

Какво да съобразяваме и какви са терапевтичните възможности при възрастни и ХБН

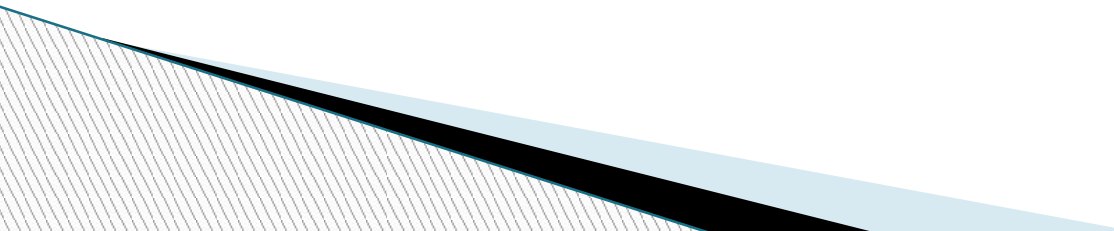
Проф. д-р Снежана
Тишева, дмн, FESC
МУ-Плевен

Епидемиология

- Възрастта е сърдечно-съдов рисков фактор , а коронарната болест /ИБС/ е най-честата причина за смърт при възрастни.
- Гериатричната популация в страни от Европа и Северна Америка в.т.ч. в България, бързо се разраства. В 2020 г., относителния дял на популацията над 80 се очаква да бъде между 3.7% и 7.5%



Известно е, че:

- ▶ Антитромбозната терапия е насочена към лечение и превенция на исхемичните инциденти при пациенти с различни форми на атеросклероза.
 - ▶ Успехът на антитромботичната фармакотерапия при възрастни хора е доказан , но възрастните са много по-податливи на страничните ефекти на антитромбозните средства.
- 

Известно е, че:

- ▶ Антитромбозната терапия е важна при заболявания с тромботичен потенциал, които увеличават своята честота експоненциално с възрастта. Ето защо изясняването на стратегията на антитромбозната терапия при възрастни пациенти има ключово значение.

БИОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

- ▶ Възрастовите промени в хемостазата най-общо се изразяват в това ,че балансът е нарушен поради намалената фибринолитична активност.
- ▶ Промените в самия тромбоцит водят до повишена тромбоцитна реактивност. Повишената тромбоцитна активност(ТА) корелира с повишено ниво на тромбоцитните фосфолипиди и повишеното трансмембранно сигнализиране.
- ▶ Повишената тромбоцитна активност се влияе от различни фактори с увеличаване на възрастта. Дегенерацията на съдовата стена и ендотелна дисфункция имат ключова роля за повишаване на ТА и артериалната тромбоза при възрастни.

Фактори променящи ТА

Coagulation proteins

Fibrinogen

↑

Factor V

↑

Factor VII

↑

Factor VIII

↑

Factor IX

↑

Factor XII

↑

High-molecular weight
kininogen

↑

Prekallikrein levels

↑

Anticoagulant proteins

Antithrombin III

↓ ♂; ↑ ♀

Protein C

= ♂; ↑ ♀

Protein S

= ♂; ↑ ♀

Tissue factor pathway
inhibitor

↓ ♂; ↑ ♀

Fibrinolytic proteins

Plasmin

↓

Plasminogen activator
inhibitor-1

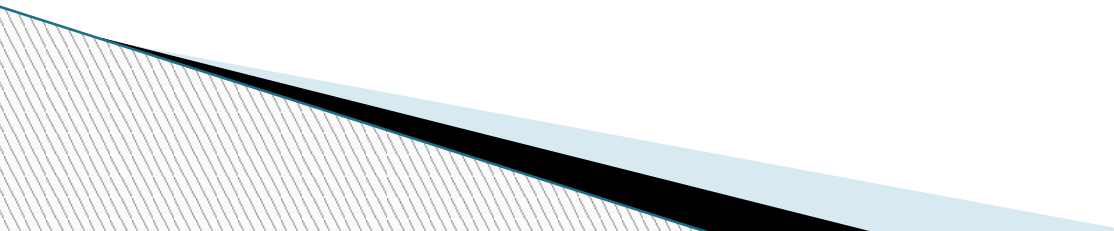
↑

D-dimer

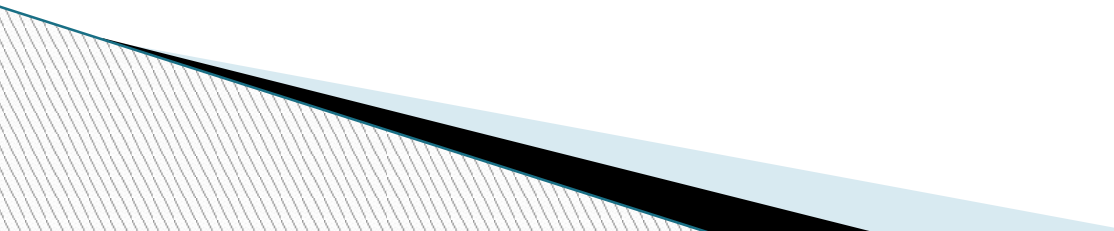
↑

ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

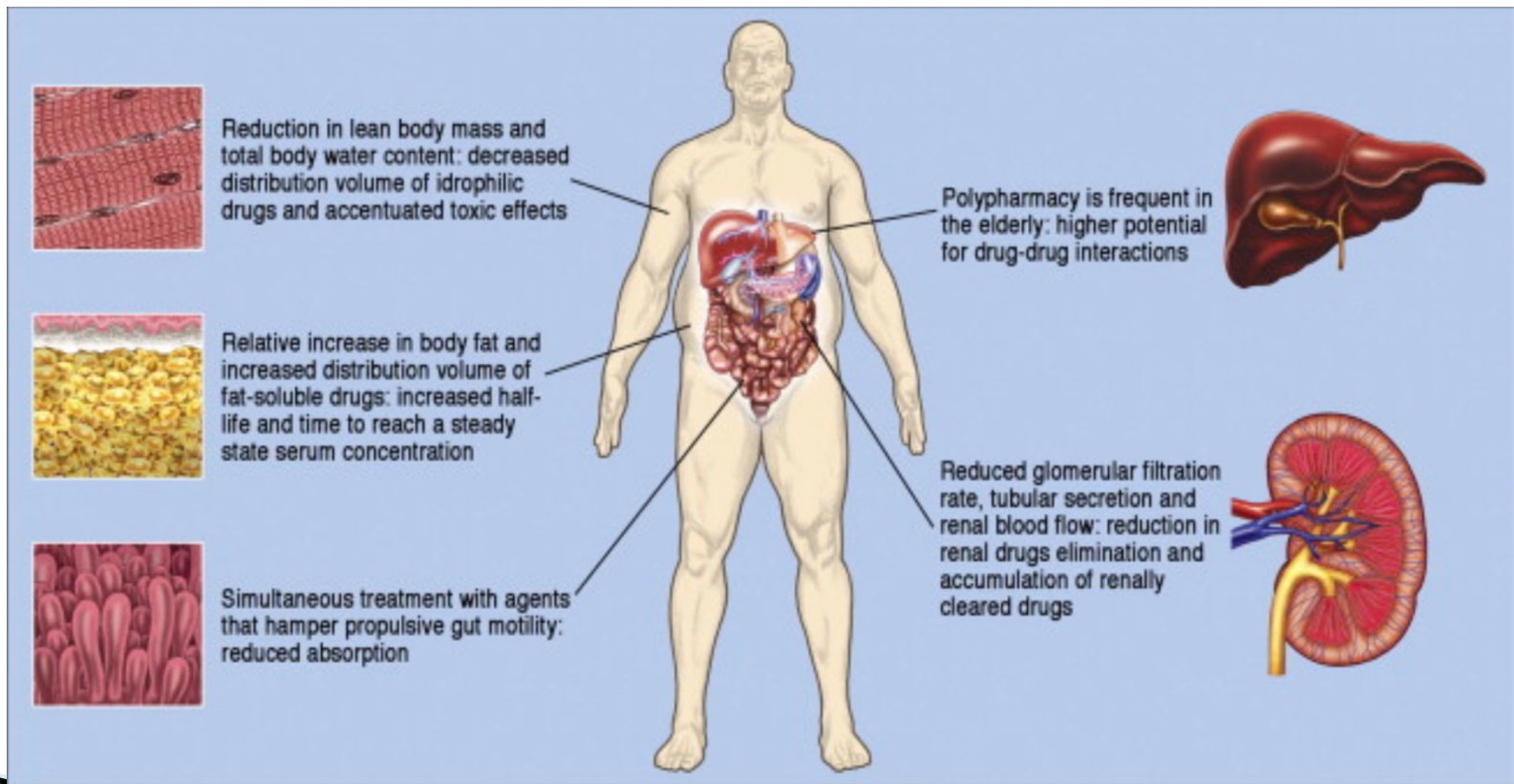
Няколко фармакологични съображения трябва да се имат предвид при назначаване на антитромбозна терапия при възрастни.

- От възрастта са зависими абсорбцията, разпределението, метаболизма и елиминацията на антитромбозните средства.
 - Полипрагмазията е честа при възрастни и съответно на това вероятността от междулекарствени взаимодействия нараства.
- 

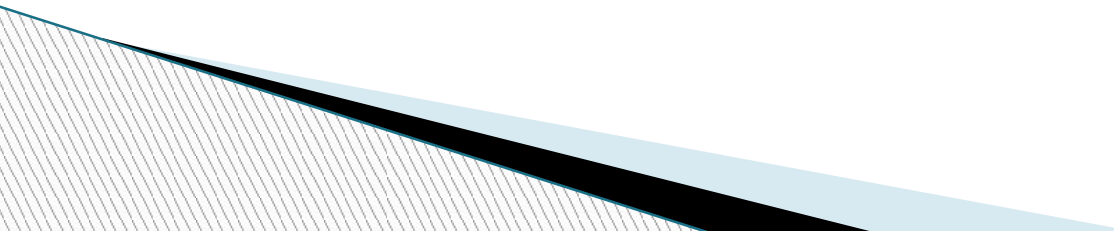
ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

- Ефектите на прилагания медикамент могат да се усилят или атенюират. Тези фармакокинетични и фармакодинамични влияния дават отражение върху ефикасността и безопасността на антитромботичната терапия при възрастни .
 - В допълнение свързаните с възрастта фармакодинамични промени водят до редукция на хомеостазните механизми
- 

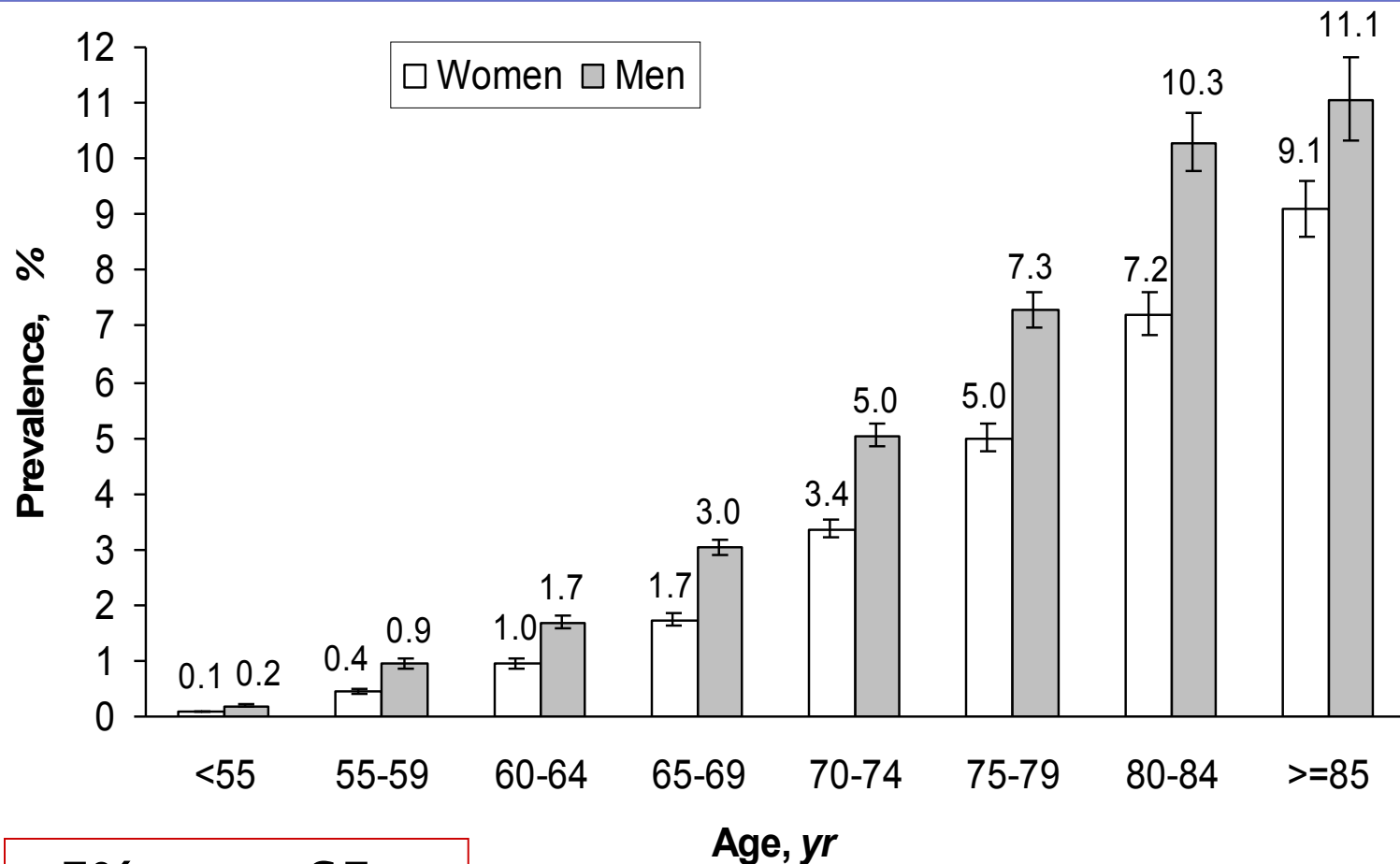
Механизми водещи до вариации в антитромботичния ефект при възрастни



Основни проблеми при възрастните

1. Тромбоза и антикоагулация
 2. Лечение на ДВТ
 3. Стартиране и поддържане на антикоагулантната терапия
 4. Профилактика на тромбозите
- 

Честота на предсърдното мъждене според пола и възрастта



5% age >65
10% age >80

Препоръки за анти тромбозната терапия



Аспирин

Няма чисти данни за страничните ефекти на Аспирин дори и в ниските дози при възрастни пациенти. Често те са резултати от субанализи в големите проучвания. Не е много ясно отношението полза /риск при възрастни пациенти при първична или вторична превенция.

Пациентите с повишен тромботичен риск имат повече ползи от Аспирин, но епизодите на мозъчни и ГИ кръвоизливи са повече и за това при тези с по-нисък тромботичен риск ползите са по-малко.

При преценка на риска Аспиринът се предписва за първична превенция според гайдлайните.

Аспирин

Метаанализите от Antiplatelet Trialists' Collaboration, върху 195 проучвания и 135 000 пациента aspirin-ът при вторична профилактика носи 22% редукция на риска от СС смърт, МИ и инсулт. Подобна е ползата при млади под 65 години и възрастни пациенти-над 65 години (19.4% с/у. 23.1%). Данните показват, че ниските дози Аспирин са толкова ефективни колкото и високите относно исхемичните инциденти, но са свързани с по-ниска честота на големите кръвоизливи. Според АСС/АНА ниски дози Аспирин се препоръчват при възрастни пациенти със стабилна ангина, ОКС, подлежащи на РСІ при липса на контраиндикации.

Adenosine diphosphate

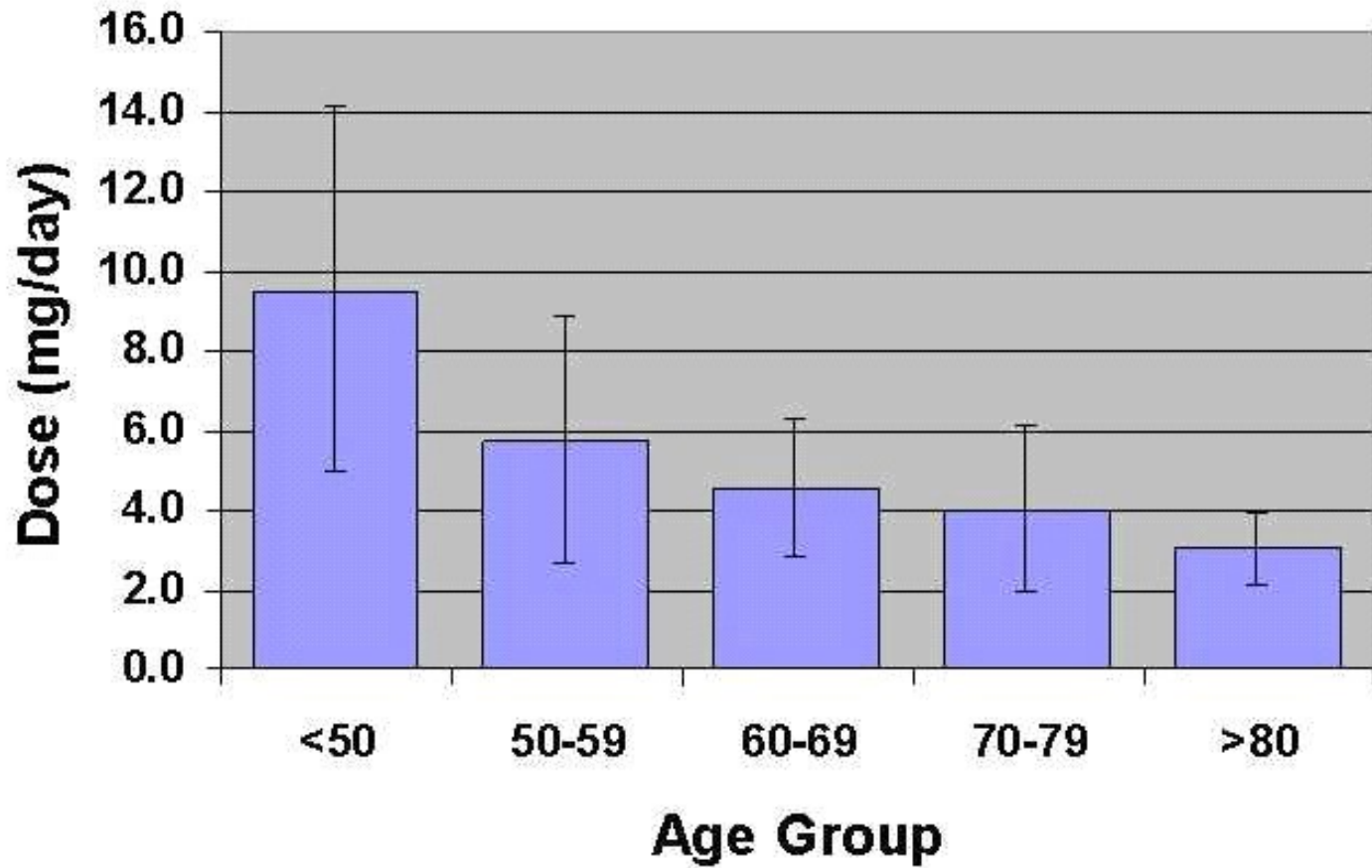
P2Y12 рецепторни антагонисти

Clopidogrel е алтернатива на аспирин за вторична превенция на исхемичните епизоди. При пациенти с ОКС и подлежаща РСІ, гайдлайните препоръчват clopidogrel и aspirin. В CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) комбинацията clopidogrel и aspirin постига 20% релативна редукция на комбинираната ССС, нефатален МИ и инсулт, но и 38% повишаване на комбинираните кръвоизливи за 1 година в сравнение с групата при която е приложен само aspirin

Warfarin при възрастни

- Дългосрочно определяне на дозата основано на INR определяне.
- INR поне веднъж месечно
- Инструктиране на пациентите и наблюдаващите ги да следят за използваните лекарства, остри заболявания и кръвоизливи.
- Не бива да се предоверяваме на еднократното изчисление на INR
- Определяне на антикоагулантната терапия в клиниката или от специалист-ролята на опита.

Warfarin Dose Requirements



Ролята на АХ при интракраниалното кървене

- АН > 160/95 → 7 x ↑ риска от вътречерепно кървене

Brott - Stroke 1986;17:1078

Saloheimo - Stroke 2001;32:399

Qureshi - NEJM 2001;344:1450

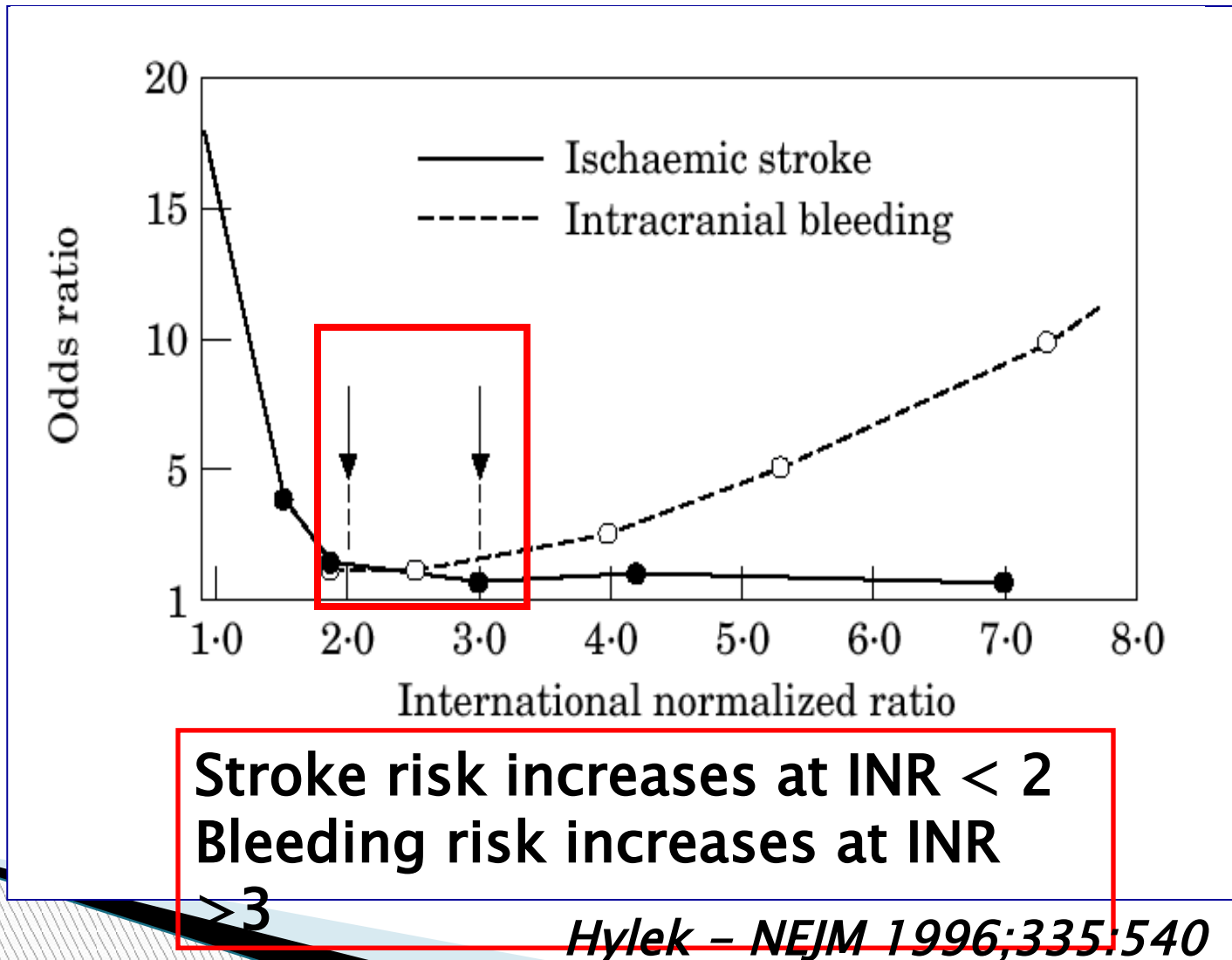
- АХ↑ повишава риска от вътрекраниално кървене

при ОАК

Hylek - Ann Intern Med 1994;120:897

SPAF - Arch Intern Med 1996;156:409

Терапевтичен прозорец при ОВКА



Предсърдно мъждене и инсулт

- проследяване във Framingham cohort

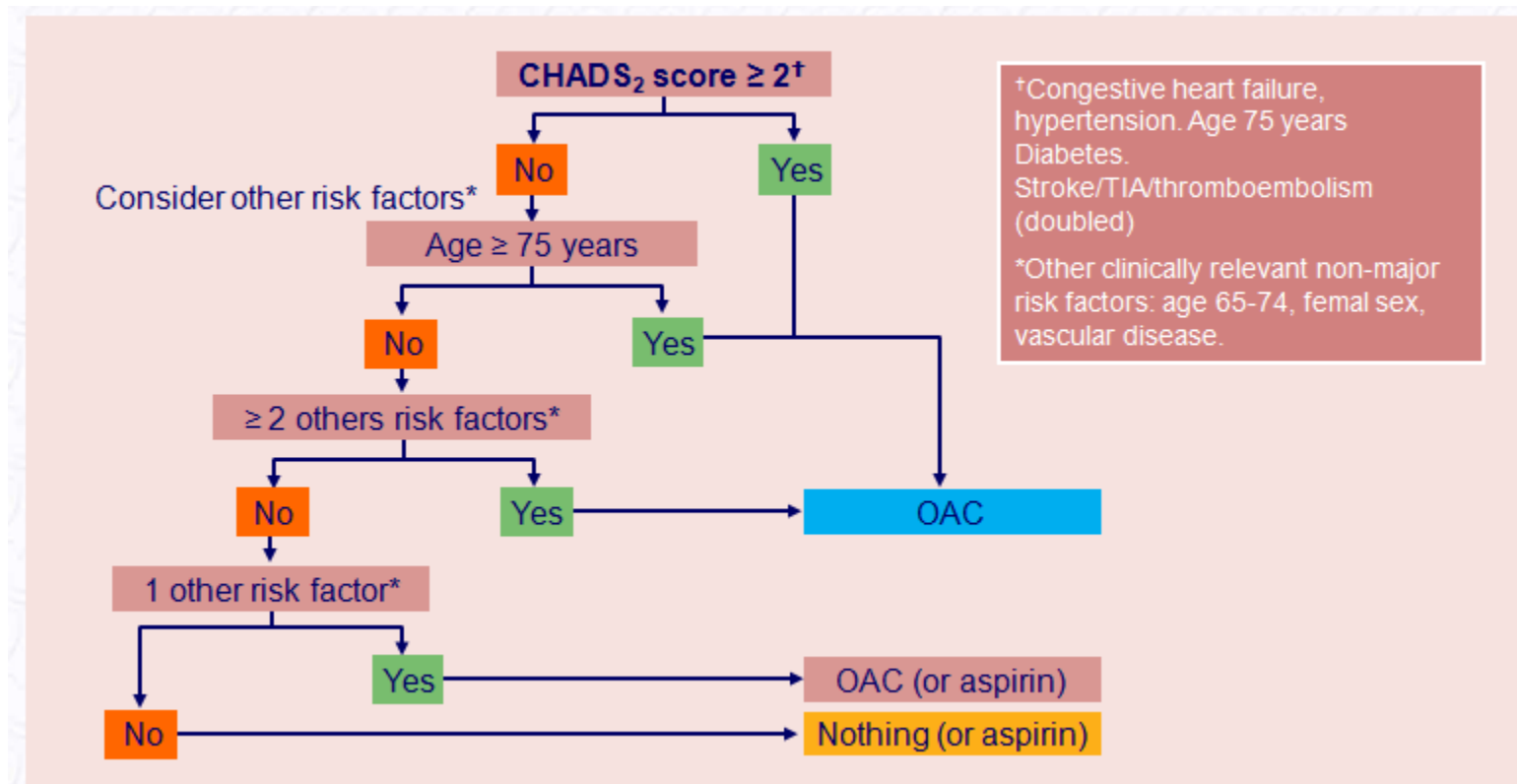
възраст	Честота на ПМ	инсулти/ 1000 п/г (без ПМ)	инсулти 1000 п/г (ПМФ)	RR
60-69	1.8%	4.5	21	4.7
70-79	4.7%	9	49	5.4
80-89	10.2%	14	71	5.0

РИСКОВИ ФАКТОРИ В СБОРА НА СИСТЕМАТА- CHA2DS2-VASc

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age \geq 75 ans	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category [i.e. femal sex]	1
Maximum score	9

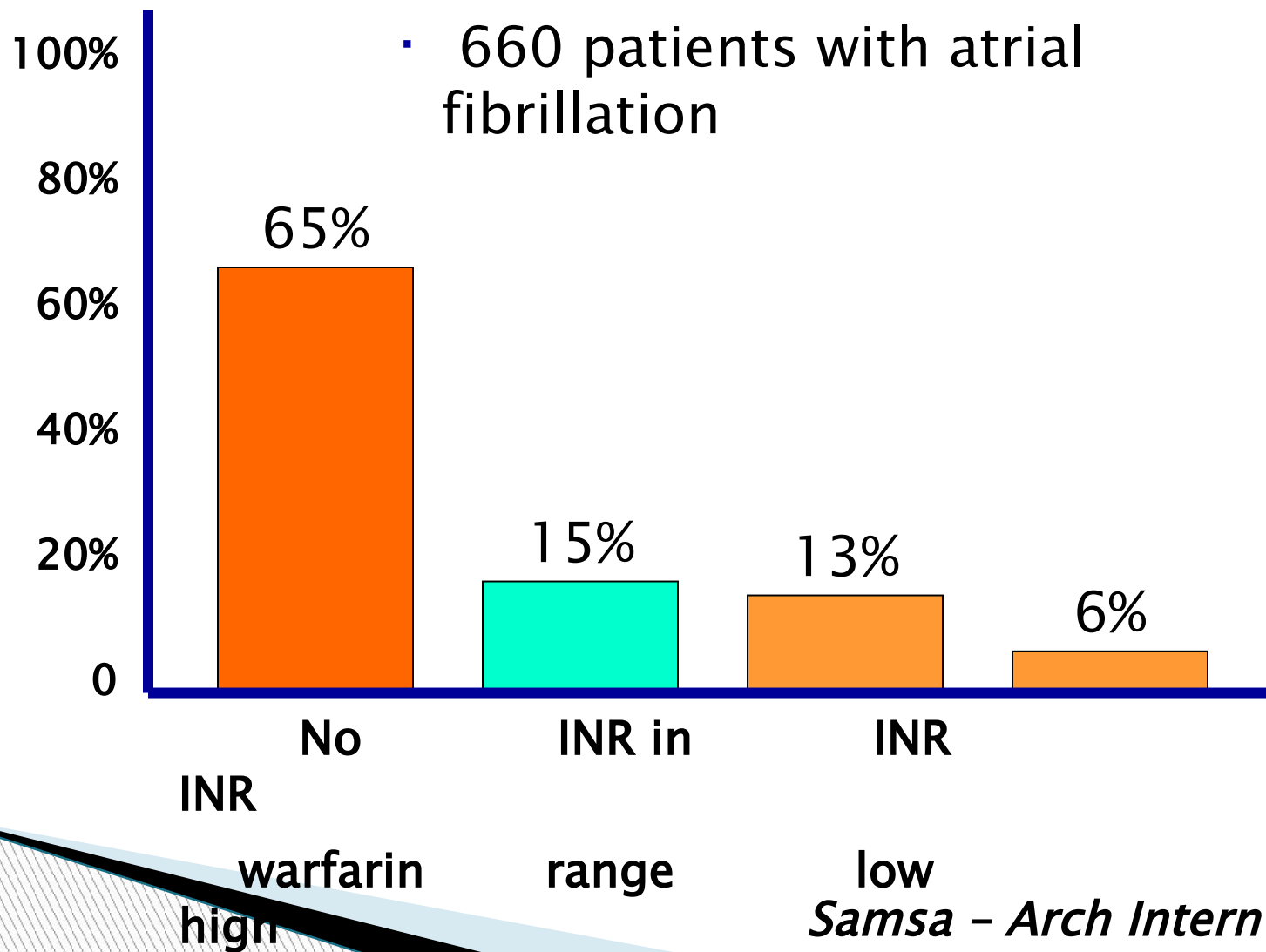
*Prior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque. Actual rates of stroke in contemporary cohorts may vary from these estimates.

ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ В ПРЕВЕНЦИЯТА НА ПМ



AF = atrial fibrillation; OAC = oral anticoagulant; TIA = transient ischaemic attack.

Неадекватна антикоагулация при ПМ



Прицелно INR при механични клапи

позиция	Рискови фактори	INR
аортна	Tilting disc or bileaflet	2.5 (2.0-3.0)
митрална	Tilting disc or bileaflet	3.0 (2.5-3.5)
друга	Caged ball or disc	3.0 (2.5-3.5)
друга	AF, poor LV, LAE	3.0 (2.5-3.0) + ASA

HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic*	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age > 65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

*Hypertension is defined as systolic blood pressure > 160 mmHg.

INR = international normalized ratio.

Диета при ОАК

- **Не ги съветвайте да намалят витамин К съдържащите храни= INR вариабилитета е по-голям**
- **Обратно –да се хранят с храни съдържащи повече vitamin K**
(броколи, спанак, брюкселско зеле)

Vitamin K съдържание в някои храни

храни	количество	съд. Vit K
печени броколи	1/2 чаша	92 µg
печен спанак	1/2 чаша	444 µg
зеле	1/2 чаша	418 µg
Брюкселско зеле	5 стръка	168 µg
Соево олио	7 ч.л.	134 µg

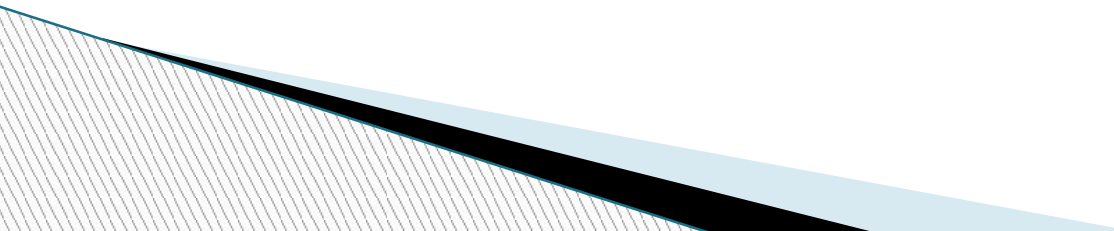
НСПВС и варфарин

- Като цяло не е проблем
- Ефектът върху INR непредсказуем
- Както при всички лекарства, трябва да има основателна причина за НСПВС
- Ако започне редовната употреба на НСПВС, проверете INR 4-7 дни по-късно
- Висок риск в напреднала възраст, помислете за добавяне на PPI

ASA и Warfarin

- ▶ Няма допълнителни ползи за повечето пациенти
- ▶ Определено увеличава риска от кървене
- ▶ Трябва да има основателна причина за комбинация :
стент на коронарната артерия; висок риск при
механична сърдечна клапа; TIA въпреки INR > 2
- ▶ Комбинацията на антитромбоцитен агент и варфарин
трябва да бъде активно решение

Тромбопрофилактика

- ▶ Много гериатрични болни са изложени на повишен риск от ДВТ
 - ▶ Няма доказателства, че профилактика води до увеличаване на ползата над риска
 - ▶ Когато пациентите са в остра фаза на заболяването, те трябва почти всички да получават антитромботични средства
 - ▶ А някои изискват продължаване на профилактика
 - ▶ Задължителна е профилактиката при голяма ортопедична хирургия: 2-4 седмици на НМХ, фондапаринукс, ривароксабан, дабигатран
- 

БТЕ при възрастни

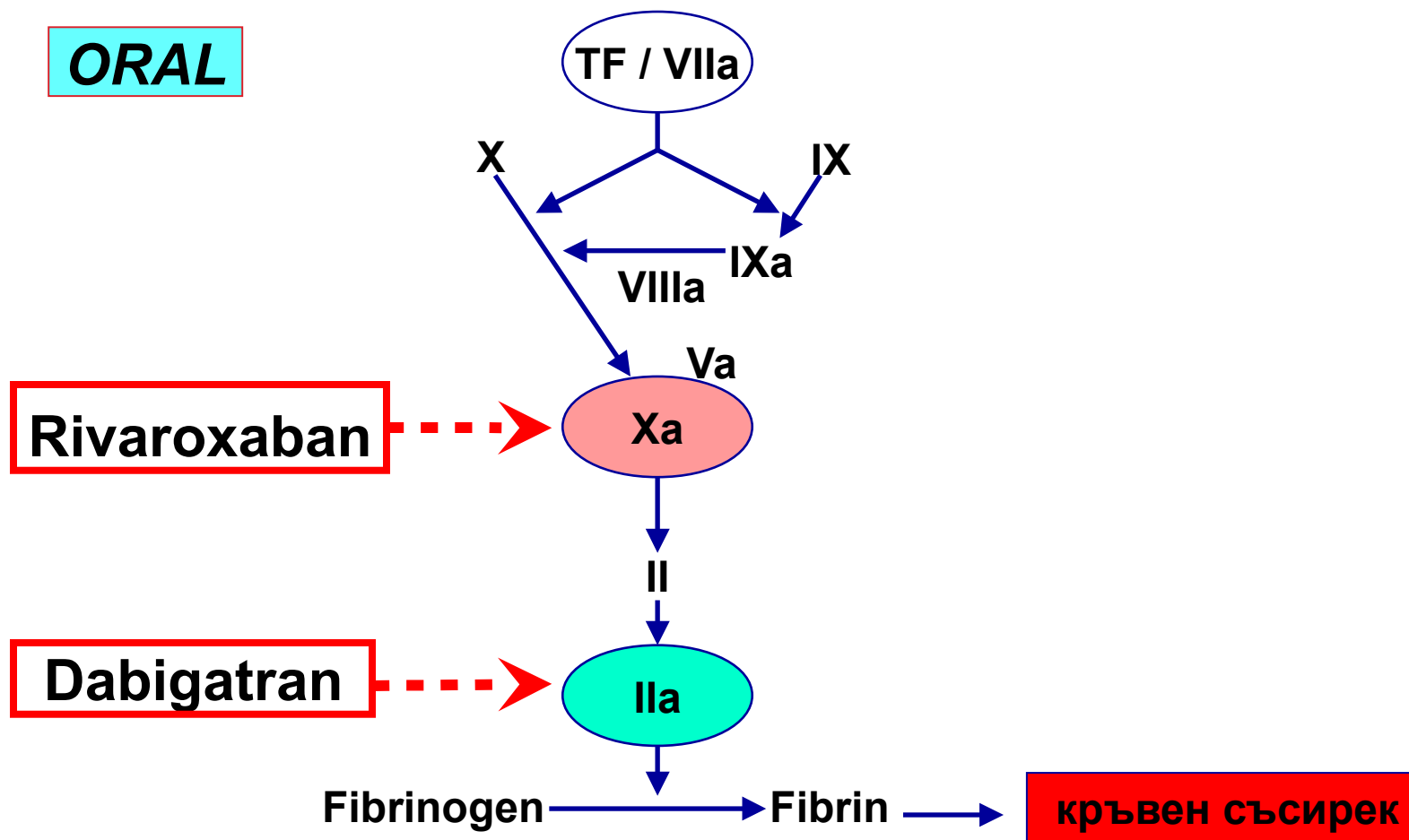
	Инциденти при възрастни ≥ 70 спрямо по-млади
ДВТ	4.7
БЕ	6.2

Бъдещето на тромбопрофилактиката

1. Перорален прием
2. Едно лекарство / една доза за (почти) всички пациенти, изложени на риск
3. Сравнително евтино
4. Да се използва рутинно за продължително намаляване на риска

Новите антикоагуланти = един таргет

ORAL



Rivaroxaban: директен инхибитор FXa

Производител	Bayer
Healthcare/Johnson & Johnson	
бионаличност	> 80%
ПИКОВО НИВО	2-4 ч
полуживот	6-9 ч (11-13 ч при
възрастни	
елиминация	2/3 бъбречна; 1/3
чернодробна	
лекарствени	↑ ниво с възможни CYP3A4
инхибитори	
взаимодействия	(ketokonazole, HIV протеазни
инхибитори)	
	↑ нива с възможни CYP3A4 индук
	(rifampin)
	Няма промяна в дозата

Dabigatran: орален тромбинов инхибитор

производител	Boehringer Ingelheim
бионаличност	4-6.5 %
Пиково ниво	2 часа
Полуживот	11 ч(14-17 ч при възрастни)
елиминация	85% бъбречна
лекарствени	няма ефект върху CYP450
взаимодействия	↑ нива на вз. С (verapamil, clarithromycin, quinidine) ↑ нива на взаимодействие с rifampin, Жълт кантарион

Rivaroxaban c/y Dabigatran

медикамент	Rivaroxaban	Dabigatran
бионаличност	$\geq 80\%$	$\leq 6\%$
таргет	Factor Xa	Factor IIa
полуживот	6-13 hrs	11-17 hrs
лек. взаимодействия	Few (CYP 3A4)	Few (P-gp)
бъречна екскреция	$< 35\%$	85%
Administration	1 тб.	2 капс
ефикасност	$> LMWH$	$\leq LMWH$

НОАК – специфични препоръки(2)

Препоръка

Клас

Степен

Когато се предписва дабигатран, доза от 150 мг два пъти дневно трябва да се има предвид за повечето пациенти преференциално пред 110 мг два пъти дневно, като последната доза е препоръчана при:

- пациенти в напреднала възраст ≥ 80 години
- едновременната употреба на взаимодействащи лекарства (напр. верапамил)
- висок риск от кървене (HAS-BLED ≥ 3)
- умерено бъбречно увреждане (CrCl 30-49 мл / мин)

IIa

B

Когато се обмисля ривароксабан, доза от 20 мг дневно трябва да се обсъжда за повечето пациенти в предпочитание пред 15 мг дневно, като последната доза е препоръчана при:

- висок риск от кървене (HAS-BLED ≥ 3)
- умерено бъбречно увреждане (CrCl 30-49 мл / мин)

IIa

C

Аrixaban

Аrixaban е орален , обратим и селективен инхибитор на фактор Ха (FHa). Аrixaban инхибира катализира и превръщането на протромбина в тромбин. Аrixaban няма директен ефект върху тромбоцитната агрегация, но индиректно инхибира тромбоцитната агрегация, предизвикана от тромбин. Чрез инхибиране на FHa, аrixaban намалява образуването на тромбин и развитието на тромб.

Eliquis® множество пътища за елиминация

Само 27% от Eliquis® се елиминира през бъбреците



Непромененият Аrixaban е основният компонент в плазмата без наличие на активни циркулиращи метаболити

Аrixaban

Дозиране:

- ▶ Обичайна: 5 мг орално два пъти дневно
- ▶ При пациенти с ≥ 2 характеристики (≥ 80 годишна възраст, телесното тегло ≤ 60 кг, Scr ≥ 1.5 мг / дл): 2,5 мг орално два пъти дневно
- ▶ На силни двойни инхибитори на CYP3A4 и P-GP: 2.5 мг орално два пъти дневно или да се избегне едновременната употреба (при пациенти, които вече са на намалена доза)
- ▶ На силни двойна индуктори на CYP3A4 и P-GP: Да се избягва едновременната употреба

НОАК в ортопедичната профилактика

- Перорален прием
 - Без мониторинг
 - Бързо начало
 - Възможност за повече пациенти да получат подходяща профилактика, за достатъчно дълъг период
 - Ще доведе до отстъпление от варфарин като профилактика
 - Overall costs may be ~ to LMWH and warfarin
- По-голямо
удобство за
пациента**

НОАК при хронично бъбречно заболяване – практически предложения



Europace (2013) 15, 625–651
doi:10.1093/europace/eut083

EHRA PRACTICAL GUIDE

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³, Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶, and Paulus Kirchhof^{7,8}

¹Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven, Leuven, Belgium; ²Department of Cardiology, Arnhem Ziekenhuis, Breda, Netherlands; ³Department of Cardiology, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany; ⁴Department of Neurology, Ruprecht-Karls Universität, Heidelberg, Germany; ⁵Uppsala Clinical Research Center and Dept of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; ⁶Clinical Cardiology, St George's University, London, UK; ⁷University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK; and ⁸Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Germany

Received 7 November 2012; accepted after revision 18 March 2013

- ▶ Редовно да се проследява бъбречната функция и да се прави съответната корекция на дозата
- ▶ Да се проследява бъбречната функция на следните интервали:

Интервал	Характеристики на пациентите
Веднъж годишно	стадий I–II (CrCl ≥ 60 mL/min)
На всеки 6 месеца	стадий III, пациенти в старческа възраст (> 75 години) или пациенти с влошено здраве, приемащи дабигатран (CrCl 30–60 mL/min)
На всеки 3 месеца	стадий IV (CrCl ≤ 30 mL/min)

Първоначални съображения при предписване на НОАК1

- Анализ на рисковете и предимствата: Налага ли се употреба на НОАК?
- Когато избирате НОАК, вземайте предвид съпътстващото лечение на пациента
- Помислете за прием на съпътстващи лекарства като инхибитори на протонната помпа за намаляване риска от кървене от гастроинтестиналния тракт
- Пациентите трябва да носят информационната карта: може да се използва обща карта за всички НОАК
- Необходимост да се запознаят пациентите с важността на строгото спазване на схемата на лечение: прекъсването или пропускането на доза е опасно

Практически препоръки за определяне на дозата при хронично бъбречно заболяване¹

Дабигатран	Апиксабан	Едоксабан*	Ривароксабан
CrCl 30–49: 150 mg BID (110 mg BID при „висок риск от кървене“ или според Насоките за 2012 г. на ESC) ²	CrCl 15–29 mL/min: 2,5 mg BID	Няма	CrCl 15–49 mL/min: 15 mg QD
Забележка: 75 mg BID е разрешен само в САЩ** - При CrCl 15–30 mL/min - При CrCl 30–49 mL/min - И друг фактор в оранжево (например верапамил)	Серумен креатинин $\geq 1,5$ mg/dL в комбинация с възраст ≥ 80 години или тегло ≤ 60 кг или с друг „жълт“ фактор: 2,5 mg BID		

В Европа дабигатран е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl <30 mL/min)

* Не е разрешен за употреба в Европа. Подробности ще бъдат актуализирани, когато КХП се финализира

** Не е показание на ЕМА. Препоръката е базирана на фармакокинетиката

1. Heidbüchel H et al. Europace 2013;15:625–51, 2. Heidbüchel H et al. Eur Heart J 2012;33:2719–47

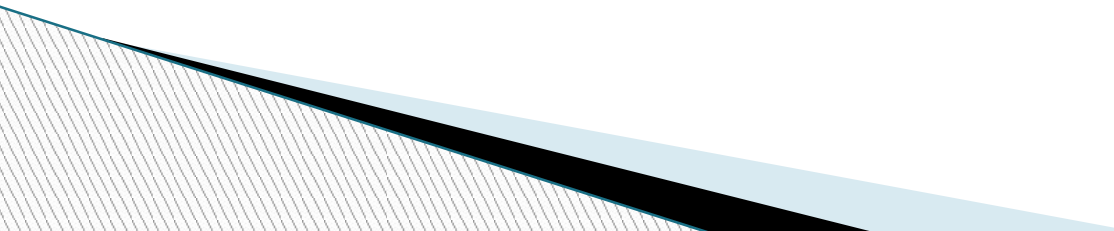
НОАК при хронично бъбречно заболяване – практически предложения (II)

- Редовно да се проследява бъбречната функция и да се прави съответната корекция на дозата
- Да се проследява бъбречната функция на следните интервали:

Веднъж годишно	стадий I-II (CrCl \geq 60 mL/min)
На всеки 6 месеца	стадий III, пациенти в старческа възраст (> 75 години) или пациенти с влошено здраве, приемащи дабигатран (CrCl 30-60 mL/min)
На всеки 3 месеца	стадий IV (CrCl \leq 30 mL/min)

При всички НОАК е необходимо редовно наблюдение при пациенти с нарушена бъбречна функция

Заключение:

- ▶ Физиологичните промени, които съпътстват стареенето имат важно влияние върху ефектите на терапевтични агенти, включително антитромботични медикаменти.
 - ▶ Като се има предвид, че атеротромботични болестни процеси се увеличават с възрастта и че разпространението на възрастното население непрекъснато се разраства, изясняването на стратегиите на антитромботично управление в тази кохорта с висока степен на риск е от ключово значение.
 - ▶ Дозирането на НОАК трябва да се съобразява с бъбречната функция, възрастта и телесната маса според съвременните ръководства
- 

Заклучение:

- ▶ Липсата на специализирани проучвания, проведени в напреднала възраст, обуславя липсата на препоръки за най-подходящия режим на антитромботично лечение или понякога има произволни допускания.
- ▶ Развитието на нови антитромботични средства с благоприятен профил на безопасност може да има обещаваща роля при тази все по-нарастваща част от население.
- ▶ Данните от мащабни клинични изпитания и специални проучвания при пациенти в напреднала възраст за оценка на безопасността и ефикасността на антитромботични стратегии са необходимост

Благодаря за вниманието!

