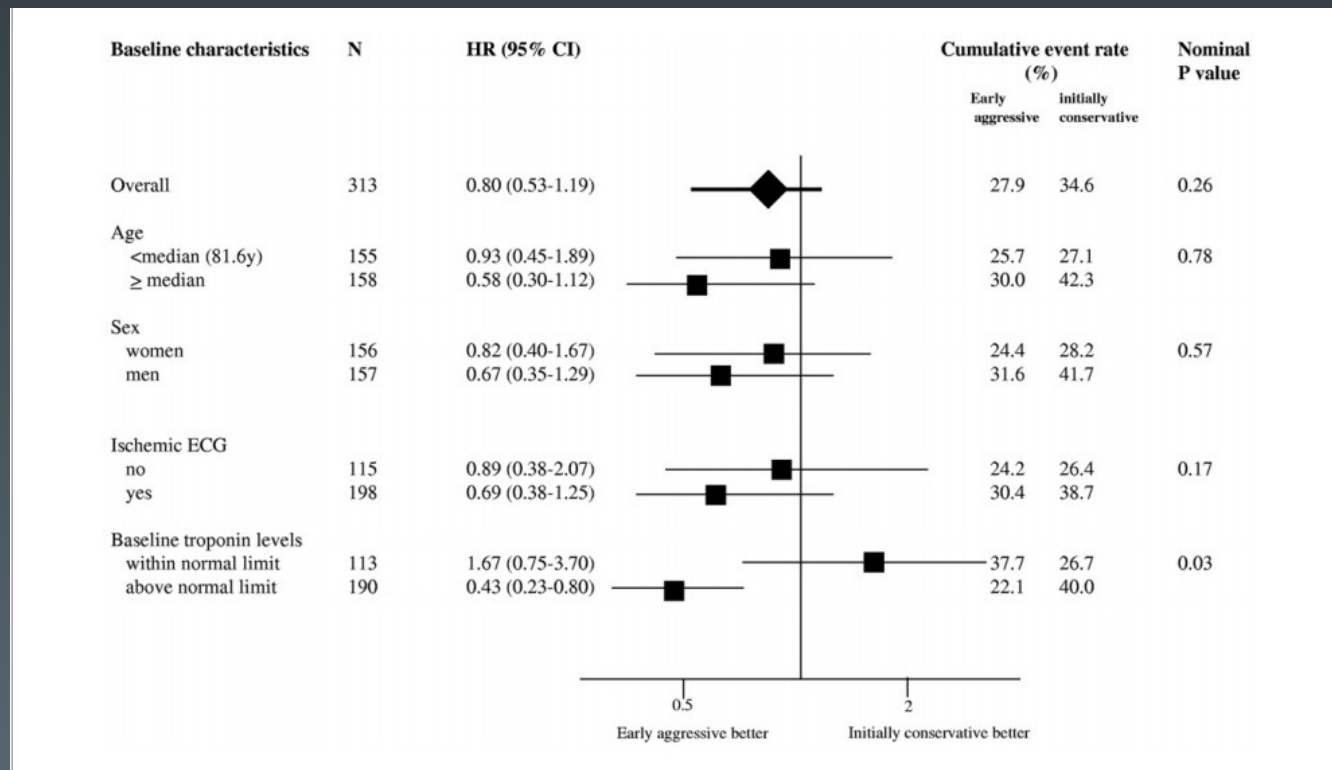


Figure 3. Cumulative Primary Event Rate in Subgroups

Chart shows the hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). Nominal p values for interaction are given. The relative benefit of an early aggressive (EA) approach was higher in the higher-risk groups, and a statistically significant interaction for treatment effect was observed according to troponin status at trial entry. ECG = electrocardiogram.

Инвазивна стратегия при възрастни пациенти с ОКС без ST-елевация

- Мета-анализ на данните от проучванията FRISC II, ICTUS, RITA 3
- ССС или МИ в 5-годишен период
- По-нисък риск при по-възрастните пациенти, $p=0,001$:
 - 65-74 год. – HR 0,72; 95%CI 0,58-0,90
 - ≥ 75 год. - HR 0,71; 95%CI 0,55-0,91
 - < 65 год. - HR 1,11; 95%CI 0,90-1,38
- По-малка полза за жените, $p=0,009$

Препоръки при пациенти в напреднала възраст и ОКС без ST

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Because of the frequent atypical presentation, elderly patients (>75 years) should be investigated for NSTEMI-ACS at low level of suspicion	I	C	15, 230
Treatment decisions in the elderly (>75 years) should be made in the context of estimated life expectancy, co-morbidities, quality of life, and patient wishes and preferences.	I	C	230
Choice and dosage of antithrombotic drugs should be tailored in elderly patients to prevent the occurrence of adverse effects.	I	C	230
Elderly patients should be considered for an early <u>invasive strategy</u> with the option of possible revascularization, after careful weighing up of the risks and benefits.	IIa	B	233–235

Recommendations	COR	LOE
<i>NSTEMI-ACS in older patients</i>		
Treat older patients (≥75 y of age) with GDMT, <u>early invasive strategy</u> , and revascularization as appropriate	I	A
Individualize pharmacotherapy in older patients, with dose adjusted by weight and/or CrCl to reduce adverse events caused by age-related changes in pharmacokinetics/dynamics, volume of distribution, comorbidity, drug interactions, and increased drug sensitivity	I	A
Undertake patient-centered management for older patients, considering patient preferences/goals, comorbidities, functional and cognitive status, and life expectancy	I	B
<u>Bivalirudin</u> rather than GP IIb/IIIa inhibitor plus UFH is reasonable for older patients (≥75 y of age), given similar efficacy but less bleeding risk	IIa	B
It is reasonable to choose CABG over PCI in older patients, particularly those with DM or multivessel disease, because of the potential for improved survival and reduced CVD events	IIa	B

Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights from the EYESHOT study

Leonardo De Luca^{1*}, Sergio Leonardi², Ignazio Maria Smecca³, Dario Formigli⁴, Donata Lucci⁵, Lucio Gonzini⁵, Bernardino Tuccillo⁶, Zoran Olivari⁷, Michele Massimo Gulizia⁸, Francesco Maria Bovenzi⁹, and Stefano De Servi², on behalf of the EYESHOT Investigators[†]

- Регистър за 3-мес. период

- 2585 последователни пациенти

- 203 ИКО в Италия

- Медикаментозно лечение:

- 42,7% от 1519 nonSTE-ACS

- 12,6% от 1066 STEMI

- Причини:

- Липса на инвазивна кардиология

- Малигнени заболявания

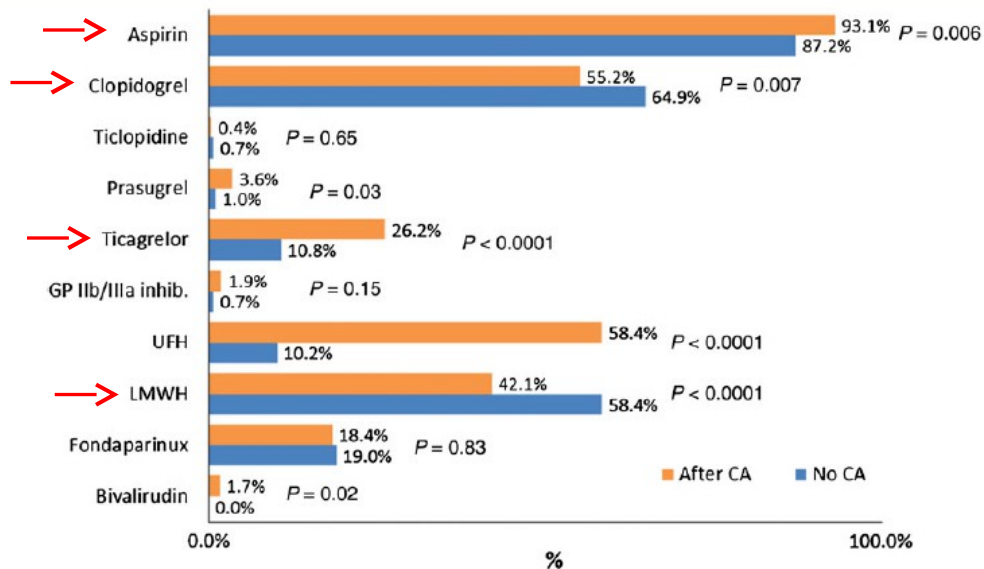
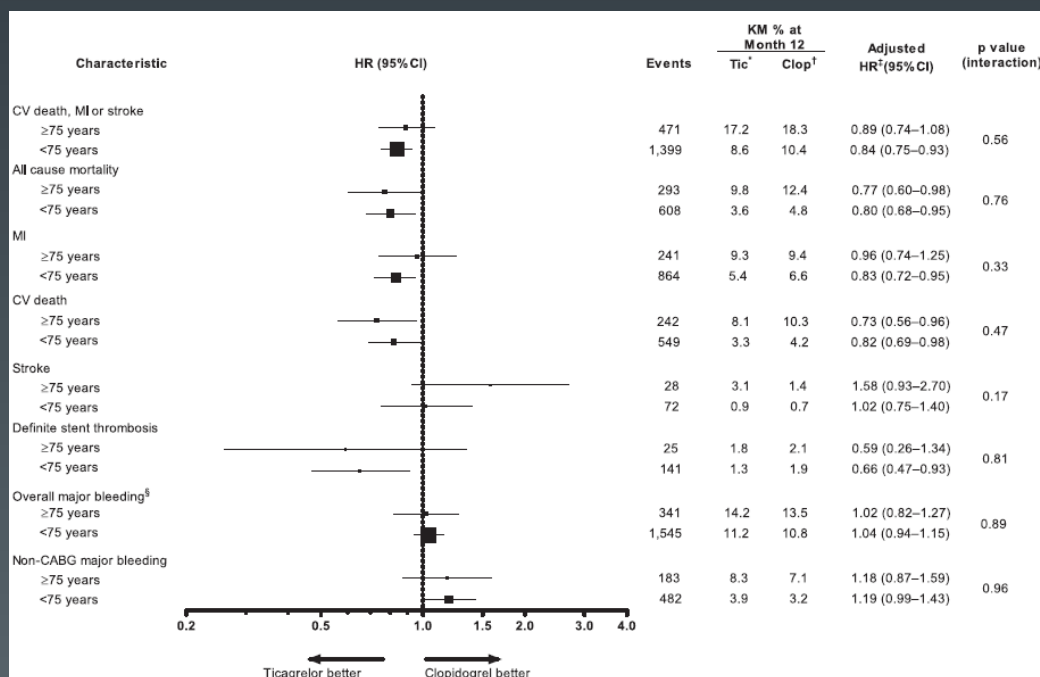


Figure 4 Antithrombotic therapies administered during hospitalization in 'no CA' and 'after CA' groups. CA, coronary angiography; GP, glycoprotein; inhib., inhibitors; LMWHs, low-molecular-weight heparins; UFH, unfractionated heparin.

Ефективност и безопасност на ticagrelor при пациенти над 75 год. с ОКС (PLATO)



- Липса на разлика в клиничната полза между възрастовите групи < 75 год. и > 75 год.
- Липсва увеличение на усложненията с голямо кървене

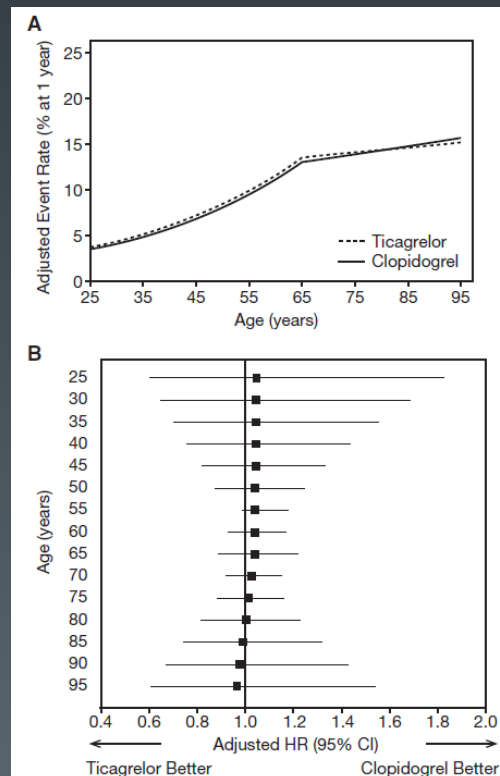


Figure 5. Overall major bleeding (PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO)-defined)^{§§} according to age*. **A.** Estimated event rate at 12 months, ticagrelor vs clopidogrel. **B.** treatment effect by patient age. *As the relationship between age and major bleeding was not linear, age was considered as 2 linear splines. HR indicates hazard ratio; CI, confidence interval.

Възраст и бъбречна функция

- GFR намалява с възрастта с $\sim 8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ на 10 год.
- При възрастни обикновено $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Намаление на продукцията на креатинина (сенилна саркопения) – нивата му не се повишават пропорционално с намаляването на GFR
- Креатинин $88 \mu\text{mol/l}$ отговаря на:
 - $\text{GFR } 120 \text{ ml/min}$ при възраст 20 год.
 - $\text{GFR } 60 \text{ ml/min}$ при възраст 80 год.

Класификация на ХБЗ, базирана на GFR

National Kidney Foundation

Classification	Definition
Normal	GFR >90 ml/min/1.73 m ² with no evidence of kidney dysfunction
CKD 1	GFR >90 ml/min/1.73 m ² with evidence of kidney dysfunction
CKD 2	GFR 60–90 ml/min/1.73 m ²
CKD 3	GFR 30–60 ml/min/1.73 m ²
CKD 4	GFR 15–30 ml/min/1.73 m ²
CKD 5	GFR >15 ml/min/1.73 m ²

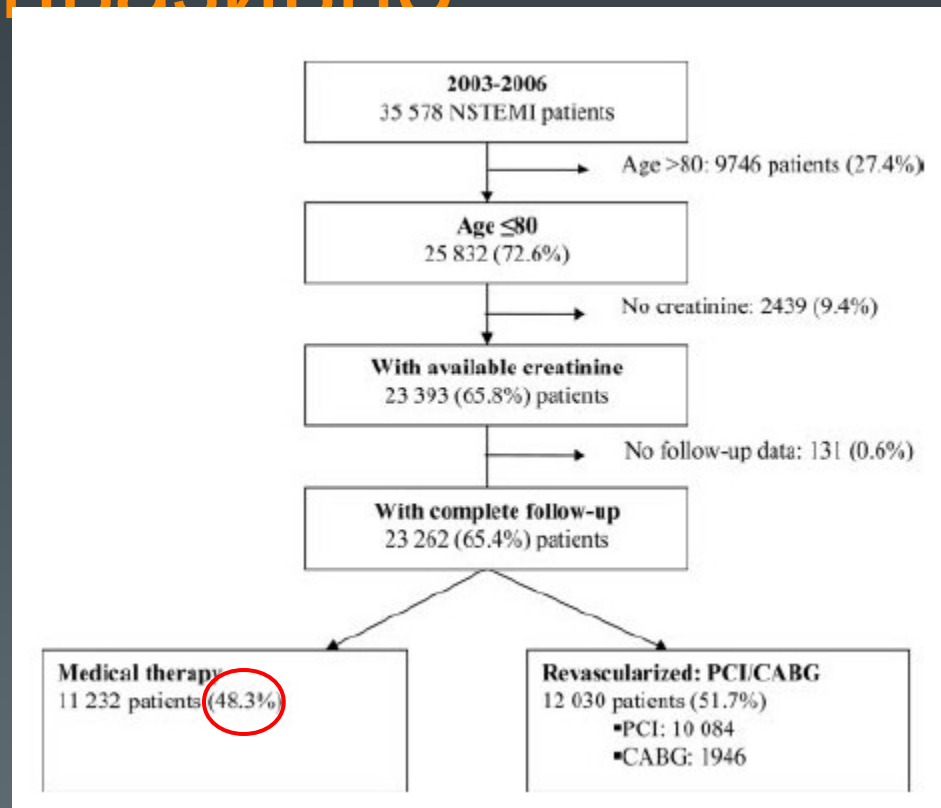
- Формула на Cockcroft-Gault – отчита възраст и пол, тегло
- MDRD и СКD-EPI – формули, базирани на възраст и пол - подценяват GFR с 20-25%
 - Възрастен с GFR 45-59 ml/min/1,73 m² е по-малко вероятно да развива тежка БН

Поведение при ОКС с ST-елевация при пациенти с ХБН

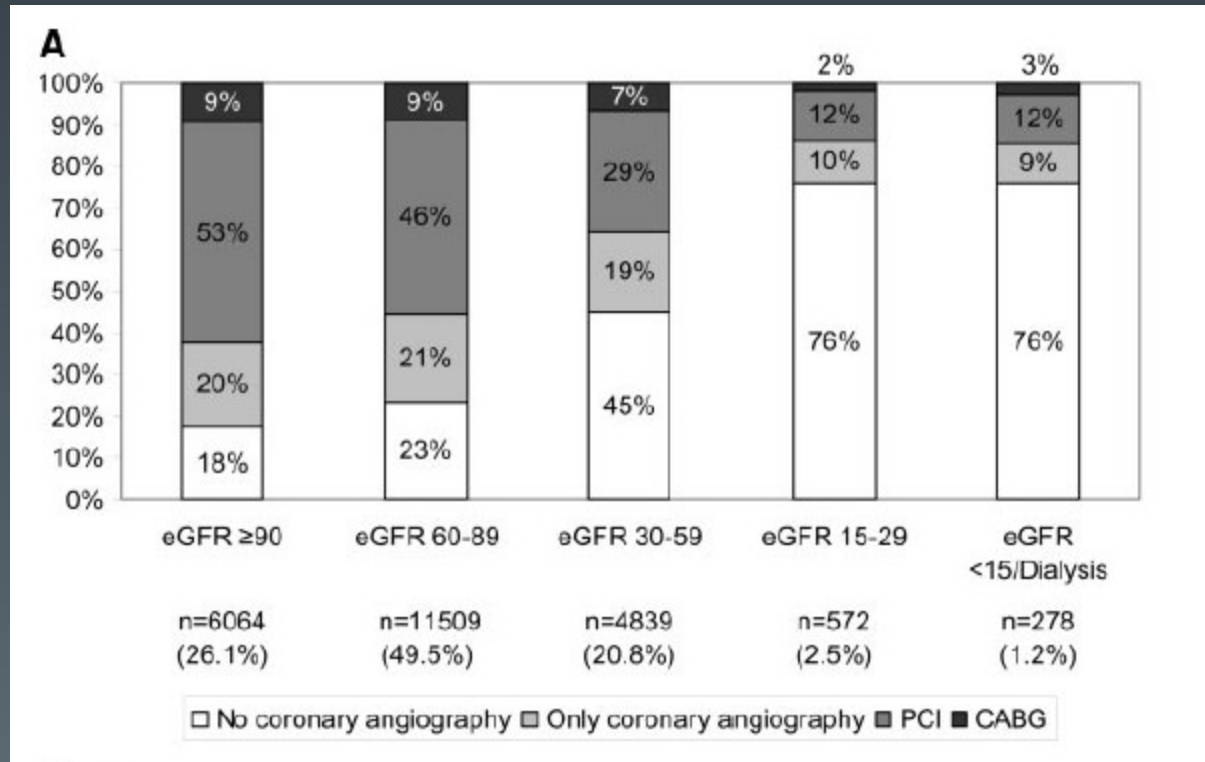
Renal dysfunction is present in approximately 30–40% of patients with ACS and is associated with a worse prognosis and increased bleeding risk.¹⁹⁶ Decisions on reperfusion in patients with STEMI have to be made before any assessment of renal function is available, but it is important to estimate the glomerular filtration rate as soon as possible after admission. ACS patients with chronic kidney disease are frequently overdosed with antithrombotics, leading to increased bleeding risk.¹⁹⁰

Голяма част от пациентите с ОКС без ST-елевация не са лекувани инвазивно

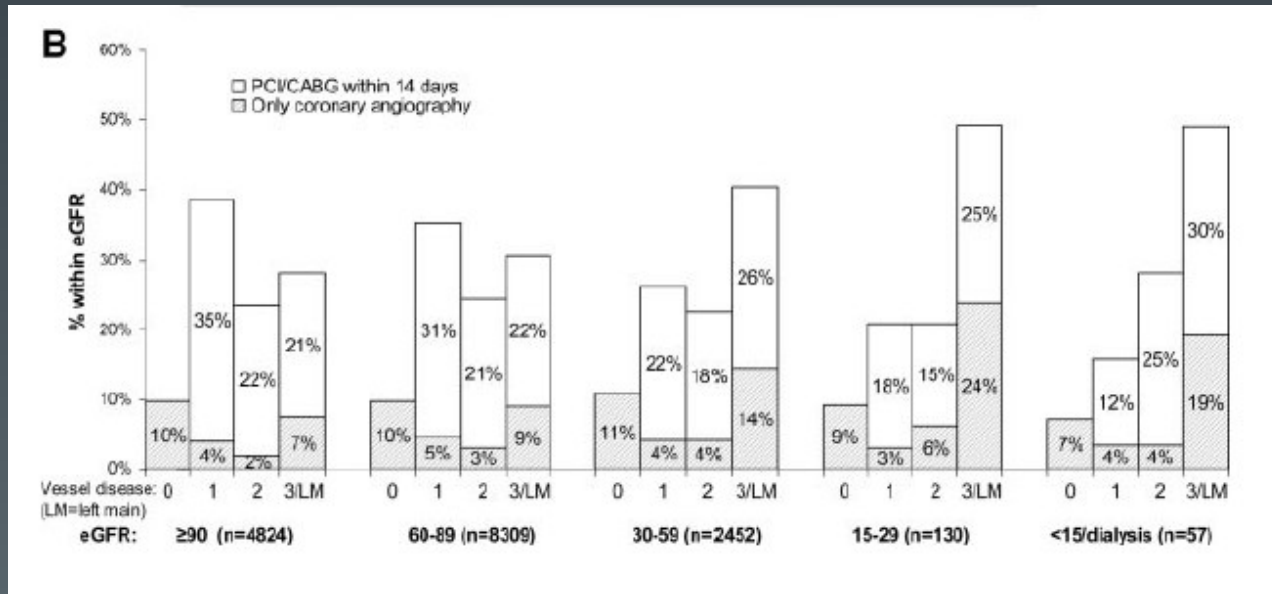
- SWEDENHEART
- 23 262 пациенти с non-STEMI
- 5689 пациенти с умерена или по-тежка ХБН(≥ 3 ст.)
- 278 пациенти с $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$



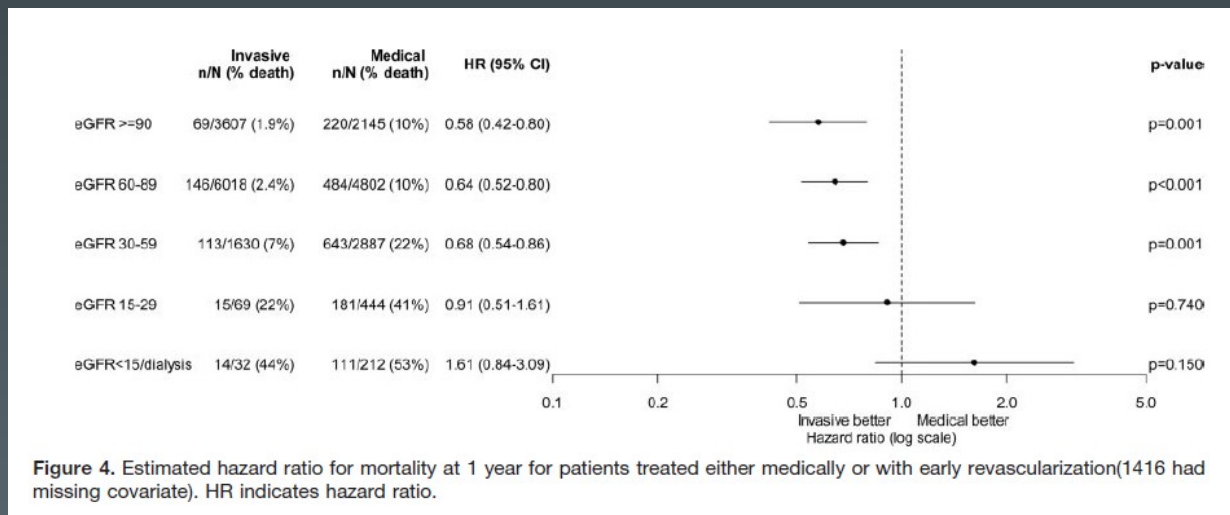
↓ GFR - по-малко вероятно провеждане на СКАГ и реваскуларизация в рамките на 14 дни от хоспитализацията



По-тежка коронарна болест с увеличаване на степента на БН



Ранната инвазивна стратегия подобрява преживяемостта при лека до умерена ХБН



- Ранната реваascularизация подобрява 1-год. преживяемост (HR 0,64;95%CI 0,56-0,73, P<0,001)
- Подобна преживяемост в групите с нормална БФ до умерена ХБН

Препоръки за поведение при пациенти с ОКС без ST-елевация и ХБЗ

Recommendations for patients with CKD

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Kidney function should be assessed by CrCl or eGFR in patients with NSTEMI-ACS, with special attention to elderly people, women, and patients with low body weight, as near normal serum creatinine levels may be associated with lower than expected CrCl and eGFR levels.	I	C	-
Patients with NSTEMI-ACS and CKD should receive the same first-line antithrombotic treatment as patients devoid of CKD, with appropriate dose adjustments according to the severity of renal dysfunction.	I	B	269, 270
Depending on the degree of renal dysfunction, dose adjustment or switch to UFH with fondaparinux, enoxaparin, bivalirudin, as well as dose adjustment with small molecule GP IIb/IIIa receptor inhibitors are indicated.	I	B	269, 270
UFH infusion adjusted to aPTT is recommended when CrCl is <30 mL/min or eGFR is <30 mL/min/1.73 m ² with most anticoagulants (fondaparinux <20 mL/min).	I	C	-
In patients with NSTEMI-ACS and CKD considered for invasive strategy, hydration and low- or iso-osmolar contrast medium at low volume (<4 mL/kg) are recommended.	I	B	148, 272
CABG or PCI is recommended in patients with CKD amenable to revascularization after careful assessment of the risk-benefit ratio in relation to the severity of renal dysfunction.	I	B	273

CKD

Estimate CrCl and adjust doses of renally cleared medications according to pharmacokinetic data

I	B
I	C
IIa	B

Administer adequate hydration to patients undergoing coronary and LV angiography

Invasive strategy is reasonable in patients with mild (stage 2) and moderate (stage 3) CKD.

2014 AHA/ACC Guidelines for the management of non-ST ACS
Circulation 2014;130:e344

Връзка между степента на ХБН и риска от кървене

SYNERGY: Clinical outcomes and procedures

	*CrCl <30 n=156	*CrCl 30–60 n=2,732	*CrCl ≥60 n=7,011	P value
30-day outcomes				
Death/MI	24.4%	17.3%	12.7%	<.0001
Death	15.4%	5.7%	1.8%	<.0001
In-hospital bleeding				
GUSTO severe	7.7%	3.7%	1.8%	<.0001

*CrCl = creatinine clearance

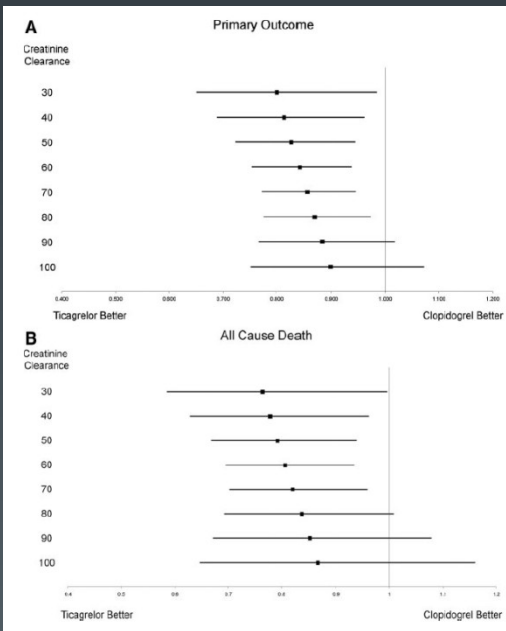
P-value from logistic regression with CrCl as continuous variable

Дозирание на антитромбозните медикаменти при пациенти с ХБЗ (креатининов клирънс < 60 ml/min)

	Recommendation
Aspirin	No dose adjustment.
Clopidogrel	No dose adjustment.
Prasugrel	No dose adjustment. No experience with end-stage renal disease/dialysis.
Ticagrelor	No dose adjustment. No experience with end-stage renal disease/dialysis.
Enoxaparin	<u>No adjustment of bolus dose.</u> Following thrombolysis, in patients with creatinine clearance <30 mL/min, the s.c. <u>doses are given once every 24 h.</u>
Unfractionated heparin	No adjustment of bolus dose.
Fondaparinux	No dose adjustment. No experience in patients with end-stage renal disease or dialysis patients.
Bivalirudin	<ul style="list-style-type: none"> In patients with moderate renal insufficiency (GFR 30–59 mL/min) a lower initial infusion rate of 1.4 mg/kg/h should be given. The bolus dose should not be changed. In patients with severe renal insufficiency (GFR <30 mL/min) and in dialysis-dependent patients bivalirudin is contraindicated.
Abciximab	No specific recommendation. Careful consideration of bleeding risk.
Eptifibatide	<ul style="list-style-type: none"> In patients with moderate renal insufficiency (GFR ≥30 to <50 mL/min), an i.v. bolus of 180 µg should be administered followed by a continuous infusion dose of 1.0 µg/kg/min for the duration of therapy. In patients with severe renal insufficiency (GFR <30 mL/min) eptifibatide is contraindicated.
Tirofiban	In patients with severe renal insufficiency (GFR <30 mL/min) the infusion dose should be reduced to 50%.

Drug	Recommendations
Clopidogrel	No information in patients with renal dysfunction.
Prasugrel	No dose adjustment necessary, including in patients with end-stage disease.
Ticagrelor	No dose reduction required; no information in dialysis patients.
Enoxaparin	Dose reduction to <u>1 mg/kg once daily</u> in the case of severe renal failure (CrCl <30 mL/min). Consider monitoring of anti-Xa activity.
Fondaparinux	Contraindicated in severe renal failure (CrCl <20 mL/min). Drug of choice in patients with <u>moderately reduced renal function</u> (CrCl 30–60 mL/min).
Bivalirudin	Patients with moderate renal impairment (30–59 mL/min) should receive an infusion of 1.75 mg/kg/h. If the creatinine clearance is <30 mL/min, reduction of the infusion rate to 1 mg/kg/h should be considered. No reduction in the bolus dose is needed. If a patient is on haemodialysis, the infusion rate should be reduced to 0.25 mg/kg/h.
Abciximab	No specific recommendations for the use of abciximab, or for dose adjustment in the case of renal failure. Careful evaluation of haemorrhagic risk is needed before using the drug in the case of renal failure.
Eptifibatide	The infusion dose should be reduced to 1 µg/kg/min in patients with CrCl <50 mL/min. The dose of the bolus remains unchanged at 180 µg/kg. Eptifibatide is contraindicated in patients with CrCl <30 mL/min.
Tirofiban	Dose adaptation is required in patients with renal failure; 50% of the bolus dose and infusion if CrCl is <30 mL/min.

Ticagrelor при пациенти с ОКС и ХБН

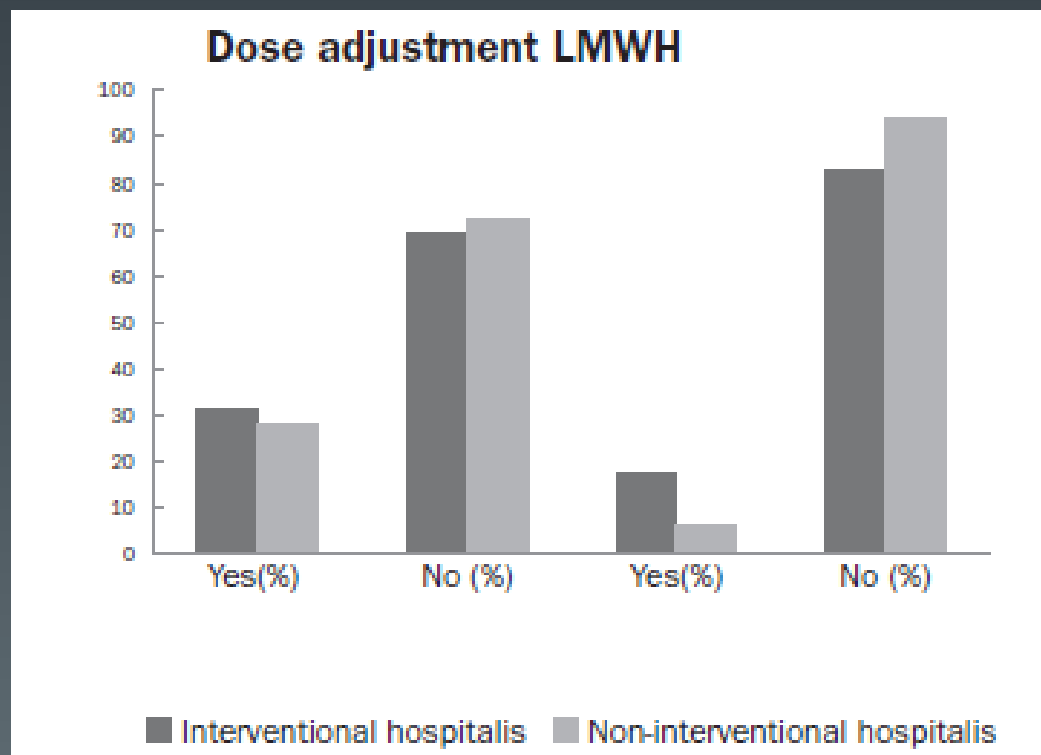


- Субанализ на проучването PLATO
- Пациентите с ХБН с CrCl < 60 ml/min, в сравнение с тези без ХБН са с по-голяма редукция на:
 - комбинирано крайно събитие (СС смърт, МИ, инсулт) – 17% спрямо 22%, HR 0,77, 95%CI 0,65-0,90
 - обща смъртност – 10% спрямо 14%, HR 0,72, 95%CI 0,58-0,89
- Без сигнификантно увеличение на

CrCl, mL/min	Random	Overall		Ticagrelor		Clopidogrel		HR (95% CI)	P for Interaction
		n	%/y	n	%/y	n	%/y		
Major bleeding, PLATO defined									
Overall	15 202	1518	11.1	781	11.5	737	10.7	1.07 (0.97–1.19)	
<60	2562	319	14.3	161	14.5	158	14.2	1.08 (0.87–1.34)	0.98
≥60	12 640	1199	10.5	620	10.9	579	10.1	1.08 (0.96–1.20)	

Приложение в практиката на препоръките за анти тромбозна терапия при ОКС

- Оценка на анти тромбозната терапия в ИКО в Холандия спрямо ESC препоръки за поведение
- Дозата на LMWH не се коригира в:
 - 71% от болниците при ХБН
 - 92% от



Клиничен случай

- 55 г. мъж
- Гръдна болка в покой, с ирадиация към ляво рамо, изпотяване
- АКБ преди 10 мес.
- ХБН (диабетна нефропатия), на ХД от 2 г.
- ЗД тип 1
- АХ
- Дислипидемия
- Усложнения на ЗД – невропатия, пролиферативна ретинопатия, гастропареза

Терапия:

- Аспирин
- Метопролол
- Симвастатин
- Гемфиброзил
- Инсулин

Клиничен случай

- Тропонин-I 11,46 ng/ml
- СРК-МВ 30,7 ng/ml
- ЕКГ: несигнификантни ST-T промени, без динамика в сравнение с преди 6 мес.
- ЕхоКГ: ЛК ФИ 55-60%, без сегментни нарушения, умерено дилатирано ЛП

Клиничен случай

Терапия след хоспитализация:

- Аспирин
- Хепарин
- Бета-блоккер
- статин

Клиничен случай

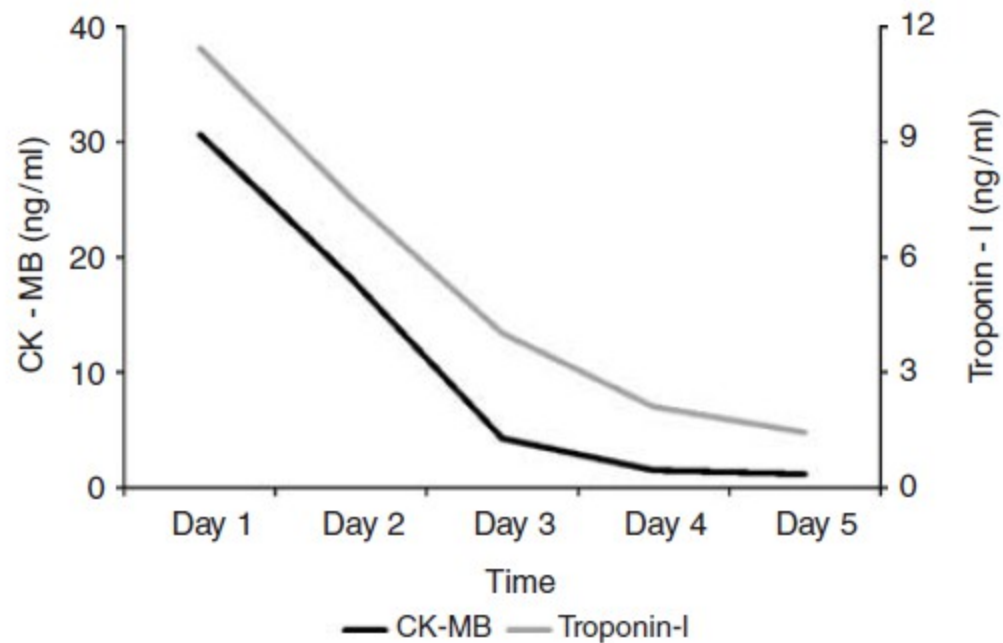


Figure 2 | Trends in serum troponin-I and creatinine kinase-MB during hospital stay.

Клиничен случай

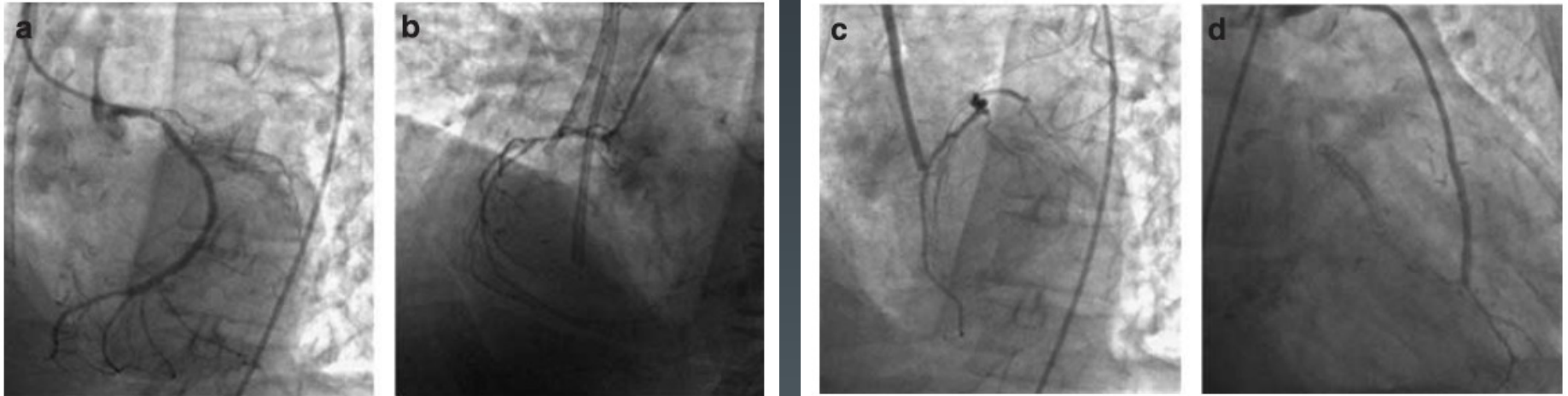


Figure 1 | Images of cardiac catheterization of the index patient. Cardiac catheterization showing grossly normal (a) left coronary and (b) right coronary and a (c) patent left internal mammary artery to left anterior descending graft and (d) saphenous vein graft to obtuse marginal 1 graft.

- Прогресия – нова тотална оклузия на ДКА, прогресия до тотална оклузия на преди установените лезии на ЛАД и ОМ1, нова остиална стеноза на РСХ
- Не е проведена интервенция



Клиничен случай

- Необходима е повишена клинична суспекция за ОКС при пациентите с ХБН (атипична клиника)
- Интерпретация на тестовете в контекста на висока вероятност за ОКС (въпреки повишение на тропонина при ХБН и ХД)
- След поставяне на диагнозата – медикаментозното лечение е както при пациентите без ХБН, със съобразяване на медикаментите и дозите

Заклучение

- Въпреки малкото данни от рандомизирани клинични проучвания, промените в последните години по отношение на медикаментозната терапия, перкутанните интервенции и сърдечната хирургия, налагат промени в поведението при пациентите в напреднала възраст и придружаващи заболявания като ХБН
- Очакват се нови терапевтични режими и рандомизирани проучвания при ОКС с високорискови пациенти
- В клиничната практика е необходим мултидисциплинарен подход и индивидуална преценка на пациента