



Российский
геронтологический
научно-клинический
центр



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых: гериатрический подход

Главный гериатр Минздрава России

Главный гериатр Департамента здравоохранения города Москвы

Директор Российского геронтологического научно-клинического центра

РНМУ им. Н.И.Пирогова

Профессор, доктор медицинских наук

Ткачева Ольга Николаевна

*ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России*



Лечение артериальной гипертонии у «хрупких» пожилых пациентов: экспертное мнение

Концептуальные РКИ по АГ у пожилых

Вопрос	Исследования	Результат
Следует ли лечить АГ у пожилых?	EWPHE, 1991 MRC-S, 1992 STOP-1, 1999 SCOPE, 2000	Антигипертензивная терапия у пациентов 60-84 лет с СДАГ снижает риск ССЗ заболеваемости и смертности
Следует ли лечить ИСАГ у пожилых?	SHER, 1991 Syst-Europe, 1997 Syst-China, 1998	Антигипертензивная терапия у пациентов старше 60 лет с ИСАГ снижает риск ССЗ и смертности
Следует ли лечить АГ у больных >80 лет?	HVVET, 2008	Антигипертензивная терапия у больных АГ >80 лет снижает риск сердечно-сосудистых, цереброваскулярных событий и общую смертность

«Гериатрические» аспекты в рекомендациях по АГ

2011 г. АНА/АСС рекомендации по ведению АГ у пожилых

«несмотря на накопленные данные о пользе лечения, не следует назначать АГТ всем без исключения пациентам с АГ старше 80 лет ...при решении о начале лечения врач должен учитывать общее состояние пациента»

2011 г. NICE: впервые выделена группа ≥ 80 лет с отдельными целевыми значениями АД

2013 г. ЕОК/ЕОАГ: ↓ агрессивности лечения АГ у пожилых, введены понятия «хрупкие» и «сохранные» в рекомендации по АГ, градация целевых значений АД для пожилых и ≥ 80 лет в зависимости от «хрупкости»

2014 г. ОНК 8, МОАГ/АОАГ: Повышение уровня АД для начала АГТ и целевого АД для пациентов ≥ 60 лет со 140 до 150 мм рт.ст.

Ведение пациентов с АГ пожилого /старческого возраста требует особого подхода

«Хрупкость» имеет ключевое значение в

Клинические рекомендации

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ***

Clinical guidelines

**Diagnostics and treatment of arterial
hypertension****Авторы (рабочая группа по подготовке текста рекомендаций):**

И.Е. Чазова, председатель (Москва), Е.В. Ощепкова, зам. председателя (Москва),
Ю.В. Жернакова, секретарь (Москва).

Authors (working group preparing practice guidelines):

I.E. Chazova, chairman (Moscow), E.V. Oshepkova, deputy chairman (Moscow),
Yu.V. Zhemakova, secretary (Moscow).

- Группа пациентов 80 лет и старше не выделяется
- Не выделяется категория «хрупких» пациентов
- Возможность более высокого целевого АД (140-150 мм рт.ст.) и нижняя граница АД для пожилых с «дисциркуляторной энцефалопатией II-III степени, после инсульта с выраженными остаточными явлениями»

*Разработаны экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии
утверждены на заседании пленума Российского Медицинского Общества по артериальной гипертонии 28 ноября 2013 года
и профильной комиссии по кардиологии 29 ноября 2013 года

«Гериатрические» аспекты в рекомендациях по АГ

- 2015 г. Создана Рабочая группа ЕОАГ, ЕОК и Общество Гериатрической Медицины Евросоюза (ОГМЕС) для изучения особенностей течения АГ у лиц старше 80 лет
- 2016 г. Опубликовано Экспертное мнение Рабочей группы ЕОАГ/ЕОК/ОГМЕС по лечению АГ у очень пожилых хрупких паци

Hypertension

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



An Expert Opinion From the European Society of Hypertension–European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects

Athanase Benetos, Christopher J. Bulpitt, Mirko Petrovic, Andrea Ungar, Enrico Agabiti Rosei, Antonio Cherubini, Josep Redon, Tomasz Grodzicki, Anna Dominiczak, Timo Strandberg and Giuseppe Mancina

Hypertension. published online March 14, 2016;
Hypertension is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2016 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0194-911X. Online ISSN: 1524-4563

Лечение АГ у хрупких пациентов пожилого и старческого возраста: открытые вопросы

- Существует ли польза антигипертензивной терапии?
- Одинакова ли польза антигипертензивной терапии для пациентов с и без синдрома старческой астении (у «хрупких» и «крепких»)?
- Уровень АД для назначения медикаментозной терапии у пациентов с синдромом старческой астении?
- Целевой уровень АД с оптимальным отношением польза/риск у пациентов с синдромом старческой астении?

Проект

**Лечение артериальной гипертензии
у пациентов пожилого и
старческого возраста с синдромом
старческой астении**

Синдром старческой астении: определение

- «Старческая астеня» = «хрупкость» (frailty)
- Старческая астеня – ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются: общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, снижение физической и функциональной активности многих систем, снижение адаптационного и восстановительного резерва организма
- Синдром старческой астении (ССА) способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию и ухудшает прогноз состояния здоровья

Составляющие комплексной гериатрической оценки

Компонент КГО	Описание
Анамнез	Условия жизни, качество питания, сна, наличие хронической боли, потребности в помощи, отношение к старости, жизненные приоритеты
Физический статус	Выявление гериатрических синдромов (например, синдрома падений, недержания мочи, мальнутриции, снижение физической активности и прочих)
Функциональный статус	Оценка базовой и инструментальной функциональной активности, тесты для оценки мобильности, определение мышечной силы
Нейропсихическое исследование	Выявление изменений психического статуса (когнитивный дефицит, деменция, депрессия), психологических особенностей личности
Социальный статус	Выявление социальной роли и характера социальных взаимоотношений; условия проживания, потребность социальной помощи и уходе

КГО - междисциплинарный диагностический процесс количественной оценки накопленных дефицитов и расчетом индекса "хрупкости" для определения индивидуального плана

Скрининговый опросник «Возраст не помеха» для выявления синдрома старческой астении

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев? (Вес)	Да/Нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения ЗР ения или С луха?	Да/Нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года Т равмы, связанные с падением?	Да/Нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Н астроение)	Да/Нет
5	Есть ли у Вас проблемы с П амятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли Вы недержанием М очи?	Да/Нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Х одьба до 100 м/ подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет

Каждый ответ «Да» = 1 балл

Алгоритм выявления старческой астении

Пациенты с АГ
60 лет и старше

Скрининговый опросник «Возраст не помеха»

0 баллов

Нет ССА
(«крепкий»)

Обычное
ведение

Ежегодный скрининг для
выявления ССА

1-2
балла

Преастения

Целесообразна
консультация
гериатра

Тщательное мониторингирование
на предмет развития ССА

≥ 3 балла

Старческая
астения
(«хрупкий»)

Консультация
гериатра

КГО/Индекс «хрупкости»
Индивидуальный план ведения
Наблюдение совместно с
гериатром

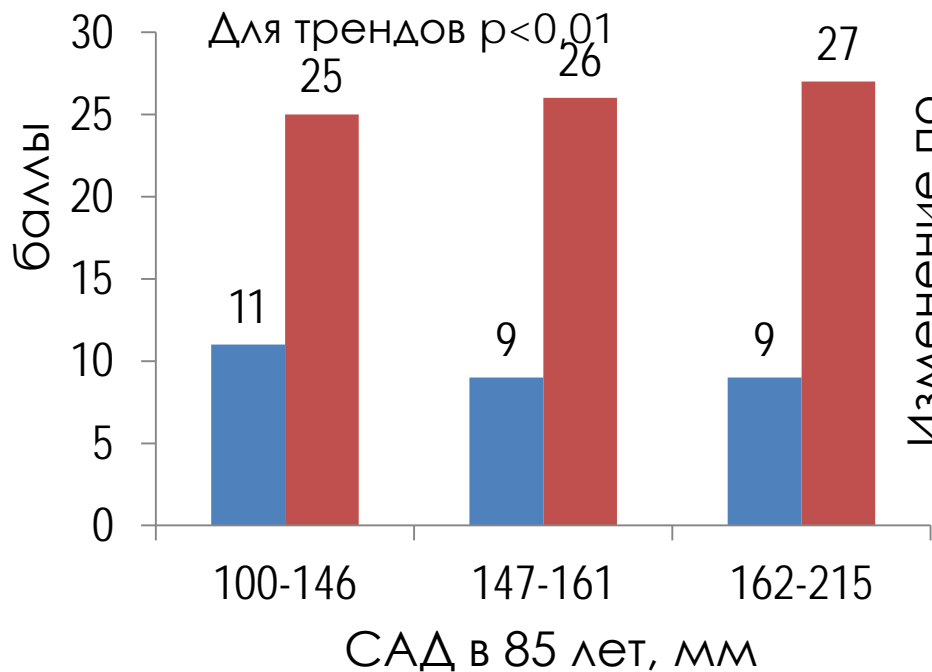
АД и синдром старческой астении

- Повышенное АД в среднем возрасте ассоциировано с худшим физическим состоянием и функциональным статусом в пожилом возрасте
- Повышенное АД в старшем возрасте не однозначно связано с физической и функциональной активностью

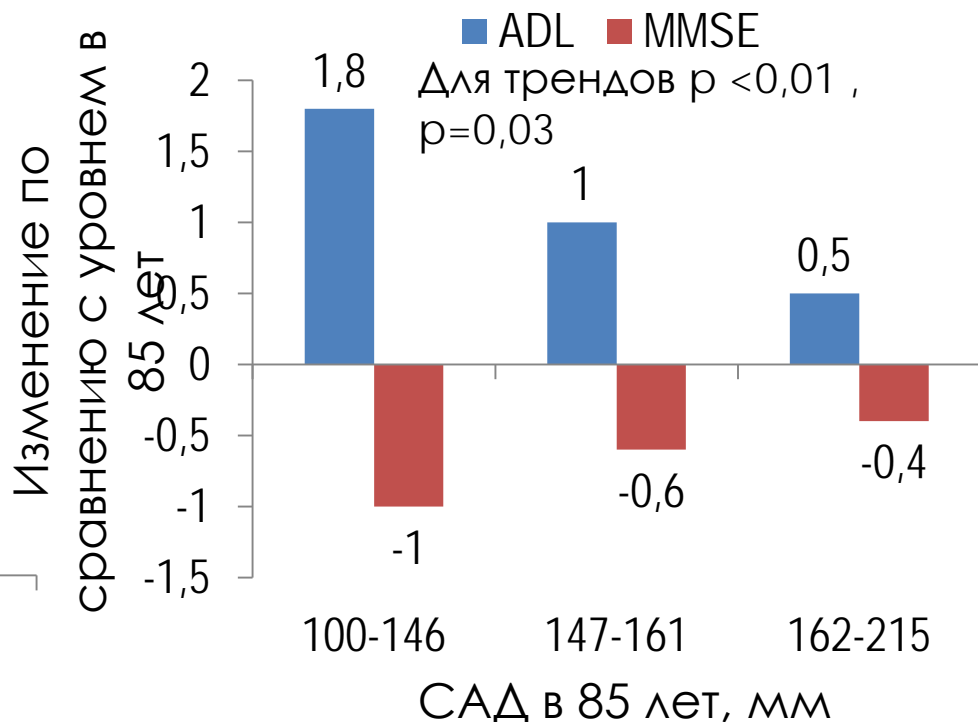
Leiden 85-plus Study: индекс инвалидизации по шкале базовой повседневной активности (ADL) и когнитивный статус (MMSE) у лиц ≥ 85 лет в зависимости от САД

N=507 85 лет, живущие дома, измерение АД дома в 85 лет, ежегодная оценка ADL и MMSE до 90 лет, наблюдение 3,2 года

ИнвADL и MMSE в 85 лет



Ежегодные изменения инвADL и MMSE после 85 лет

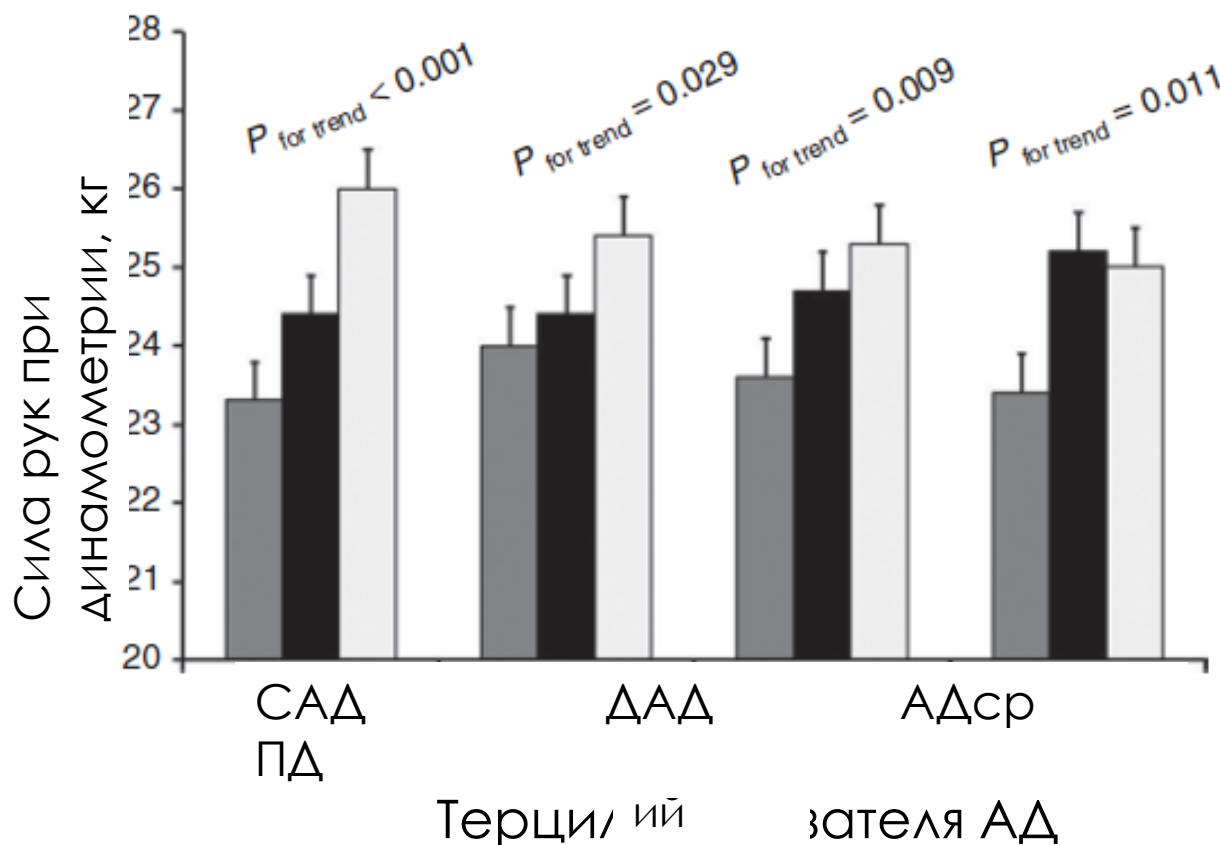


ADL - activity of daily living базовая активность в повседневной жизни, шкала инвалидизации Бартел: чем выше балл, тем хуже, прирост - ухудшение

MMSE - Mini-Mental State Examination. – когнитивный статус

Чем выше АД, тем больше сила рук при динамометрии

N=550, 85 лет, измерение АД и силы рук (динамометрия), проспективное наблюдение до 89 летнего возраста



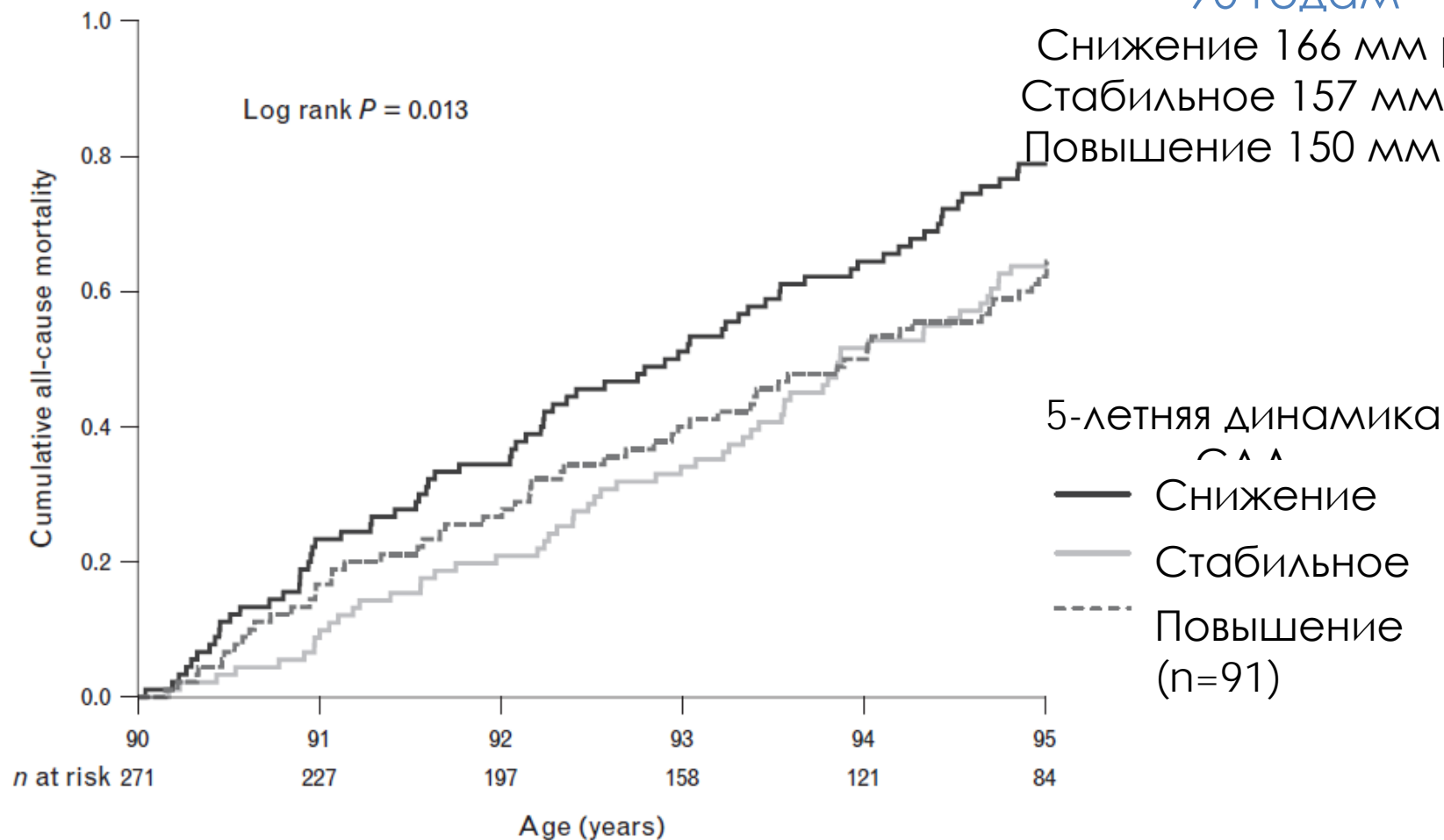
Каждые 10 мм рт.ст. снижения САД между 85 и 89 годами = 0,4 кг
снижение силы рук

Leiden 85-plus Study: Общая смертность после достижения 90 лет в зависимости от 5-летней динамики САД (между 85 и 89 годами)

N=271, 85 лет на момент включения, измерение АД на дому в 85 и 90 лет
Среднее САД в возрасте 85 лет 157 мм рт.ст., в 90 лет 151 мм рт.ст.

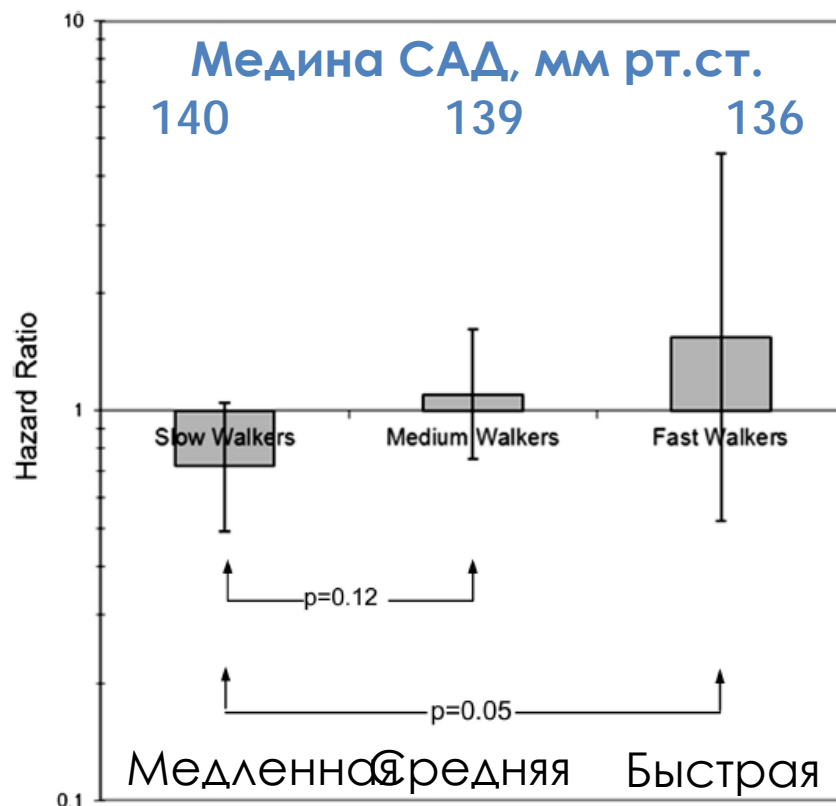
АД в 85 лет по трендам к 90 годам

Снижение 166 мм рт.ст.
Стабильное 157 мм рт.ст.
Повышение 150 мм рт.ст.



Ассоциации повышенного САД >160 мм рт.ст. в исходами различается в зависимости от скорости ходьбы

N=1,562, возраст 60 – 101 года, самоотчет о скорости ходьбы

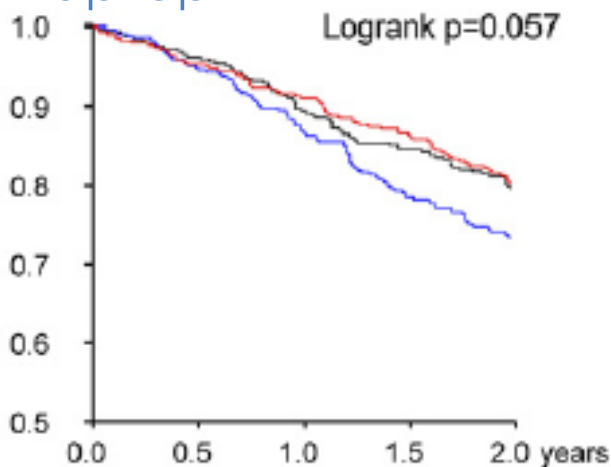


САД >160 мм рт.ст. ассоциировано с ухудшением исходов только у сохранных **ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ**

PARTAGE: Обратная связь общей смертности с САД и амплификацией ПД у резидентов домов престарелых, получающих антигипертензивную терапию

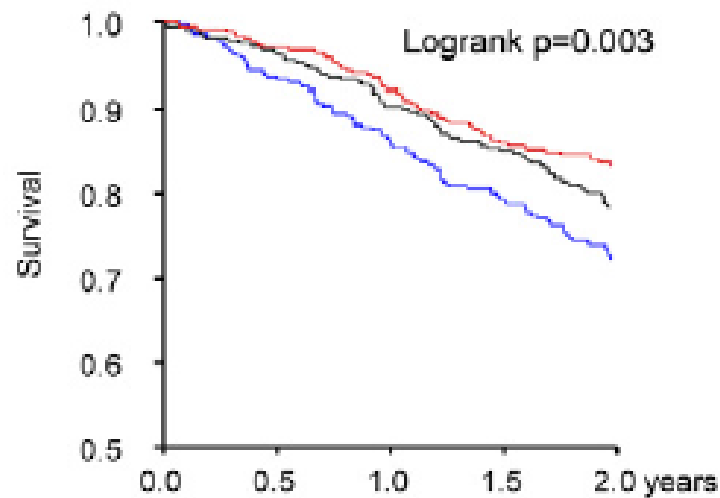
1,126 (874 женщины) пациента в домах престарелых, средний возраст 88 лет. Наблюдение 2 года, 247 умерли

САД в плечевой артерии



На каждые 10 мм рт.ст. повышения САД снижение риска смерти на 9%, $p = 0.017$

Амплификация ПД



На каждые 10% повышения амплификации ПД снижение риска смерти на 24%, $p = 0.0003$

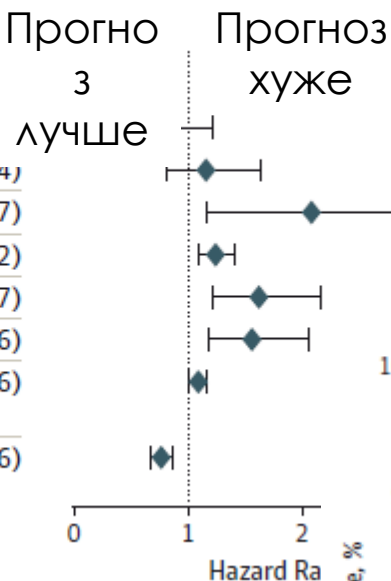
PARTAGE: Низкое САД на фоне лечения и большее число АГП ассоциировано с ухудшением исходов

1127 резидентов домой престарелых, старше 80 лет (средний возраст 87.6 года, 78.1% женщины).

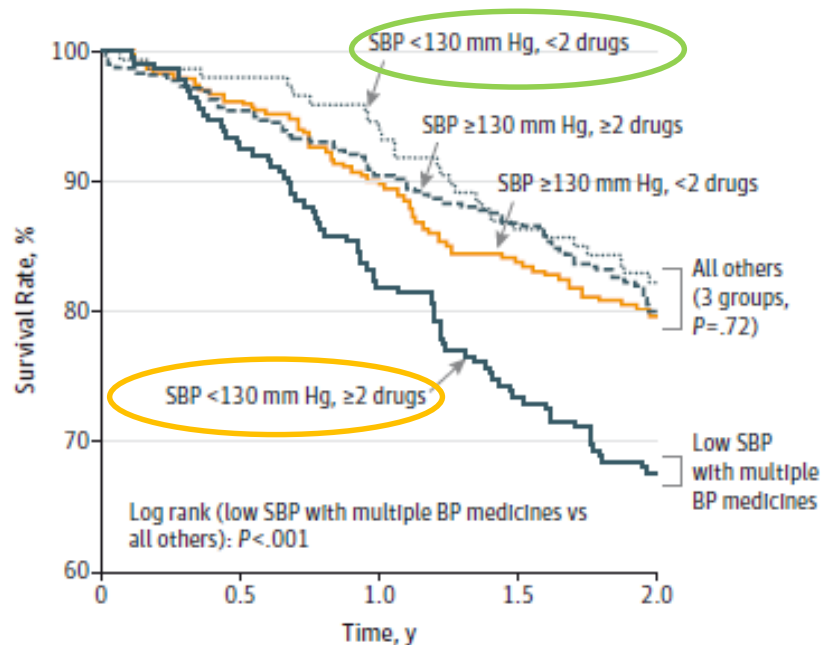
Оценка АД - СКАД в течение 3 дней. Наблюдение 2 года

Предикторы исходов

Adjusted analysis	HR (95% CI)	Прогноз лучше	Прогноз хуже
SBP <130 mm Hg	0.75 (0.46-1.16)	◆	
≥2 Anti-HTN drugs	1.16 (0.82-1.64)		◆
SBP <130 mm Hg and ≥2 anti-HTN drugs	2.09 (1.16-3.77)		◆
Age, per 5 y	1.25 (1.10-1.42)		◆
Male sex	1.63 (1.22-2.17)		◆
BMI ≤25	1.57 (1.19-2.06)		◆
Charlson Comorbidity Index score, per 1-point increase	1.09 (1.03-1.16)		◆
ADL score, per 1-point increase	0.77 (0.68-0.86)	◆	



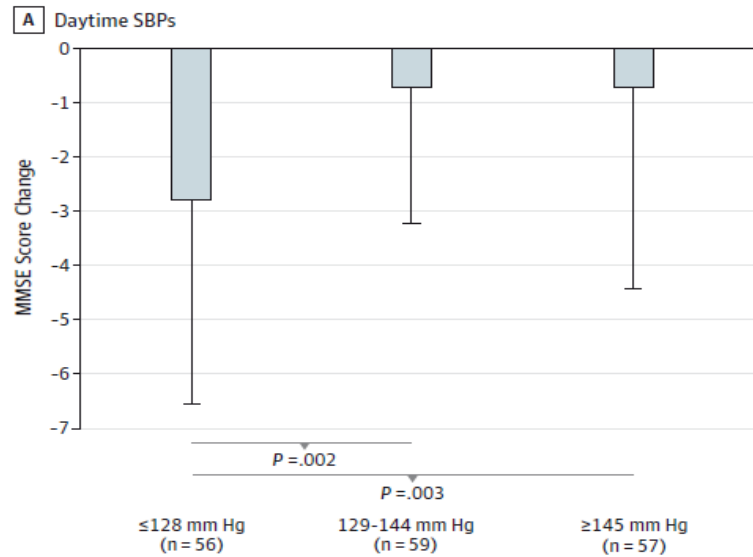
Выживаемость в зависимости от САД и количества АГП



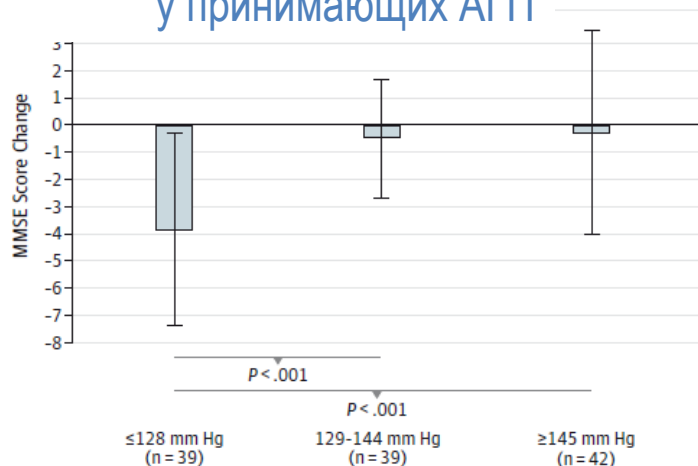
Уровень САД, антигипертензивная терапия и исходы у пациентов с когнитивными нарушениями

N=172, средний возраст 79 лет, MMSE 22.1, 68.0% деменция, 32.0% легкие когнитивные расстройства, 69.8% прием АГП. Клиническое АД СМАД. Медиана наблюдения 9 мес

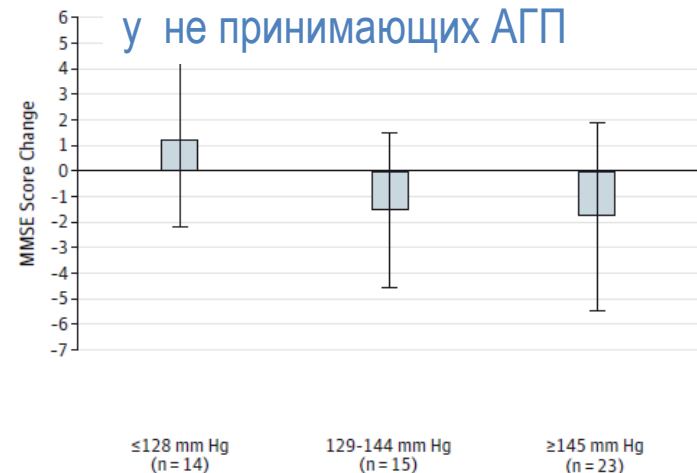
Чем ниже дСАД, тем больше снижение MMSE



Изменение MMSE в зависимости от дСАД у принимающих АГП



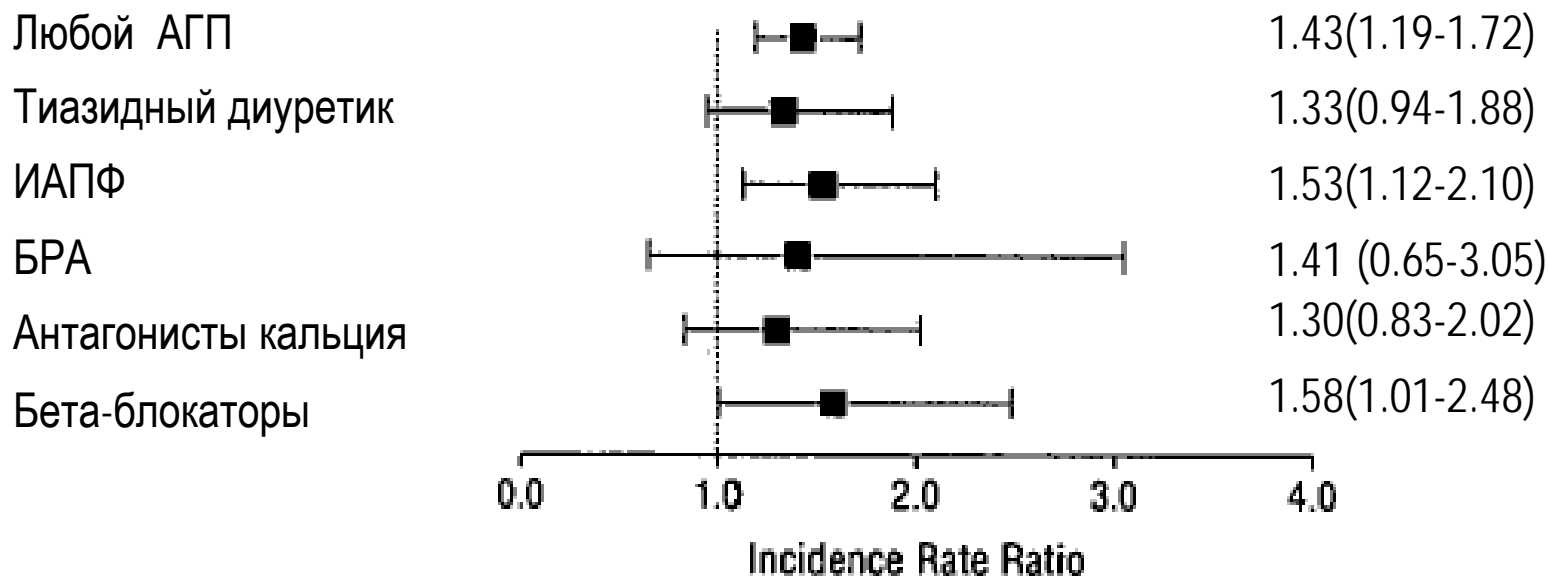
Изменение MMSE в зависимости от дСАД у не принимающих АГП



Начало антигипертензивной терапии у пациентов старше 65 лет ассоциировано с повышением риска перелома шейки бедра в течение первых 45 дней лечения

Онтарио, 301 591 пациентов, которым впервые была назначена АГТ, 1463 переломов шейки бедра

Начало антигипертензивной терапии ассоциировано с повышением риска перелома шейки бедра на 43%



АД и прогноз у «хрупких» очень пожилых пациентов

- У «хрупких» пациентов старческого возраста низкий уровень АД взаимосвязан
 - ухудшением когнитивного статуса
 - прогрессирующим атрофией мозга
 - ухудшением функционирования
- Уровень АД у людей старческого возраста начинает постепенно снижаться за 3 года до смерти

АД и синдром старческой астении: резюме

- Развитие старческой астении меняет характер взаимосвязи между АД и исходами
- Низкое АД у хрупких - индикатор старости сердечно-сосудистой системы и предиктор неблагоприятных исходов
- Высокое АД у очень пожилых - компенсаторный механизм, необходимый для обеспечения перфузии головного мозга

Феномены АД у пожилых: ортостатическая гипотония

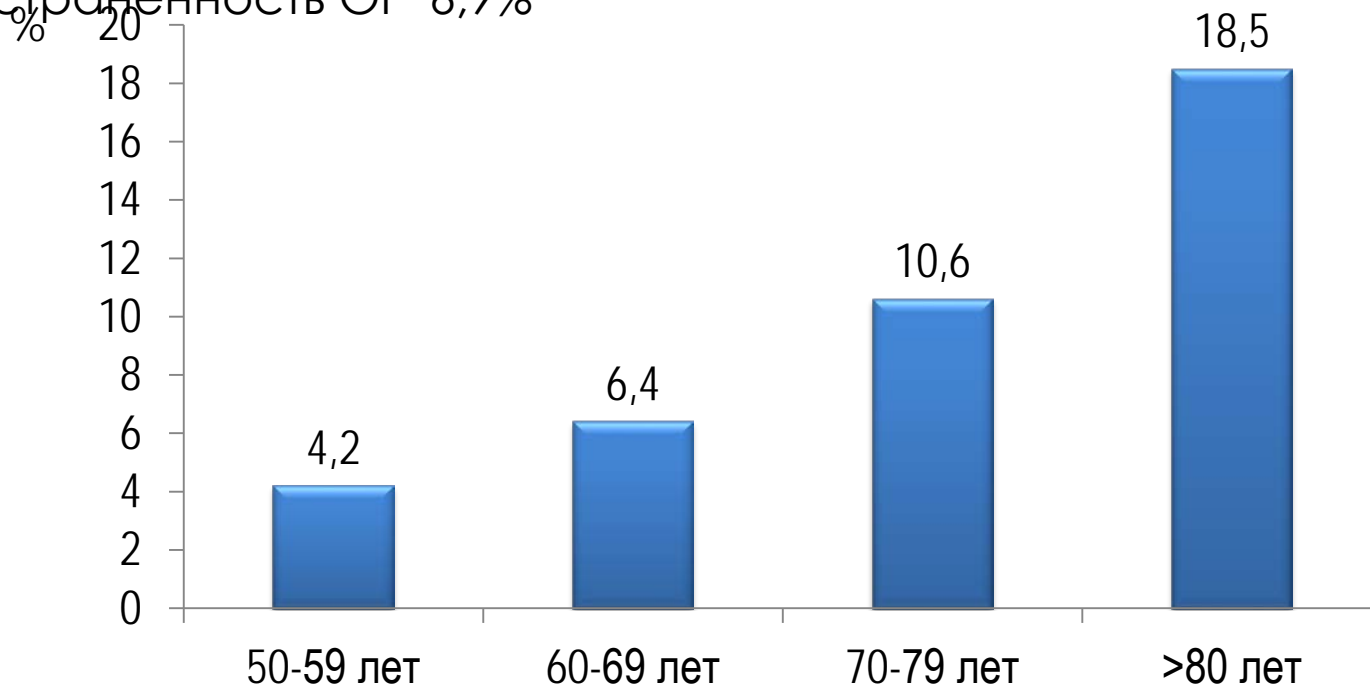
- Методология измерения АД и ЧСС
 - Через ≥ 7 мин в положении лежа
 - Через 1, 2 и 3 минуты после перехода в вертикальное положение
- Ортостатическая гипотония - снижение САД на ≥ 20 и/или ДАД на ≥ 10 мм рт.ст. у нормотензивных пациентов или на $\geq 30/10$ мм рт.ст. у пациентов с АГ в положении лежа

TILDA: Частота ортостатической гипотонии в пожилом возрасте

N=4475, репрезентативная когорта ≥ 50 лет. Измерение АД «от удара к удару»

Ортостатическая гипотония - \downarrow АД на $\geq 20/10$ мм рт.ст. после перехода в вертикальное положение

Распространенность ОГ 6,9%



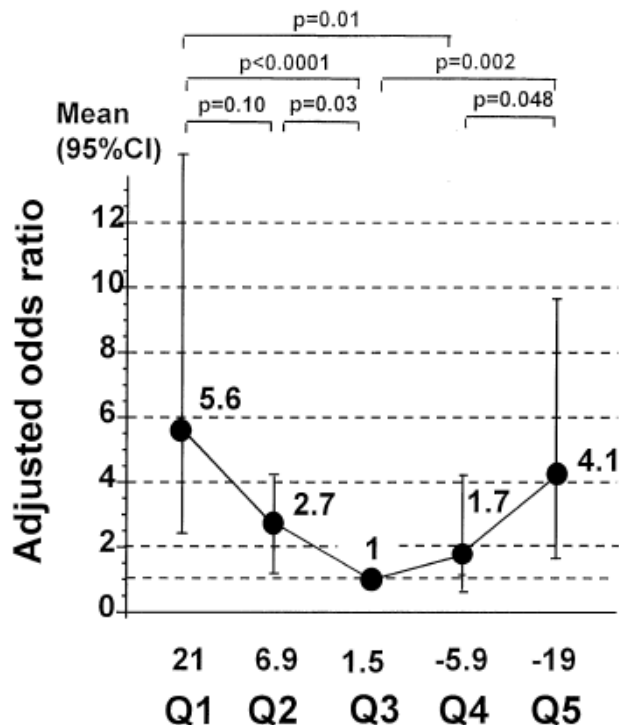
АГ и ортостатическая гипотония у пациентов пожилого/старческого возраста

- АГ, особенно неконтролируемая, повышает частоту ОГ
- Сочетание неконтролируемой АГ с ОГ
 - ↑ риск падений и травм,
 - Риск падений выше, чем при контролируемой АГ
 - Нарушение равновесия из-за невозможности поддержать адекватную перфузию головного мозга
 - ↑ риска смерти
- ↓АД при АГП с достижением контроля АД не усугубляет ортостатическую гипотонию

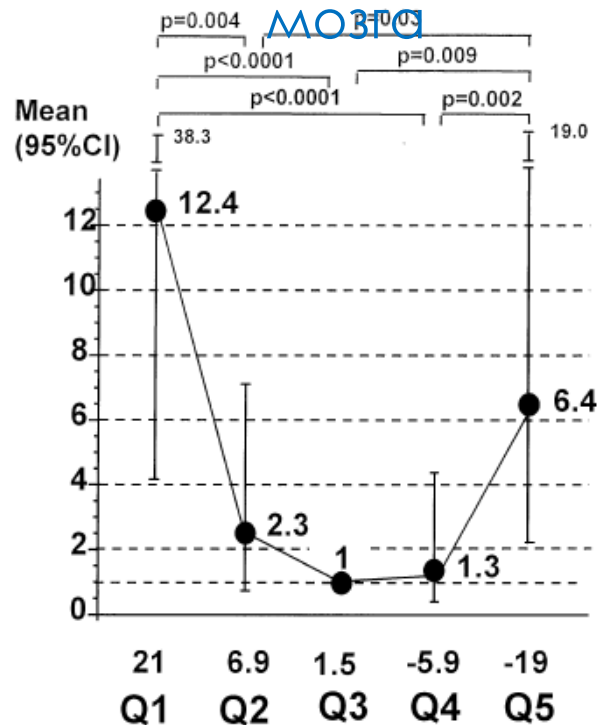
U-образная зависимость между ортостатической реакцией АД и немymi ишемическими повреждениями головного мозга

N=241, АГ, средний возраст 73 года, МРТ головного мозга

Немой инфаркт мозга



Множественные немые инфаркты мозга



Ортостатическое изменение САД, мм рт.ст.

Ортостатическая гипо- у пожилых/очень пожилых: резюме

- Оценка ортостатической реакции АД обязательна!
- Избыточная ортостатическая реакция АД у пожилых/очень пожилых – признак дисрегуляции сердечно-сосудистой системы
- Тщательный анализ факторов, предрасполагающих к ортостатической гипотонии
 - лечение?
 - недоедание?
 - обезвоживание?

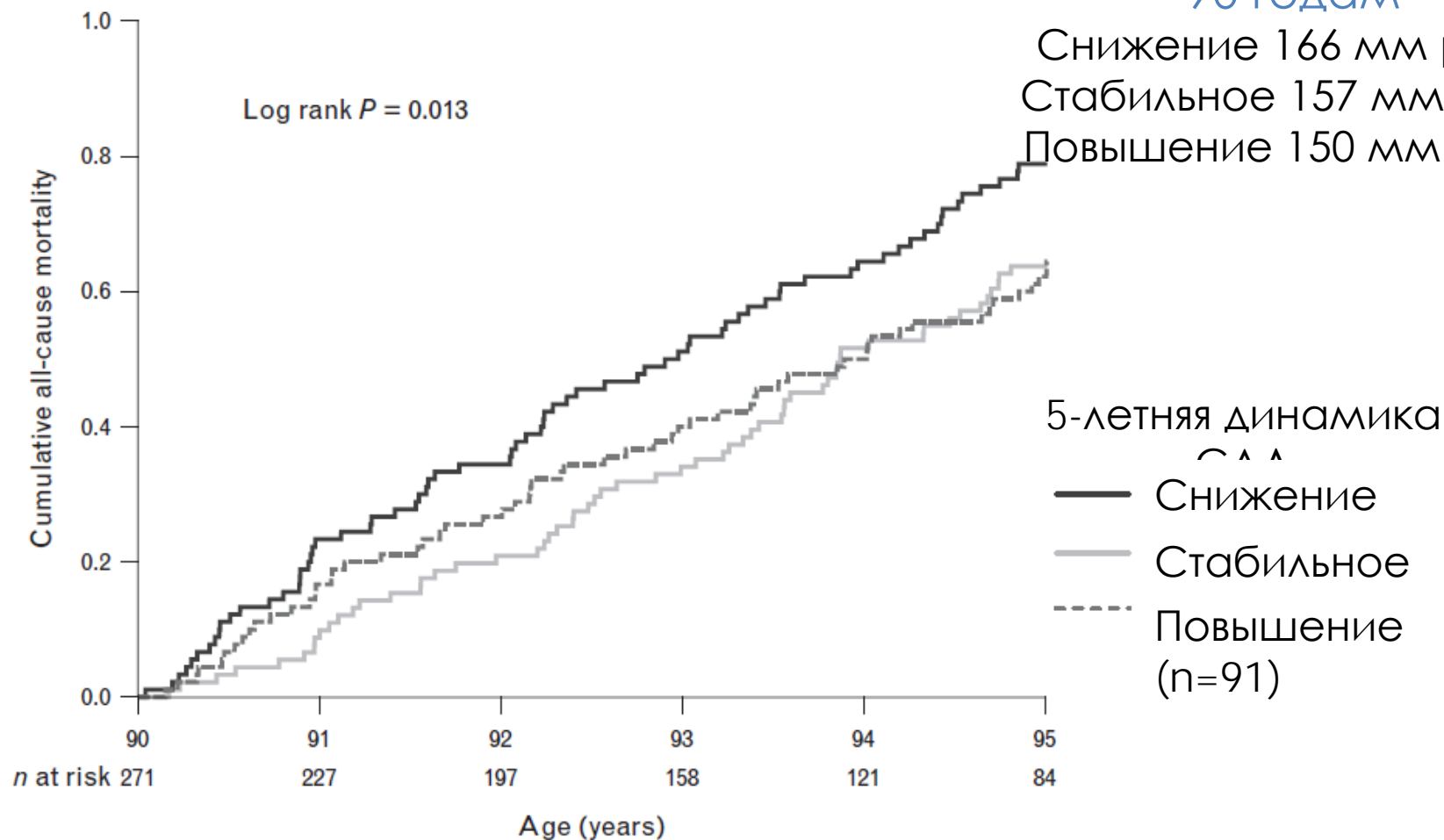
**Одинакова ли польза
антигипертензивной терапии
для пациентов с и без
синдрома старческой
астении (у «хрупких» и
«крепких»)?**

Leiden 85-plus Study: Общая смертность после достижения 90 лет в зависимости от 5-летней динамики САД (между 85 и 89 годами)

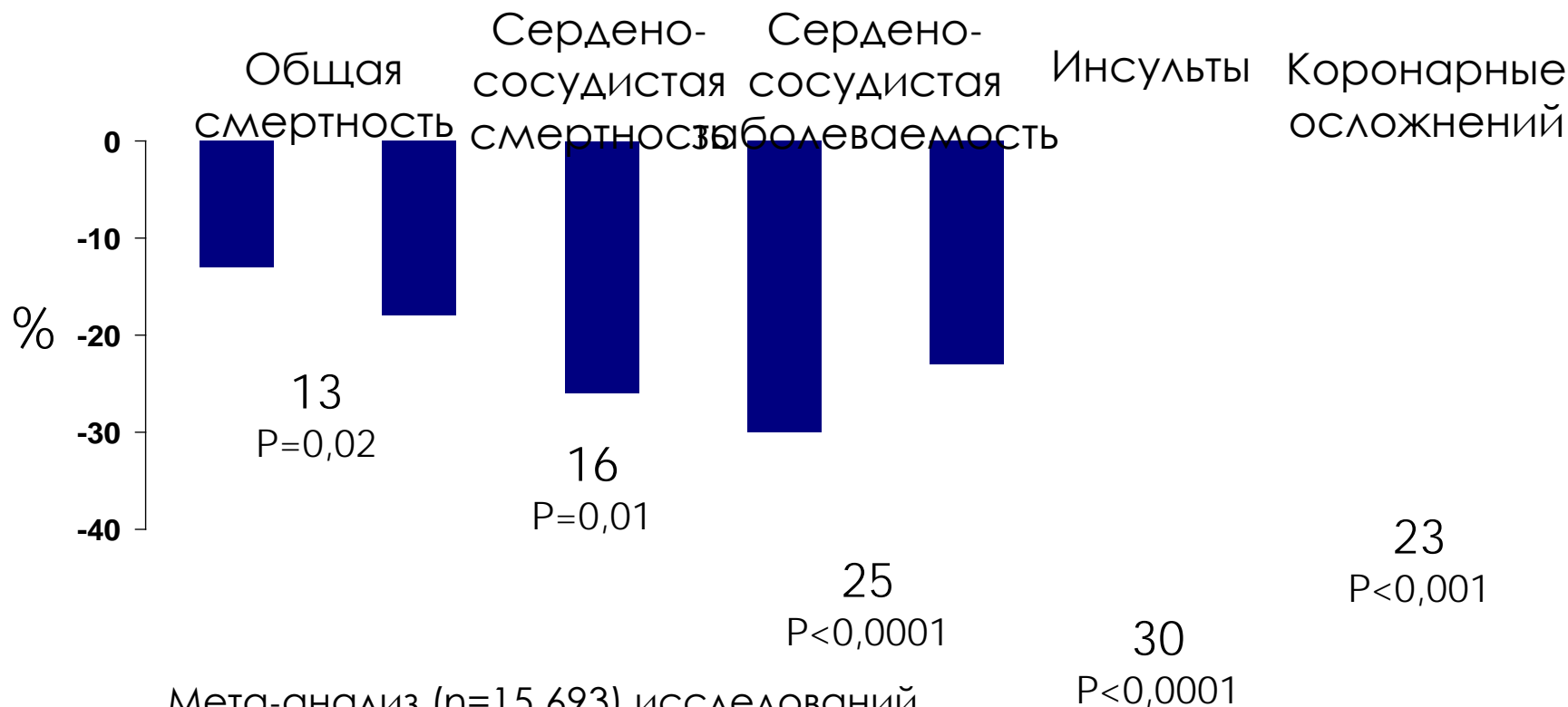
N=271, 85 лет на момент включения, измерение АД на дому в 85 и 90 лет
Среднее САД в возрасте 85 лет 157 мм рт.ст., в 90 лет 151 мм рт.ст.

АД в 85 лет по трендам к 90 годам

Снижение 166 мм рт.ст.
Стабильное 157 мм рт.ст.
Повышение 150 мм рт.ст.



КРЕПКИЕ: СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИСАГ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ



Мета-анализ (n=15 693) исследований SHEP, Syst-Eur, Syst-China, в которых участвовали пожилые пациенты с ИСАГ

Критерии выбора

*ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ХОРОШАЯ
ПЕРЕНОСИМОСТЬ У ПОЖИЛЫХ*

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ

*ВОЗМОЖНАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПОЛЬЗА
(ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА, КОГНИТИВНЫХ
РАССТРОЙСТВ)*

Кардосал (олмесартан)

Исследование ESPORT:

Антигипертензивная эффективность и профиль безопасности олмесартана медоксомила и рамиприла у пожилых пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией

Цели исследования:

Первичная конечная точка:

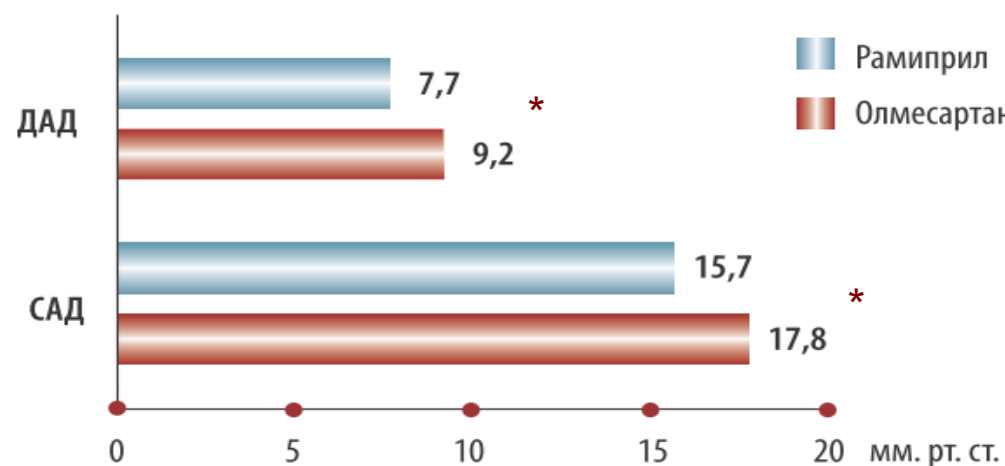
Сравнить влияние олмесартана и рамиприла на САД и ДАД у пожилых больных (от 65 до 89 лет, n=1102) с мягкой и умеренной АГ

Вторичная конечная точка:

Сравнить частоту достижения целевого уровня АД (САД <140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. для больных без диабета; САД <130 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст. для больных с диабетом)



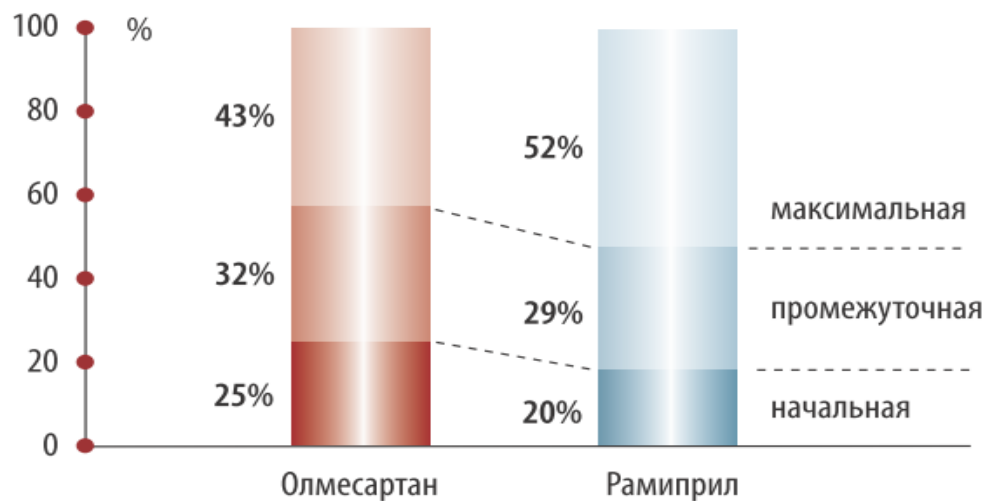
Кардосал (олмесартан)



* $p < 0.01$

Снижение САД и ДАД по окончании 12-недельной терапии олмесартаном (n=468) и рамиприлом (n=449)

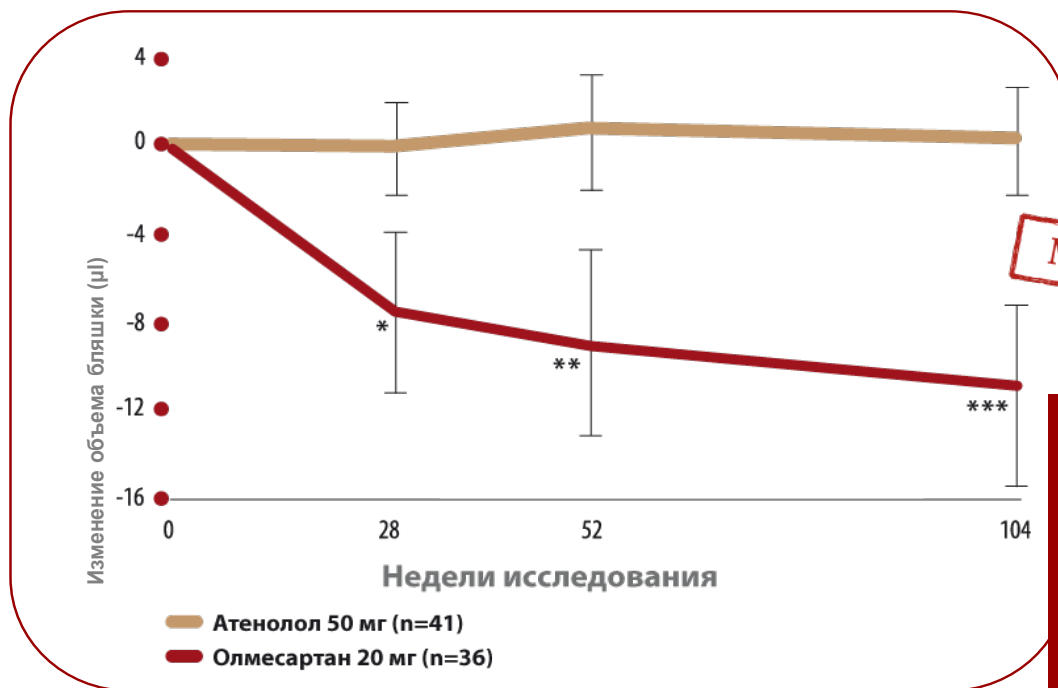
ESPORT study



Распределение пациентов в зависимости от принимаемой дозы на 6–12 неделе терапии

Кардосал (Олмесартан)

Результаты исследования MORE: КАРДОСАЛ® УМЕНЬШАЛ КРУПНЫЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ БЛЯШКИ



MORE study

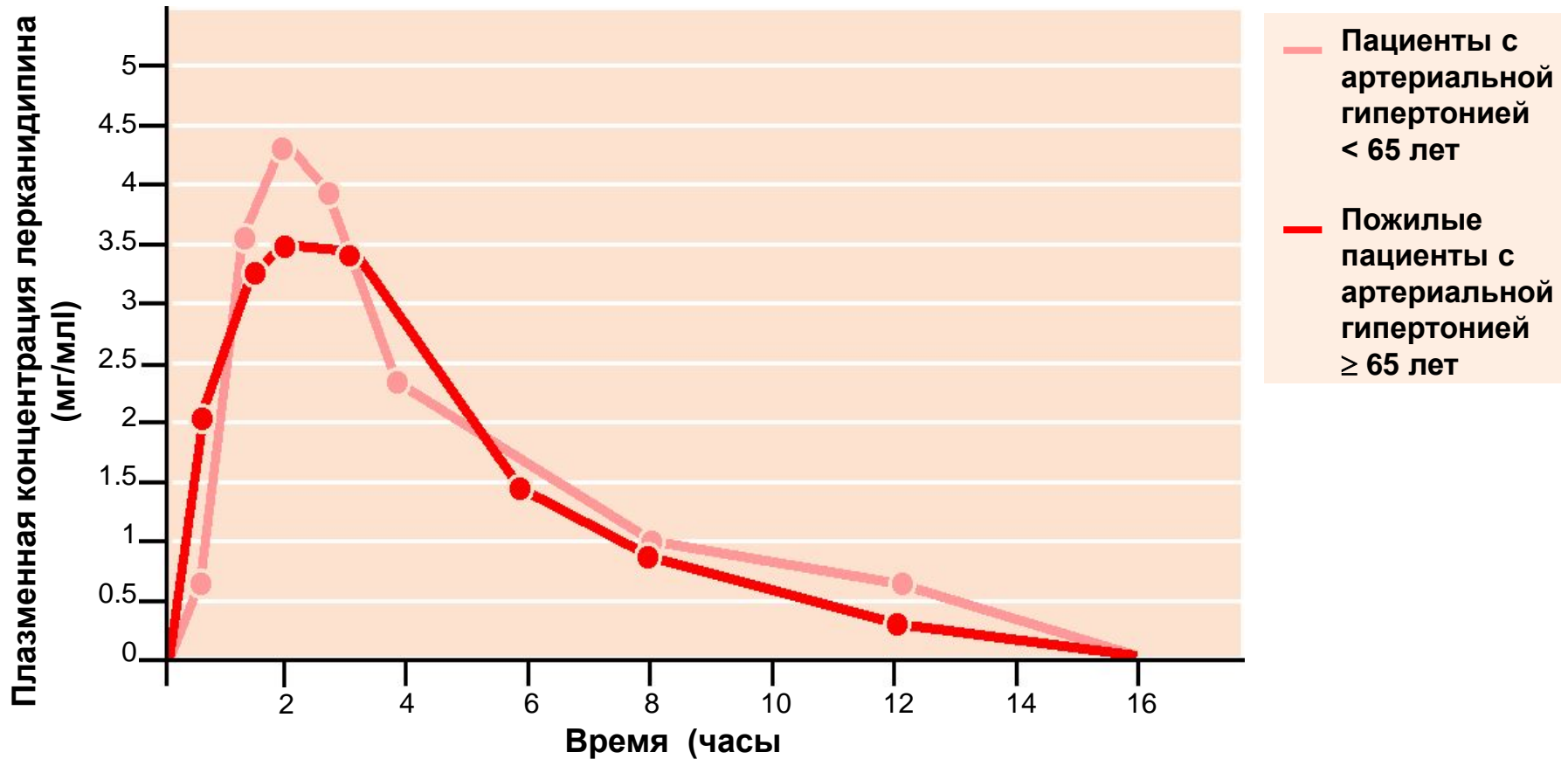
Изменение среднего объема бляшки через 28, 52 и 104 нед лечения атенололом 50–100 мг (n=41) и Олмесартаном 20–40 мг (n=36) у больных с исходным объемом бляшек $\geq 33,7$ мкл

* p = 0.044 по сравнению с исходным значением, 0.083 по сравнению с атенололом
** p = 0.036 по сравнению с исходным значением, 0.032 по сравнению с атенололом
*** p = 0.014 по сравнению с исходным значением, 0.023 по сравнению с атенололом



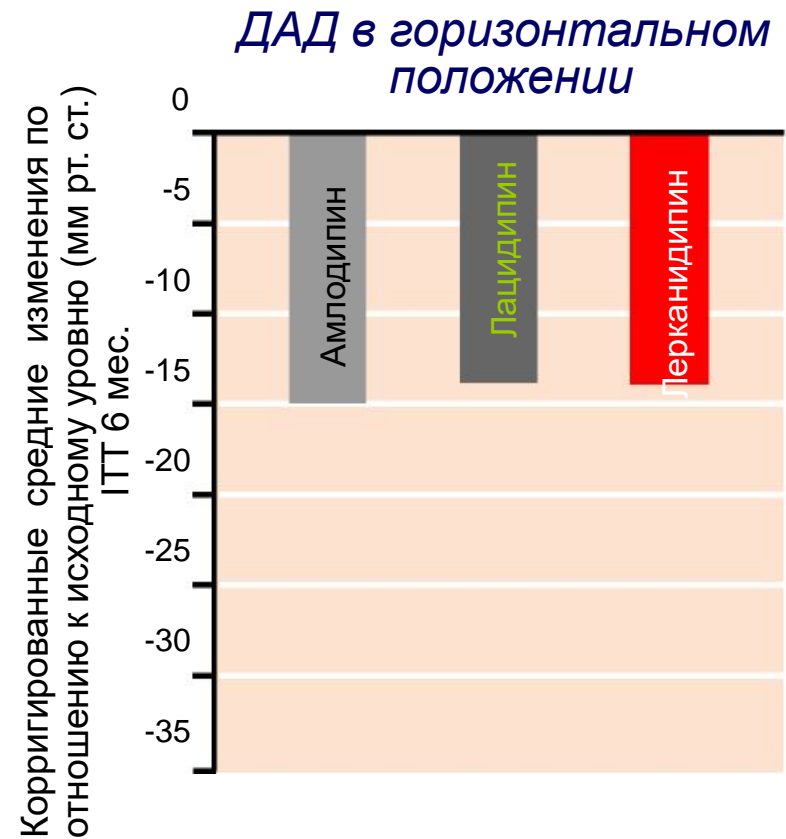
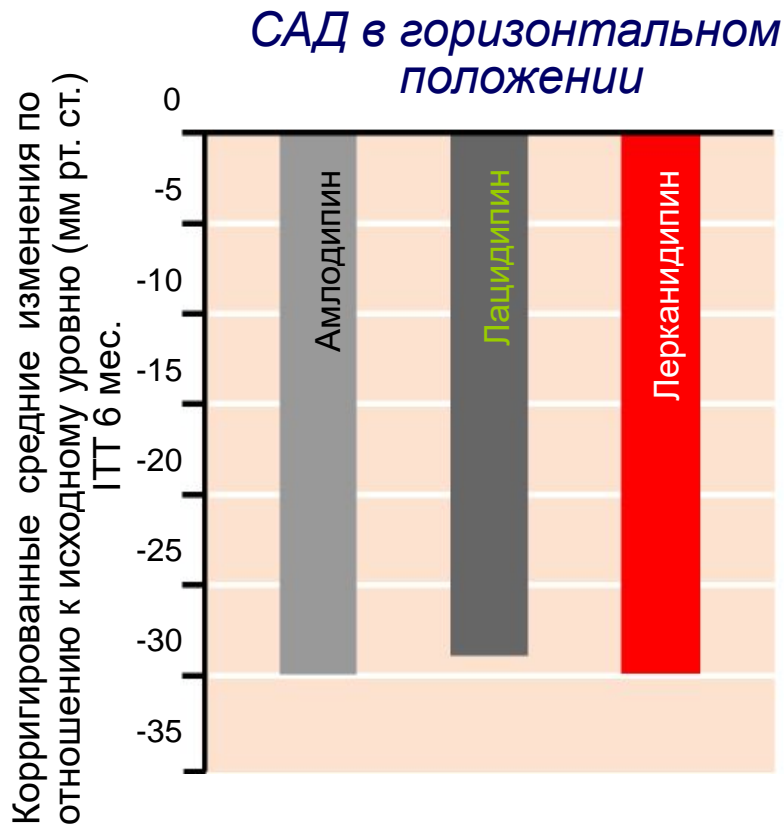
Олмесартан проявляет свое антиатеросклеротическое действие независимо от снижения АД*

Фармакокинетика Леркамен (лерканидипина) не зависит от возраста



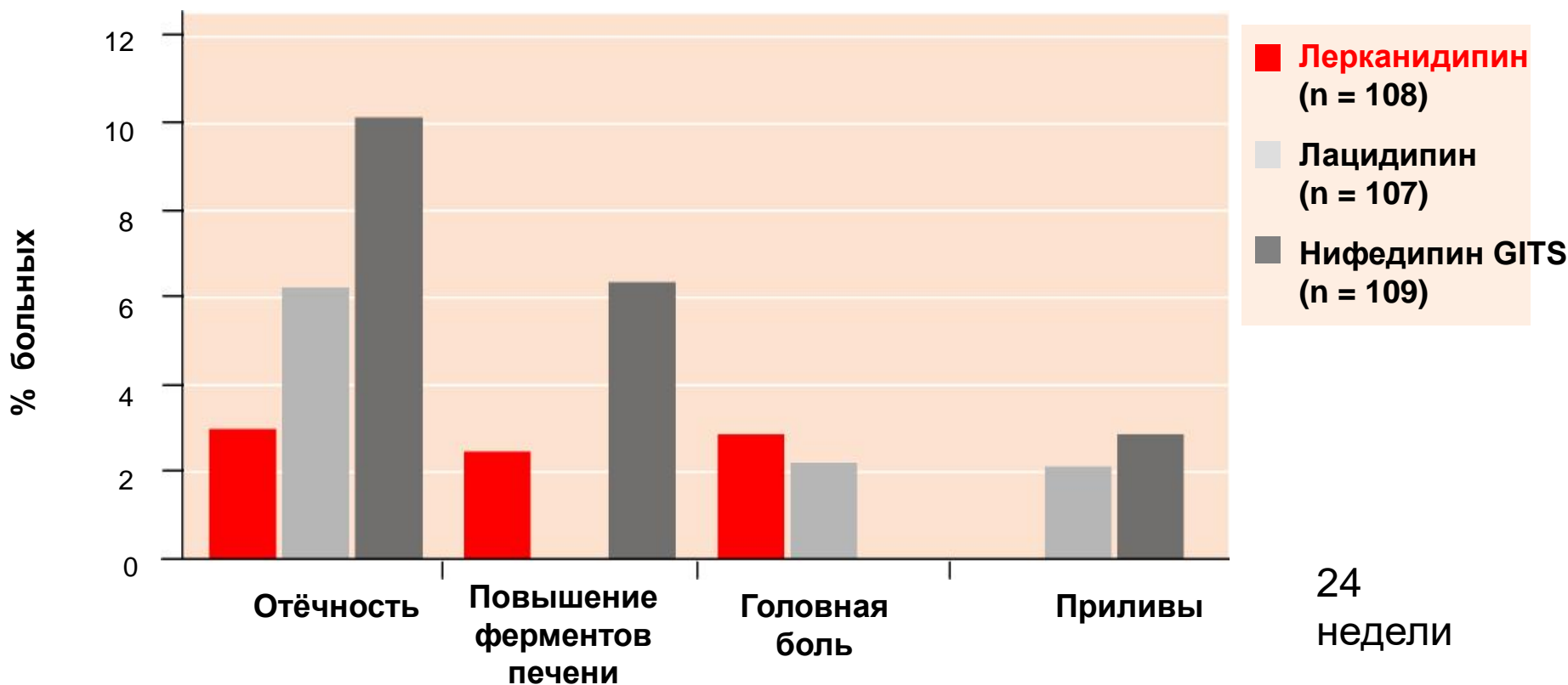
Эффективность антагонистов кальция у пожилых пациентов

(Исследование COHORT)



Переносимость АК пожилыми пациентами с АГ

(Исследование ELLE)

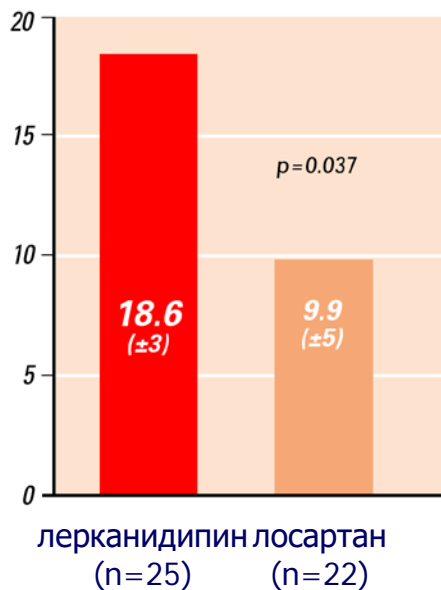


24
недели

Леркамен (лерканидипин) у пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией

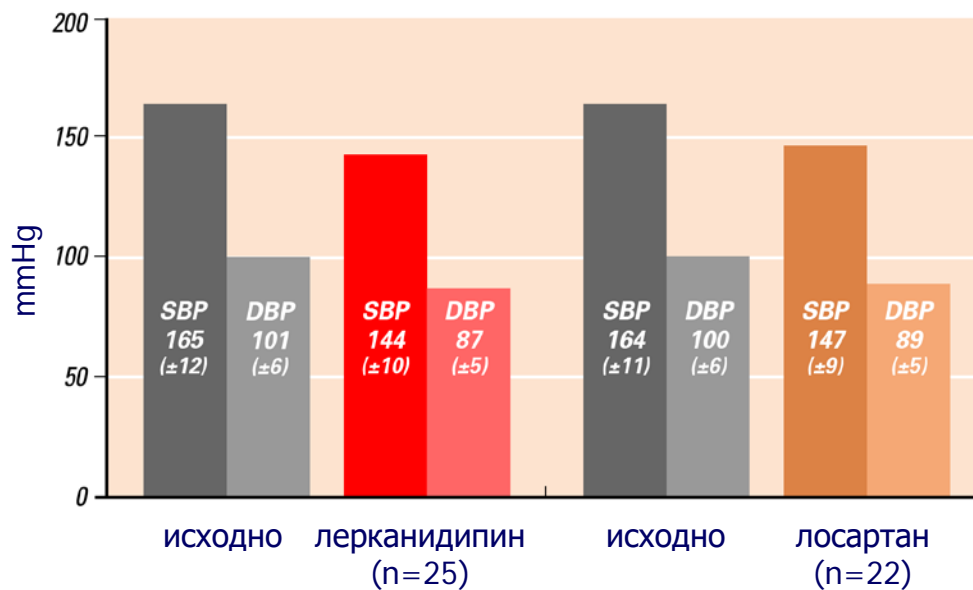
Уменьшение гипертрофии ЛЖ

Уменьшение гипертрофии ЛЖ (г/м²)



Лерканидипин уменьшает гипертрофию ЛЖ в большей степени, чем лосартан.

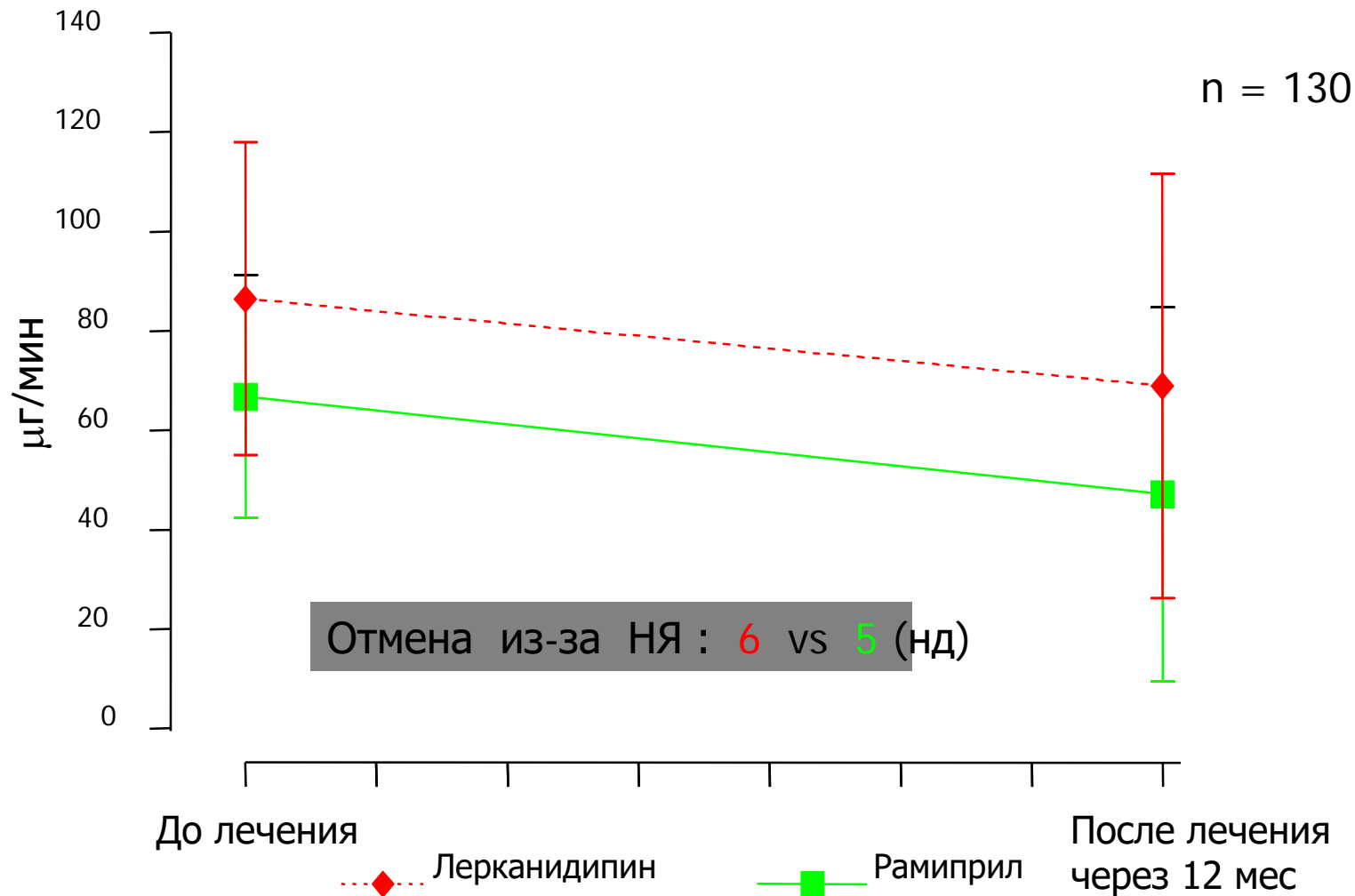
Одинаковая эффективность лерканидипина и лосартана на АД у пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией



54 пациента с СД 2 типа и умеренной АГ, без альбуминурии, с гипертрофией ЛЖ (ИМЛЖ > 131 г/м² у муж. и > 100 г/м² у жен.) после 4-недельного периода плацебо были включены в 12-месячное рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследование по сравнению лосартана (50 мг) и лерканидипина (10 мг).

Результаты исследования DIAL

скорость секреции альбумина достоверно снизилась в обеих группах, т.е. нефропротективное действие рамиприла и лерканидипина сопоставимо

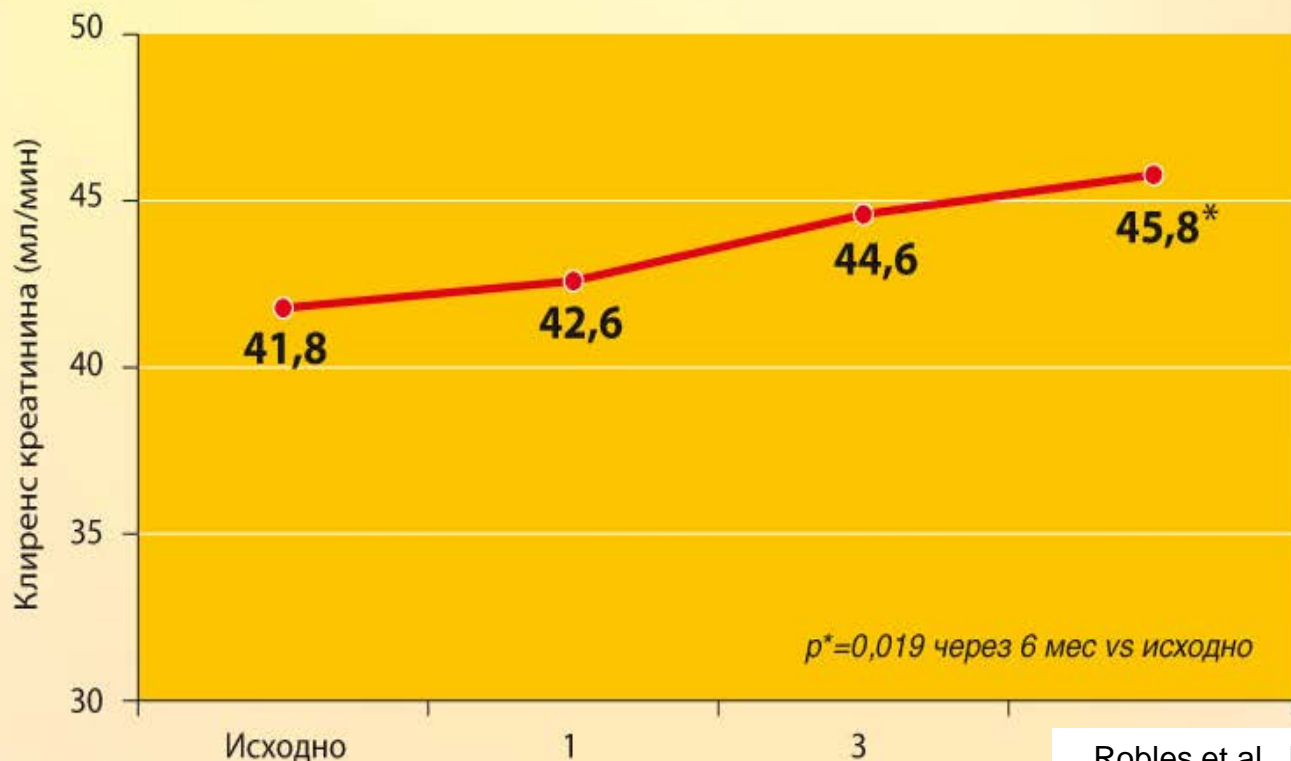


Леркамен (лерканидипин) обладает нефропротективным действием

Исследование ZAFRA¹:

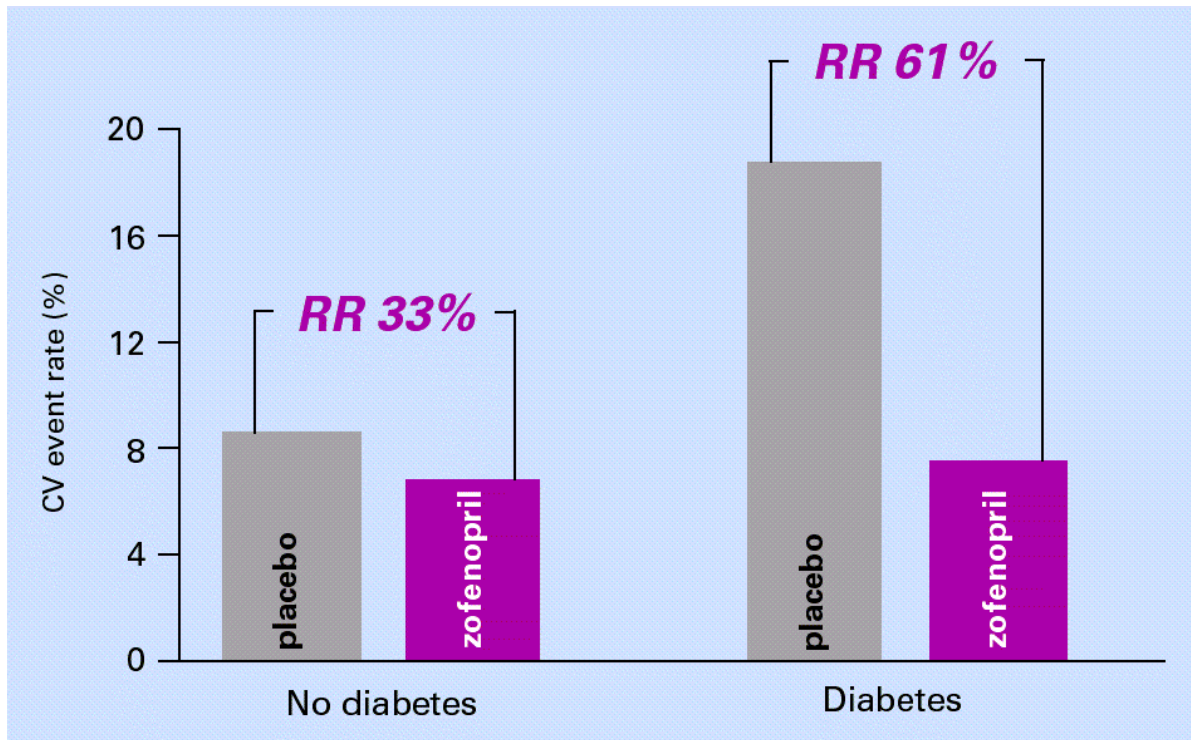
Добавление лерканидипина к терапии ИАПФ или БРА приводит к улучшению функции почек у пациентов с АГ и хронической почечной недостаточностью

Леркамен[®]: достоверно повышает клиренс креатинина



Пациенты (n=175) с ХПН. К ранее назначенной терапии ИАПФ или БРА (исходная точка исследования) был добавлен лерканидипин.

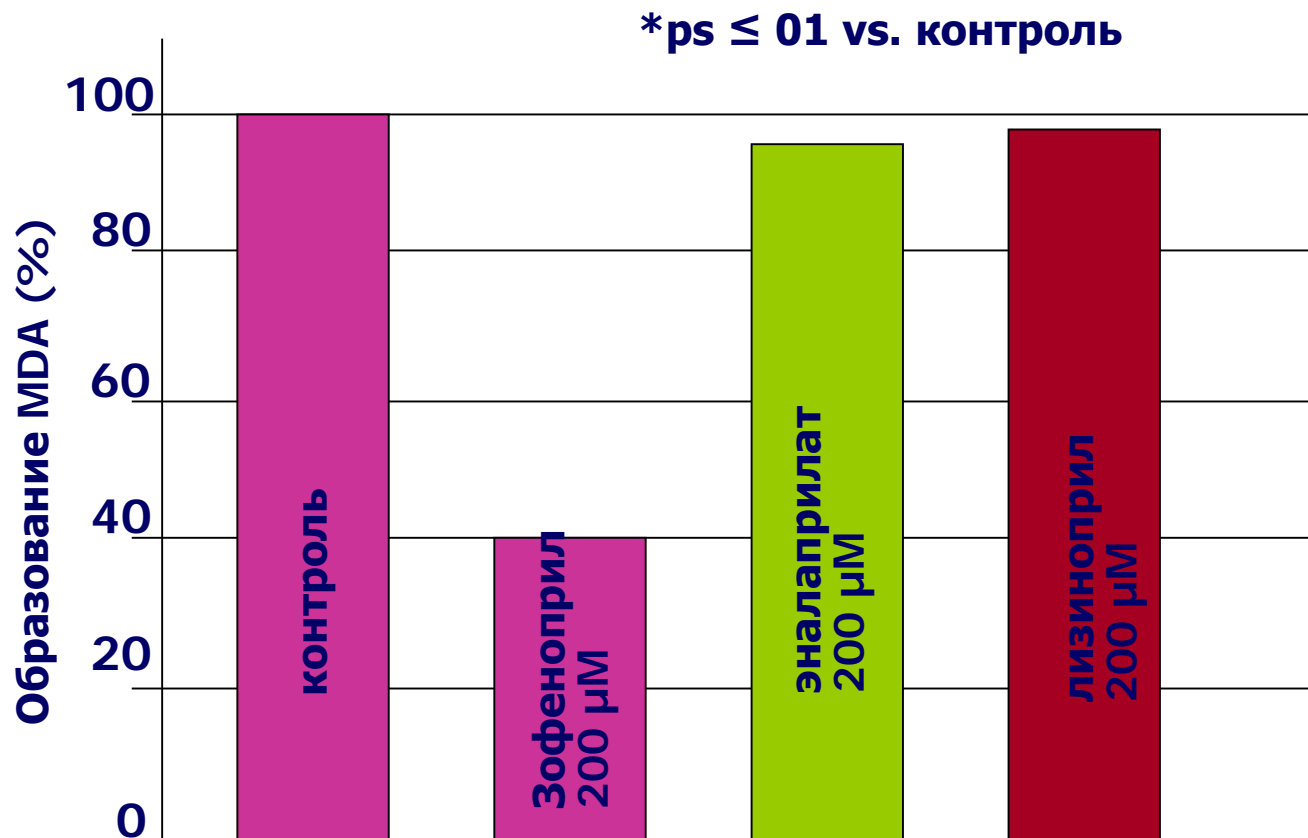
Зокардис (зофеноприл) снижает риск смерти и тяжелой ЗСН у пациентов с сахарным диабетом



У пациентов с сахарным диабетом (303, 20 % всех пациентов) 6 недель терапии зофеноприлом значительно снизили частоту развития смерти и тяжелой ЗСН.

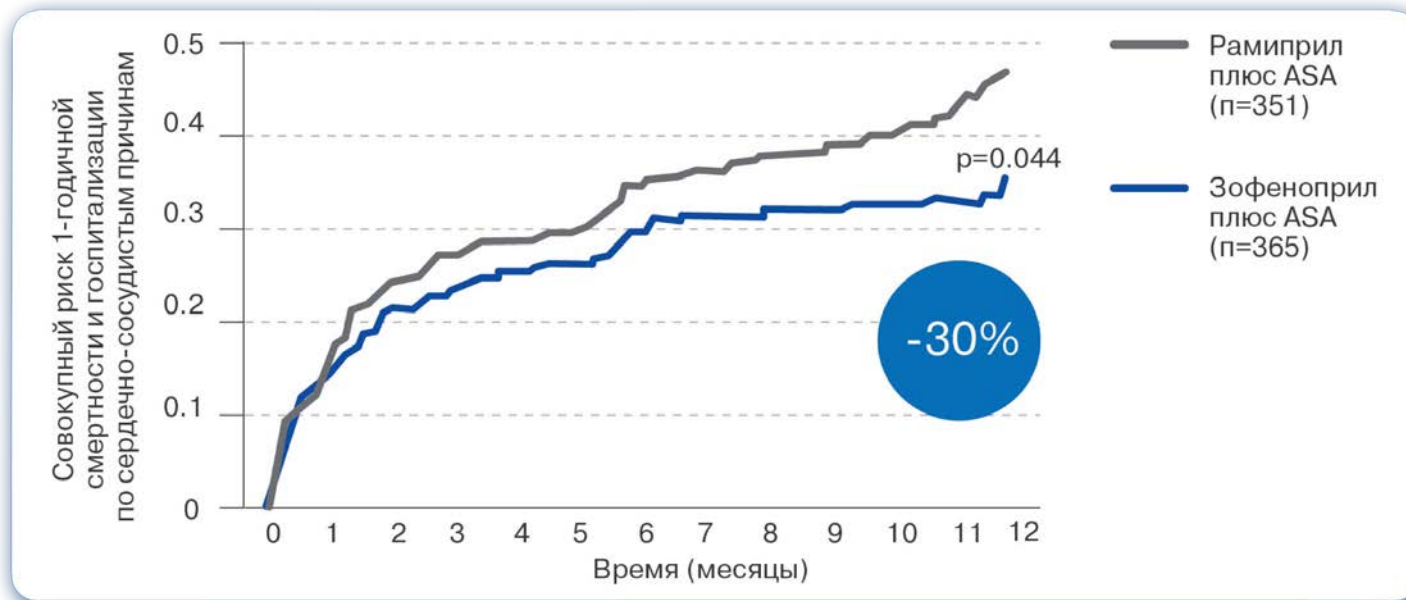
RR = Relative Risk

Зокардис (зофеноприл) защита эндотелия от повреждения свободными радикалами



Зокардис (Зофеноприл)

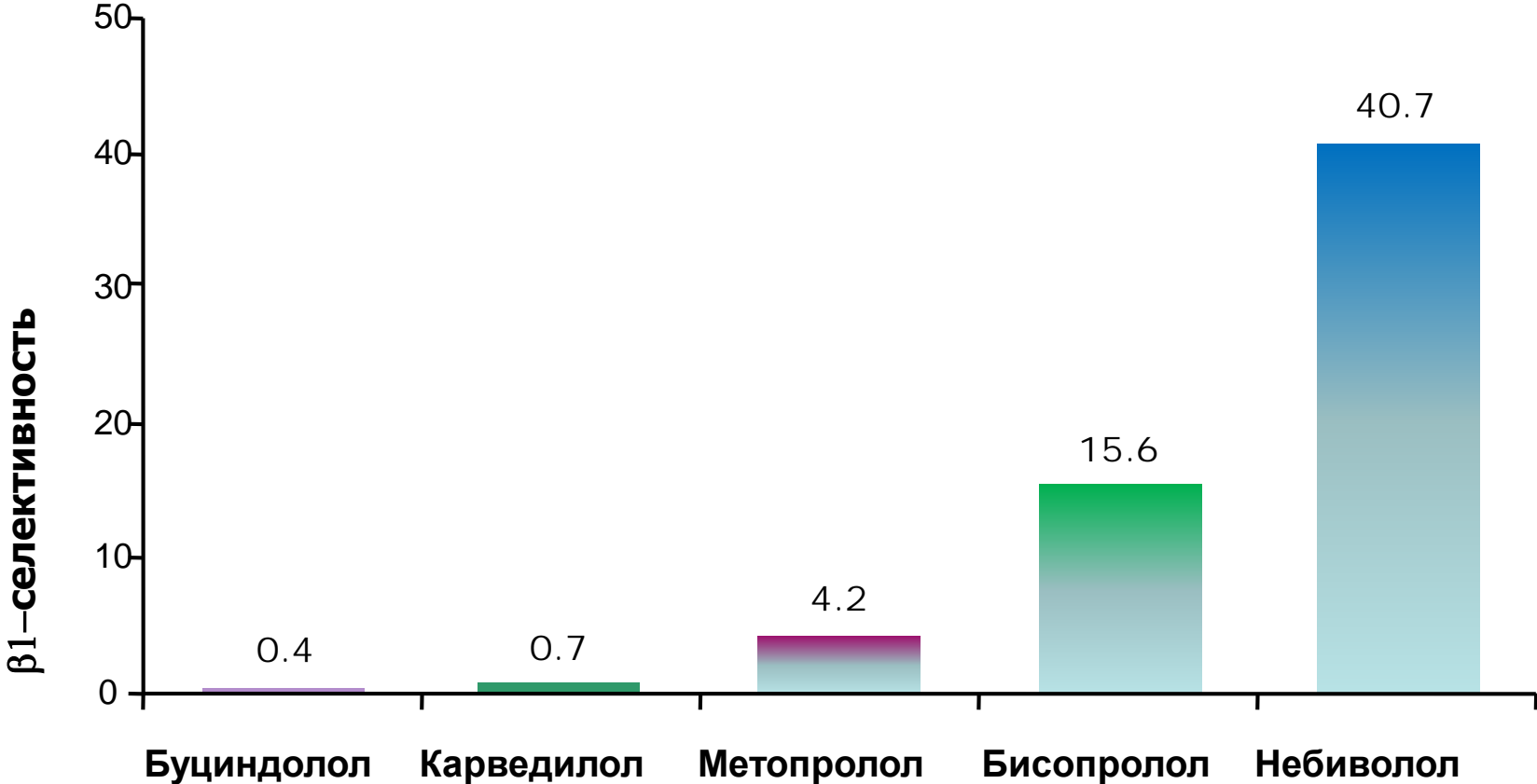
При лечении зофеноприлом на 30% снижается риск смерти и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам у больных с ОИМ по сравнению с рамиприлом (с/без снижения сегмента ST)



Небилет (небиволол) и высвобождение NO эффекты, индуцируемые эндотелием

- **Вазодилатация, зависящая от эндотелиального NO**
Ignarro, Lüscher, Balligand, Broeders
- **Антипролиферативное действие**
Ignarro, Brehm
- **Антиоксидантная активность**
De Groot, Troost, Cominacini
- **Антиатеросклеротическое действие**
Brehm, Napoli, Lüscher, Falciani, Kuroedov
- **Противодействие артериальной жёсткости**
McEniery

Кардиоселективность Небилета (небиволола)

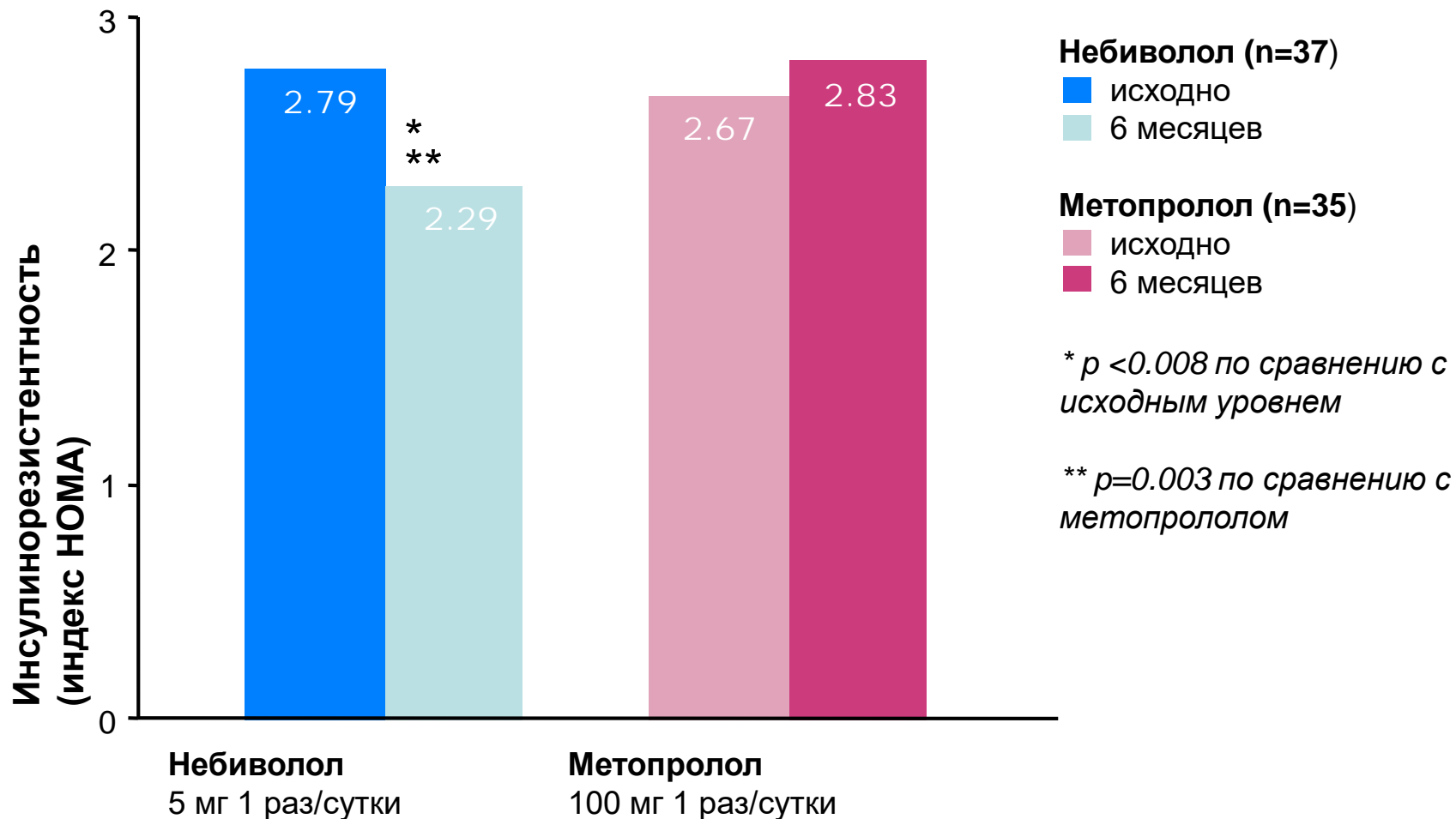


Гемодинамические эффекты Небилета (небиволола)

- увеличивает ударный объём
- сохраняет сердечный выброс (несмотря на брадикардитическое действие)
- снижает системное сосудистое сопротивление благодаря своему вазодилатирующему действию
- увеличивает и сохраняет фракцию выброса
- улучшает диастолическую податливость
- оказывает лишь умеренное брадикардитическое действие
- уменьшает артериальную жесткость

Небилет (небиволол)

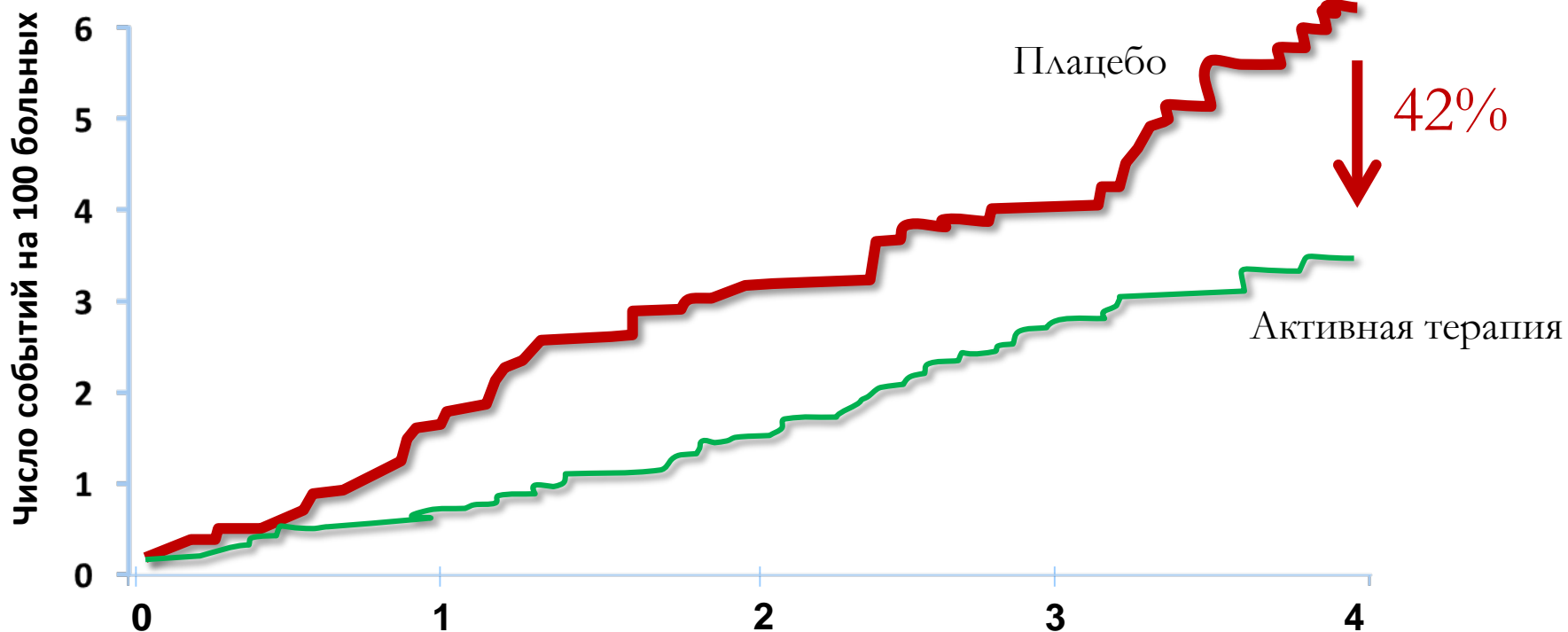
Влияние на обмен углеводов. Инсулинорезистентность



Профилактика когнитивных нарушений у пациентов с АГ

- 1. Строгий контроль АД в среднем возрасте и в пожилом возрасте у крепких пациентов**
- 2. «Мягкий» контроль АД в старческом возрасте**
- 3. «Правильный» выбор антигипертензивной терапии**
- 4. Дополнение к антигипертензивной терапии специфической терапии (гинко билоба, мемоплант, пантогам актив, актовегин, актовегин ...)**
- 5. Физическая активность**

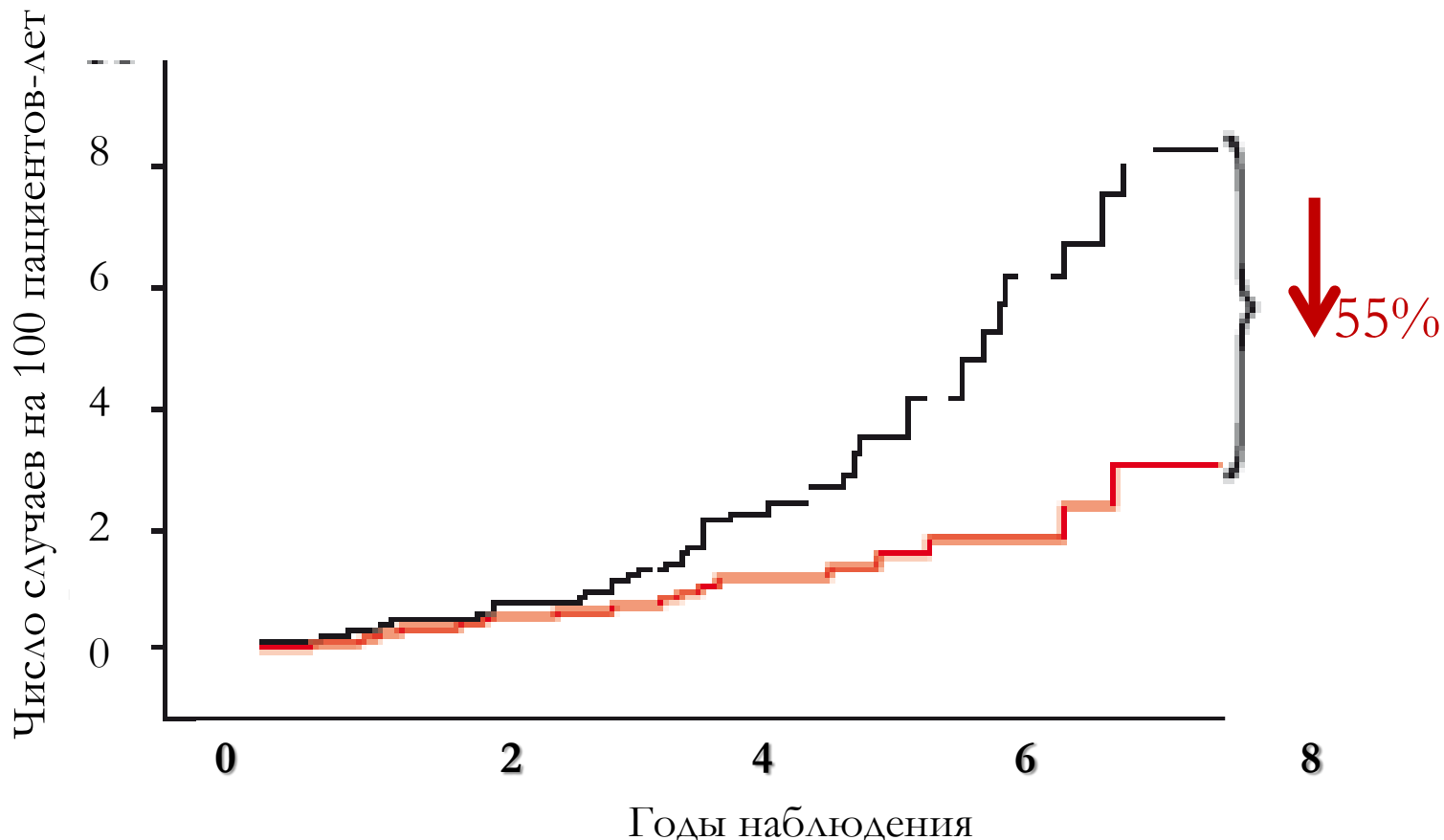
Syst-EUR: Влияние антигипертензивной терапии на частоту инсультов у пожилых



ГЛАВНЫЕ РКИ ПО ВЛИЯНИЮ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ДЕМЕНЦИИ, АНА, 2011

	Dementia/ patients Active/Placebo	Снижение частоты деменции	Типы деменции
SHER	37/2365 44/2371	16%, недостоверно	Не определяли
Syst-Eur	11/1238 21/1180	50%; P=0.05	Болезнь Альцгеймера и Сосудистая Деменция
PROGRESS	193/3051 217/3054	12%; P=0.2	34% ПИД; P=0.03 1% прочие; P=0.9
SCOPE	62/2477 57/2460	7% увеличение; P>0.20	Не определяли
HVET	126/1687 137/1649	14%; P=0.2	БА (164) и СД (84)
PRoFESS	408/8624 409/8646	Не выявлено	Не определяли

Syst-Eur: Влияние активного лечения на развитие деменции



— Плацебо
— Нитрендипин ± другая терапия

Forette F et al. Arch Intern Med.
2002;162(18):2046-52.

Пример особого подхода: тревога у пожилых с ССЗ

Ноотропный¹:

- стимуляция анаболических процессов в нейронах;
- «мягкая» активация умственной деятельности и работоспособности

Нейропротекторный¹:

повышение устойчивости мозга к гипоксии и действию токсических веществ

Легкий анксиолитический¹

(оказывает профилактирующее и купирующее противотревожное действие)

Пантогама актив

Противосудорожный,

снижающий моторную возбудимость¹
(снижает судорожную готовность)

Нейровегетотропный^{2,3}

(устраняет вегетативные дисфункцию, нормализует вегетативную регуляцию сердечной деятельности, снижает чувство напряжения)

[¹] Инструкция по медицинскому применению препарата Пантогам актив

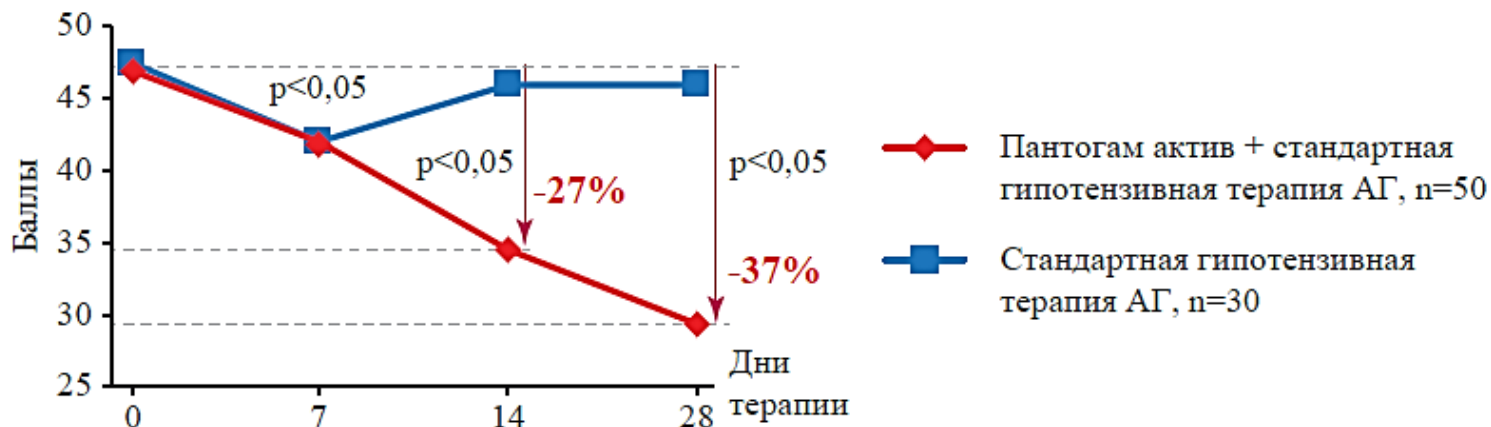
[²] Л.С. Канаева, 2009 (ГНИИ им. В.П.Сербского)

[³] В.Э.Медведев, 2010-2013 (Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФППО медработников РУДН)

Решение 2-х клинических задач – нейропротекция и терапия когнитивных и эмоциональных нарушений у больных с ССЗ

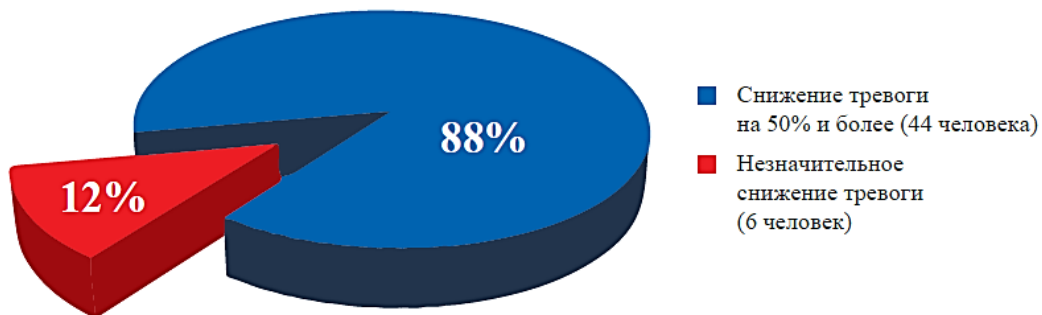
✓ Пантогам актив снижает уровень тревоги

Динамика уровня тревоги по шкале Шихана у больных с АГ II-III степени на фоне терапии Пантогамом актив в условиях стационара



Пантогам актив снизил уровень тревоги у больных с АГ II-III ст. к концу 2-й недели терапии на 27%, к концу 4-й недели – на 37%

Эффективность терапии тревожных расстройств Пантогамом актив



Через 1 мес. терапии Пантогамом актив уровень тревоги снизился у всех пациентов.
Доля больных со снижением на 50% и более составила – 88%

Решение 2-х клинических задач – нейропротекция и терапия когнитивных и эмоциональных нарушений, в том числе - у больных с ССЗ

- ✓ **Пантогам актив купирует тревожные расстройства у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), и предупреждает их развитие**

Купирующий эффект
Влияние Пантогама актив на выраженность тревоги (по шкале HARS) у больных с развившимися тревожными расстройствами после перенесенного ОКС



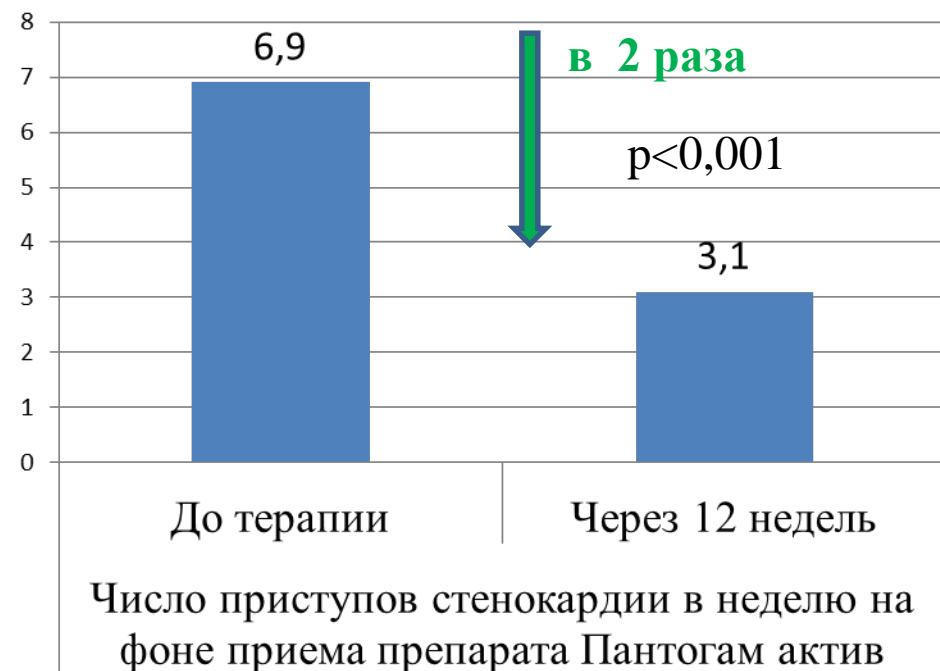
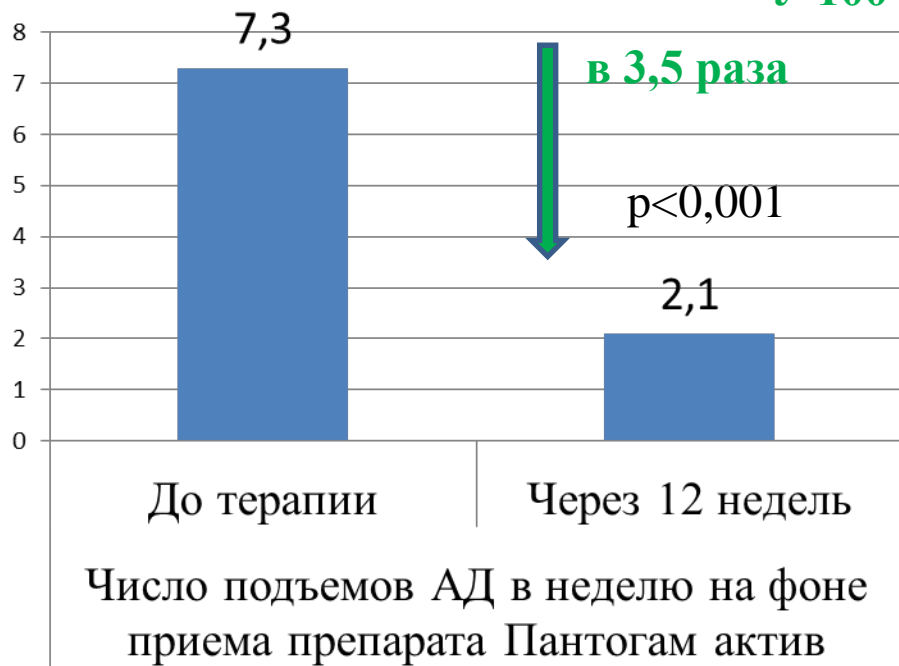
Профилактический эффект
Влияние Пантогама актив на динамику уровня тревоги (по шкале HARS) у больных, перенесших ОКС и не имеющих исходно выраженных проявлений тревожных расстройств

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии РУДН, ГКБ № 71 г. Москвы
1-я группа: пациенты после ОКС с тревожно-депрессивными расстройствами легкой и умеренной степени тяжести, базовая гипотензивная и антиангинальная терапия + Пантогам актив; **2-я группа:** пациенты после ОКС без тревожно-депрессивных расстройств, базовая гипотензивная и антиангинальная терапия + Пантогам актив; **3-я группа:** пациенты после ОКС без тревожно-депрессивных расстройств, базовая гипотензивная и антиангинальная терапия без применения психотропных ЛС

Возможности повышения эффективности терапии АГ, ИБС ,ХСН за счет уменьшения влияния эмоционального компонента и нормализации вегетативной регуляции деятельности ССС

- ✓ **Пантогам актив повышает эффективность терапии ССЗ за счет снижения частоты психогенно провоцируемых подъемов АД и приступов стенокардии**

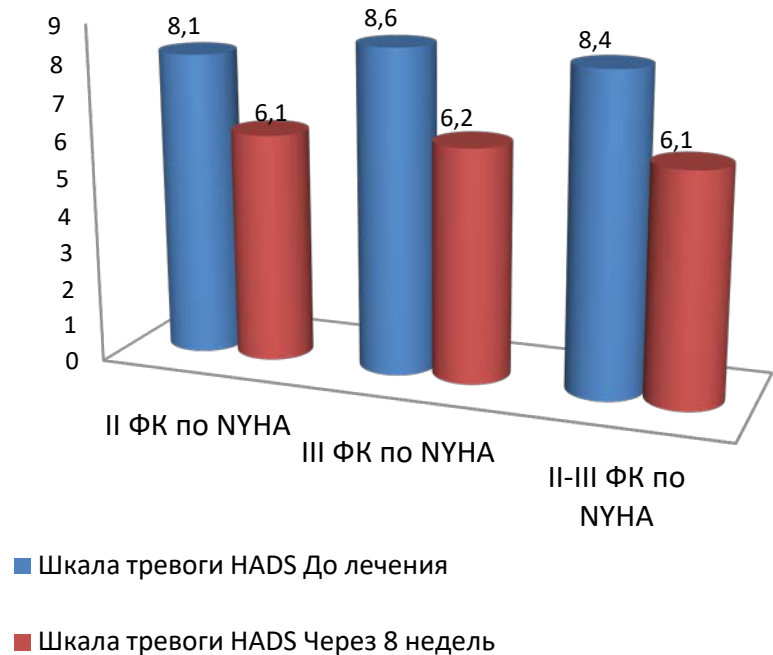
У 100% пациентов



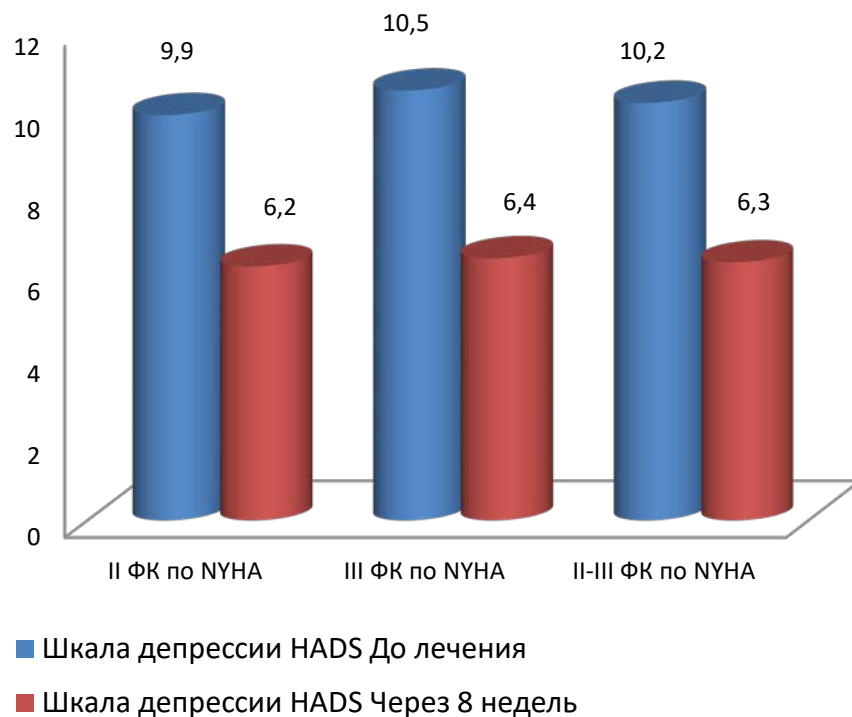
Возможности повышения эффективности терапии с ССЗ за счет уменьшения влияния эмоционального компонента и нормализации вегетативной регуляции деятельности ССС

Динамика выраженности тревожно-депрессивных расстройств у больных ХСН на фоне лечения Пантогамом актив (суточная доза 1200-1800 мг в течение 8 недель)

Шкала тревоги HADS



Шкала депрессии HADS

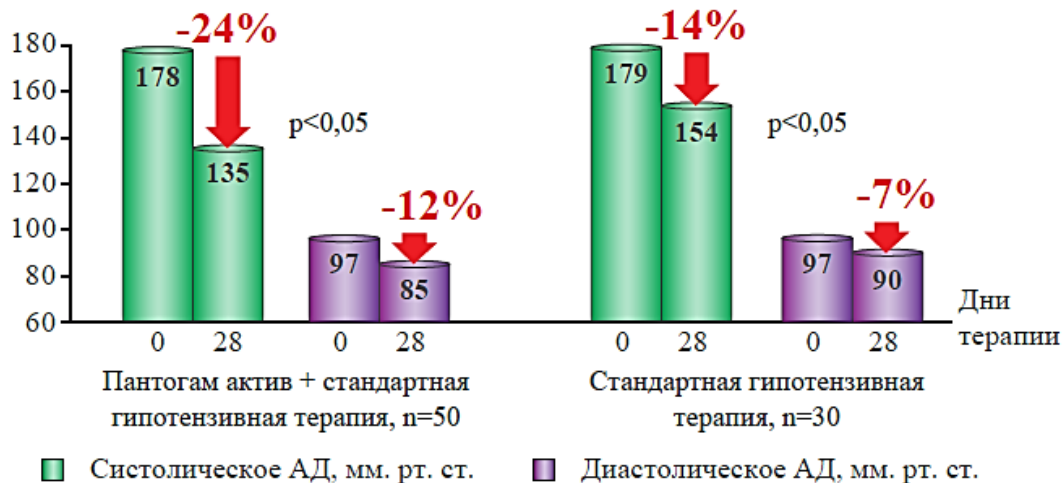


На фоне лечения Пантогамом актив суммарный балл шкалы тревоги и депрессии HARS снизился у 81,7% в среднем на 52,5% - с $17,8 \pm 2,3$ баллов до $8,46 \pm 2,1$ баллов ($p < 0,01$)

Возможности повышения эффективности терапии ССЗ за счет уменьшения влияния эмоционального компонента и нормализации вегетативной регуляции деятельности ССС:

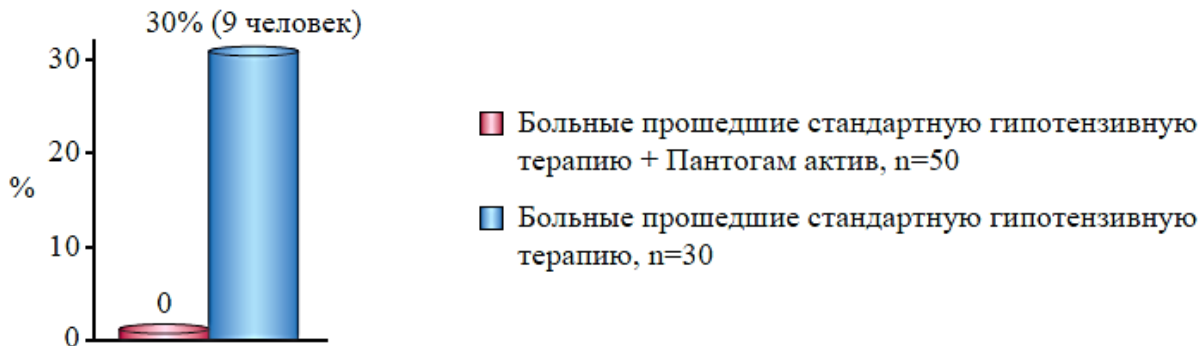
✓ Пантогам актив повышает эффективность гипотензивной терапии у больных с АГ

Динамика средних значений систолического и диастолического артериального давления (АД) у пациентов с АГ II-III степени на фоне терапии Пантогамом актив



При добавлении Пантогама актив к базовой гипотензивной терапии у больных с АГ II-III степени более значительно снижалось как систолическое, так и диастолическое артериальное давление

Процент больных с АГ II-III ст., перенесших хотя бы 1 гипертонический криз в течение 2-х недель после выписки



Ни у одного из больных с АГ II-III степени, пролеченных Пантогамом актив, через 2 недели после окончания терапии не было отмечено кризовых подъемов артериального давления

Влияние антигипертензивной терапии на исходы у пациентов со старческой астенией

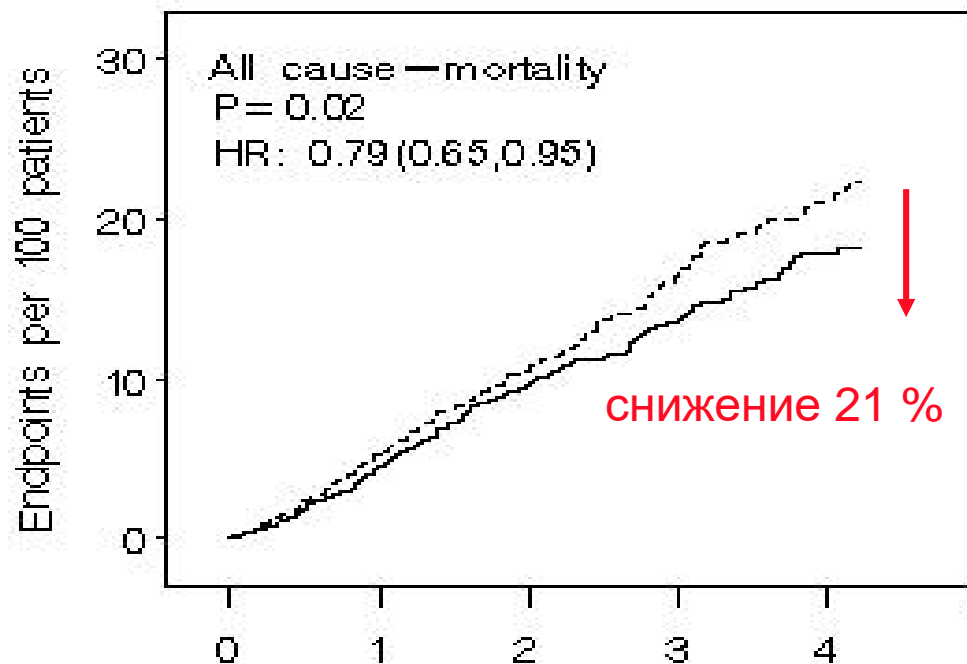
- HYVET
- SPRINT

Оценка «индекса хрупкости» на основании
опросников и данных, регистрируемых в
исследовании

**Без полноценного КГО, без
динамометрии,
без оценки скорости ходьбы**

Антгипертензивная терапия продляет жизнь после 80 лет

Общая смертность



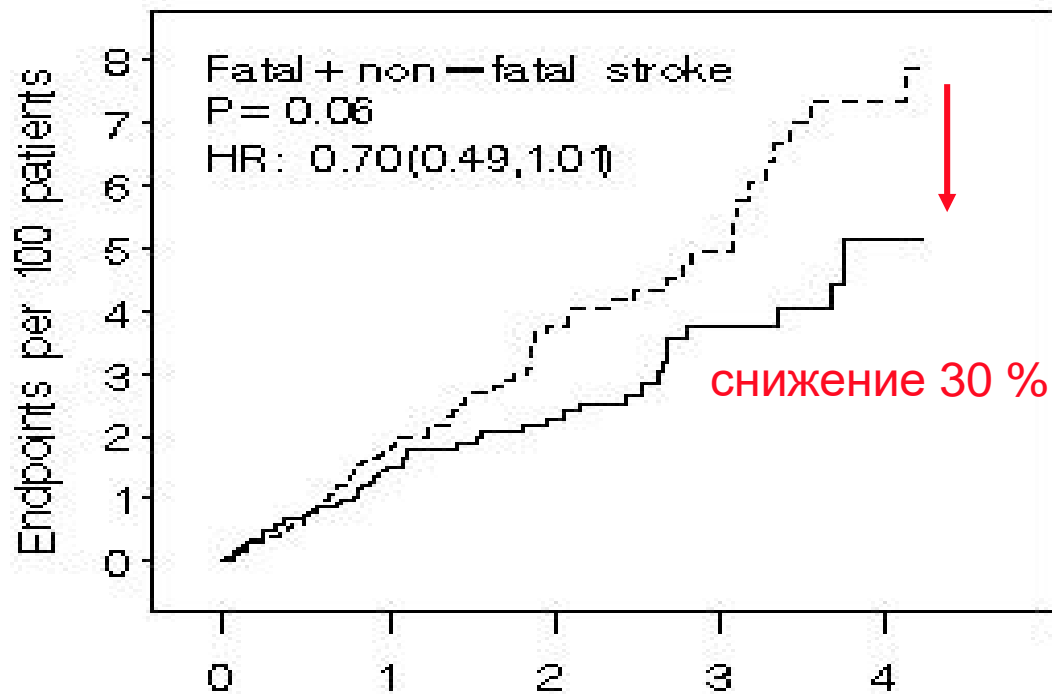
Пациенты
 плацебо
 активная терапия

Follow-up (years)	0	1	2	3	4
Пациенты плацебо	1912	1485	814	390	201
Пациенты активная терапия	1933	1571	866	430	229

----- Плацебо
 _____ Активная

HYVET снижает риск инсульта

Все случаи инсульта



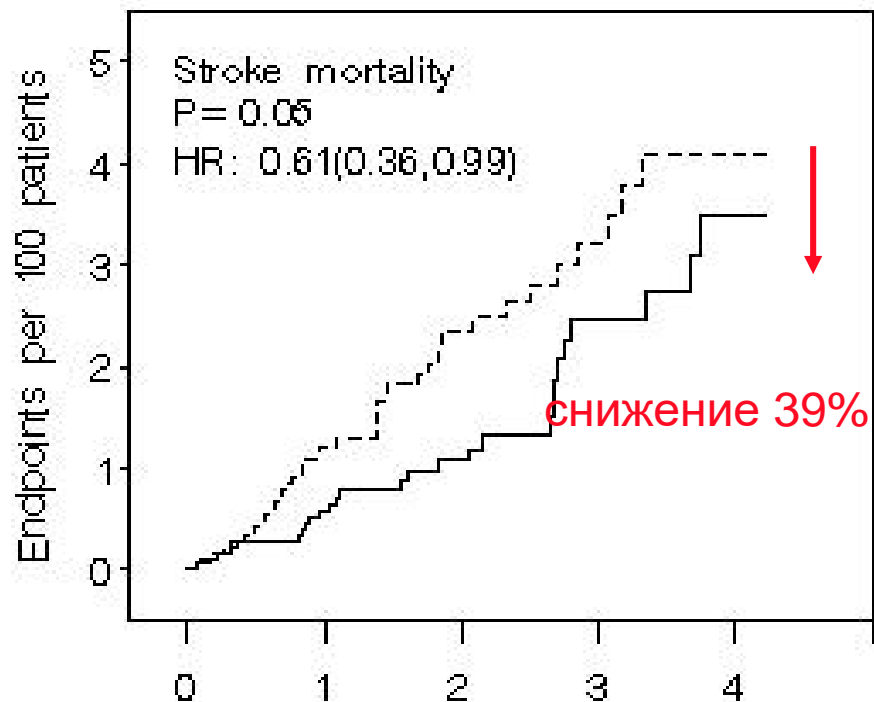
Пациенты
плацебо
активная терапия

1912	1462	816	351	187
1933	1557	906	472	252

----- Плацебо
_____ Активная

снижает смертность от инсульта

Фатальный инсульт



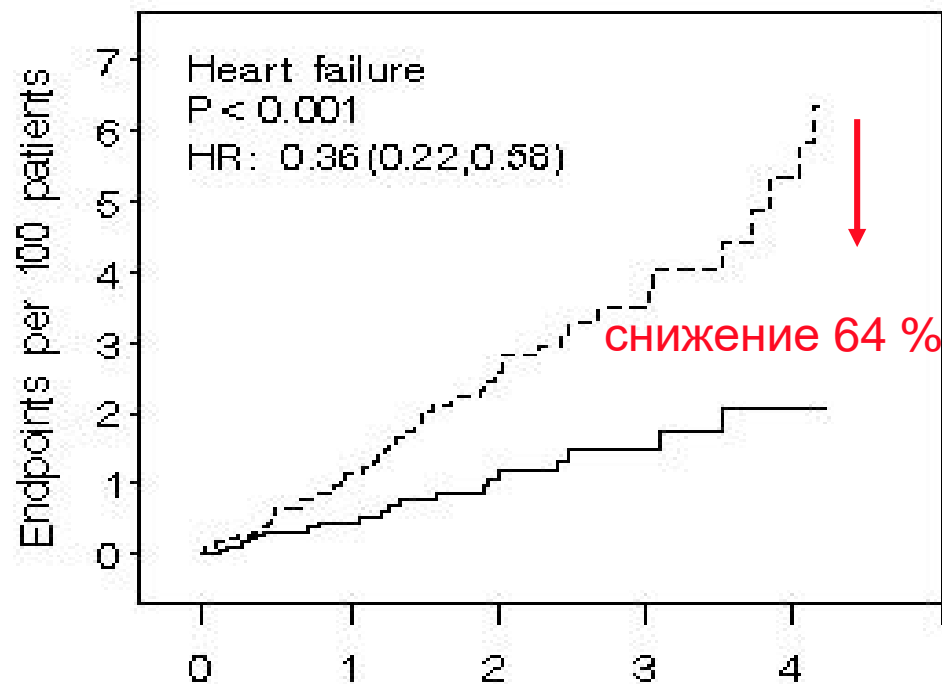
Пациенты
плацебо
активная терапия

	0	1	2	3	4
Пациенты плацебо	1912	1521	769	356	311
Пациенты активная терапия	1933	1469	848	473	254

-----	Плацебо
_____	Активная

снижает частоту сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность



Пациенты
 плацебо
 активная терапия

	Follow-up (years)				
	0	1	2	3	4
Пациенты плацебо	1912	1501	778	364	166
Пациенты активная терапия	1933	1417	873	389	297

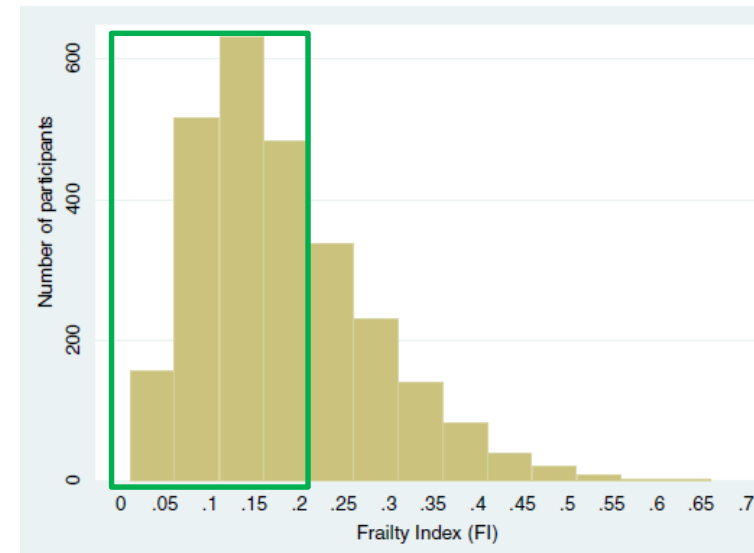
----- Плацебо
 _____ Активная

Результаты исследования HUVET

- Исследование показало пользу антигипертензивной терапии у пожилых пациентов
- Подтвердило пользу АГТ для профилактики инсульта и сердечной недостаточности
- количество неблагоприятных побочных реакций в группе активной терапии сравнимо с группой плацебо
- **Исследование показало необходимость скрининга АГ (САД \geq 160 мм рт ст) в группе пациентов старше 80 лет и снижения САД ниже 150мм рт ст.**

НУVET: Индекс хрупкости и исходы

- 2,656 из 3,845 участников предоставили данные, необходимые для расчета индекса хрупкости
- Расчет индекса хрупкости на основании по 60 параметрам (минимум 30)
- Медиана индекса хрупкости 0.17 (0.11–0.24)
- Чем выше исходный индекс хрупкости, тем хуже исходы: ↑ ОР на 23-24% на



ОР исходов активная терапия vs плацебо в зависимости от индекса хрупкости

Индекс хрупкости	Инсульт		СС события		Общая смертность	
	ОР	ДИ 95%	ОР	ДИ 95%	ОР	ДИ 95%
0.1						
0.2	0.66	0.43–1.01	0.60	0.45–0.78	0.84	0.66–1.07
0.3	0.59	0.36–0.96	0.57	0.42–0.79	0.80	0.61–1.04
0.4	0.52	0.25–1.09	0.55	0.34–0.89	0.76	0.50–1.14
0.5	0.47	0.16–1.33	0.53	0.26–1.06	0.72	0.40–1.29
0.6	0.41	0.10–1.65	0.50	0.20–1.27	0.68	0.32–1.48

Ограничения NUVET для оценки влияния антигипертензивной терапии на исходы при старческой астении

- Единственное РКИ по лечению АГ у пациентов >80 лет
- Эффект лечения у пациентов с АГ, близких к или старше 90 лет, остается неизученным
 - 73% пациентов 80-84 года, 22% - 85-89 лет.
- Короткий период наблюдения в виду преждевременного прекращения исследования
- «Здоровая» популяция
 - низкая частота СД и анамнеза ССЗ
 - отбор пациентов в хорошем физическом и психическом состоянии
 - без ортостатической гипотонии
 - без деменции

Почему данные SPRINT не дают ответа на вопрос о безопасном нижнем уровне снижения САД у хрупких?

- Особый метод измерения АД
- ≥ 80 лет - 12,5%
- Индекс хрупкости по 36 параметрам (исходно 16), без оценки ключевых параметров КГО
- Не включались пациенты с
 - САД
 - анамнезом инсульта
 - когнитивными нарушениями
 - потерей способности к самообслуживанию
 - проживающие в домах престарелых
- Более жесткий контроль САД сопряжен с увеличением числа обмороков, электролитных нарушений, ОПП

Антигипертензивная терапия у пожилых пациентов

- Назначать антигипертензивные препараты следует в низких дозах, которые увеличивают более осторожно, учитывая более высокий риск нежелательных эффектов, особенно у стариков и ослабленных пациентов.

*Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC)
Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии.*

Выбор антигипертензивных препаратов у очень пожилых хрупких пациентов

- Большинство основных классов антигипертензивных препаратов, применяемых у более молодых, пригодны и для использования у пациентов очень пожилого возраста
- При назначении блокаторов РААС - тщательный контроль функции почек

Факторы, которые следует учитывать и мониторировать при назначении АГП пациентам пожилого и старческого возраста

Клинические гериатрические проблемы	Препарат и тактика применения
Риск падений	↑ при назначении всех АГП
Ортостатическая гипотония	↓ дозы АГП
Ортостатическая гипертензия	↑ дозы АГП
Появление/усугубление когнитивных расстройств после назначения/повышения дозы АГП	↓ дозы АГП вплоть до отмены
Мышечная слабость вследствие саркопении	Возможно усугубление при назначении диуретиков. Контроль электролитов!
Запоры	Антагонисты кальция
ДАД < 70 мм рт.ст.	Повышение риска ишемии миокарда, особенно при сохранении высокого САД.

Комбинированная антигипертензивная терапия

- Назначение 2 АГП даже в низких дозах может нести неоправданные риски (гипотония!)
 - ↑ числа назначенных препаратов
 - ↑ вероятность неблагоприятных ЛВ и НЯ у пациентов с высоким шансом полипрагмазии
 - Негативное влияние на приверженность
- Лечение комбинацией 2 АГП стоит рассматривать в случае, если монотерапия не приносит ожидаемого эффекта, при условии, что польза от 2-го препарата > риска
- Не более 3 АГП!
 - Исключения: неконтролируемая АГ, хорошая переносимость ранее принимаемых большего количества препаратов

Тактика антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста

Рекомендации	Класс	Уровень
Существует солидная доказательная база, чтобы рекомендовать больным АГ пожилого и старческого возраста с уровнем САД ≥ 160 мм рт.ст. снижение САД до уровня 140–150 мм рт.ст.	I	A
У больных АГ в возрасте < 80 лет, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, антигипертензивная терапия может считаться целесообразной при САД ≥ 140 мм рт.ст., а целевые уровни САД могут быть установлены < 140 мм рт.ст., при условии хорошей переносимости терапии	IIb	C
У больных старше 80 лет с исходным САД ≥ 160 мм рт.ст. рекомендуется снижать САД до уровня 140–150 мм рт.ст., при условии, если они находятся в удовлетворительном состоянии физического и психического здоровья	I	B
У ослабленных больных пожилого и старческого возраста рекомендуется оставлять решение об антигипертензивной терапии на усмотрение лечащего врача, при условии наблюдения за клинической эффективностью лечения	I	C
Когда больной АГ, получающий антигипертензивную терапию, достигает 80 лет, целесообразно продолжать эту терапию, если она хорошо переносится	IIa	C
У больных АГ пожилого и старческого возраста могут использоваться любые антигипертензивные препараты, хотя при изолированной систолической АГ предпочтительны диуретики и антагонисты кальция	I	A

Практические аспекты ведения АГ у пациентов пожилого возраста со старческой астенией



Практические аспекты 1/5

- При обследовании пациента пожилого и старческого возраста с АГ необходимо использование скринингового опросника для выявления синдрома старческой астении. Результаты опросника служат основанием для консультации гериатра и разработки индивидуального плана ведения "хрупкого" пациента
- Рекомендации по особой индивидуальной тактике ведения АГ относятся, преимущественно, к людям ≥ 80 лет с синдромом старческой астении. К ведению пациентов 60-70 лет с признаками синдрома старческой астении, для которых очевидно расхождение биологического и фактического возраста, следует подходить аналогичным образом
- Индивидуальная тактика ведения пациентов с АГ и синдромом старческой астении подразумевает совместное наблюдение с гериатром и контроль эффективности и безопасности лечения с применением комплексной гериатрической оценки

Практические аспекты 2/5

- Обследование пациента с АГ пожилого и старческого возраста должно включать оценку ортостатической гипотонии и гипертонии. Оба феномена отражают дисрегуляцию АД, связанную со старением
- Наличие ортостатической гипотонии, особенно симптомной, должно оцениваться до назначения АГТ и на фоне лечения. При выявлении ортостатической гипотонии необходимо оценить способствующие ей факторы (сопутствующее лечение, недоедание, обезвоживание)
- Домашнее измерение АД может способствовать выявлению избыточного снижения АД на фоне лечения

Практические аспекты 3/5

- Назначение медикаментозной АГТ пациентам ≥ 80 лет рекомендуется при САД ≥ 160 мм рт.ст. Медикаментозная АГТ назначается при условии, что пациенты находятся в хорошем физическом и психическом состоянии.
- У лиц, достигших 80 лет, следует продолжать ранее хорошо переносимую терапию. Необходимо наблюдение на предмет появления старческой астении для коррекции стратегий лечения.
- Для пациентов ≥ 80 лет в хорошем физическом и психическом состоянии рекомендуется достижение целевого систолического АД < 150 мм рт.ст. «Безопасным диапазоном» САД следует считать 130-150 мм рт.ст. При достижении уровня систолического АД < 130 мм рт.ст. дозы препаратов должны быть уменьшены вплоть до отмены.

Практические аспекты 4/5

- Для снижения повышенного АД у пожилых возможно применение всех 5 основных классов АГП с предпочтением ТД и АК при ИСАГ
- Начинать АГТ следует с низкой дозы одного препарата. Несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с возрастом, комбинированная терапия не должна быть терапией выбора, и ее следует назначать только при неэффективности монотерапии

Практические аспекты 5/5

- При решении вопроса о назначении антигипертензивной терапии очень старым "хрупким" пациентам (живущим в домах престарелых или нуждающимся в ежедневной помощи в повседневной жизни) необходимо:
 - получение достоверных данных о функциональном состоянии и когнитивном статусе,
 - внимание к большому количеству применяемых лекарств, характерному для лиц этого возраста,
 - оценка тяжести синдрома старческой астении,
 - выявление и предотвращение чрезмерного снижения АД, ортостатической гипотонии и осложнений, связанных с гипотонией
- Начало АГП у хрупких пациентов должно быть очень осторожным с низких доз 1 препарата, пациент должен находиться под тщательным наблюдением с применением комплексной гериатрической оценки.

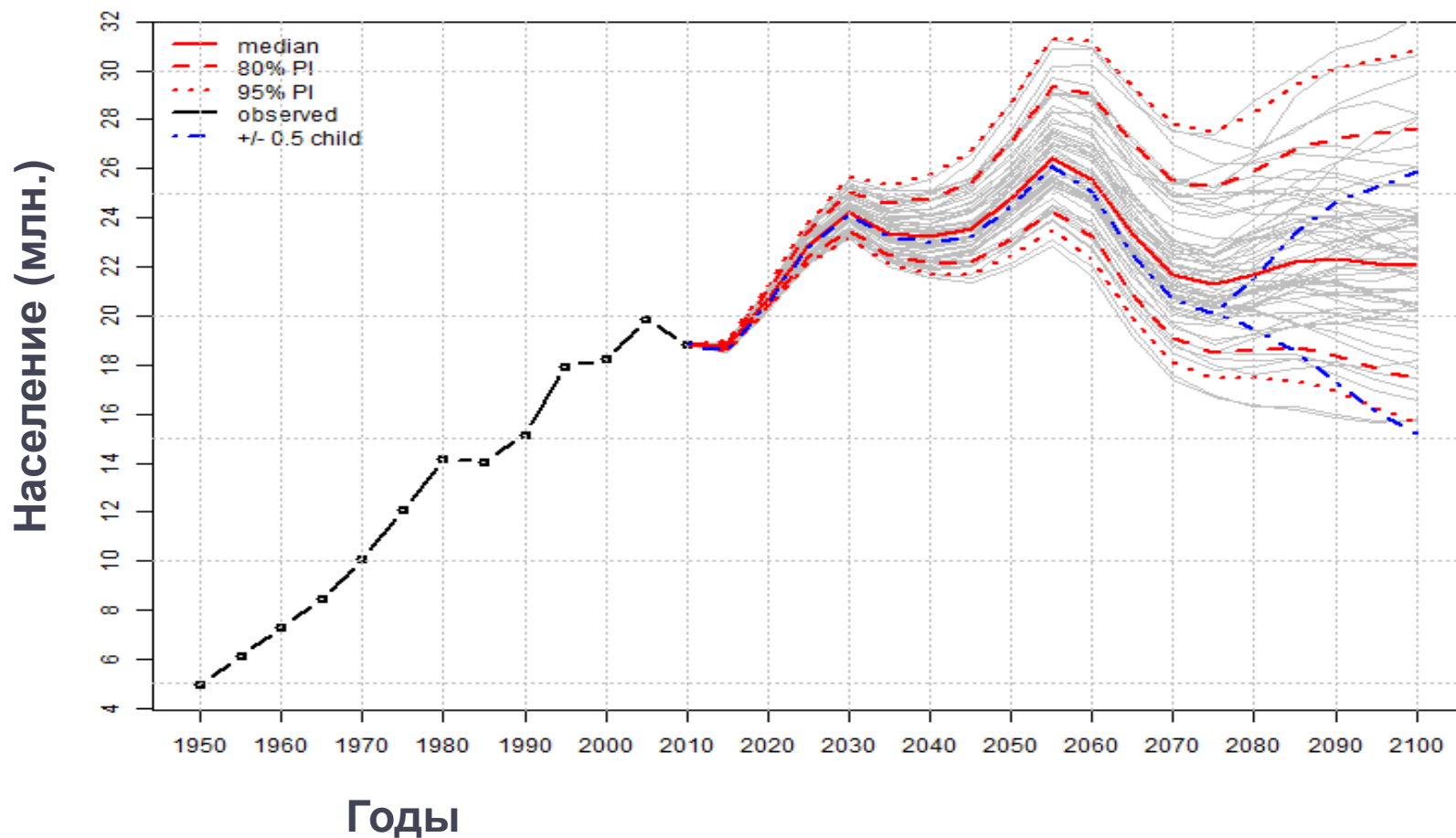


РОССИЙСКИЙ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

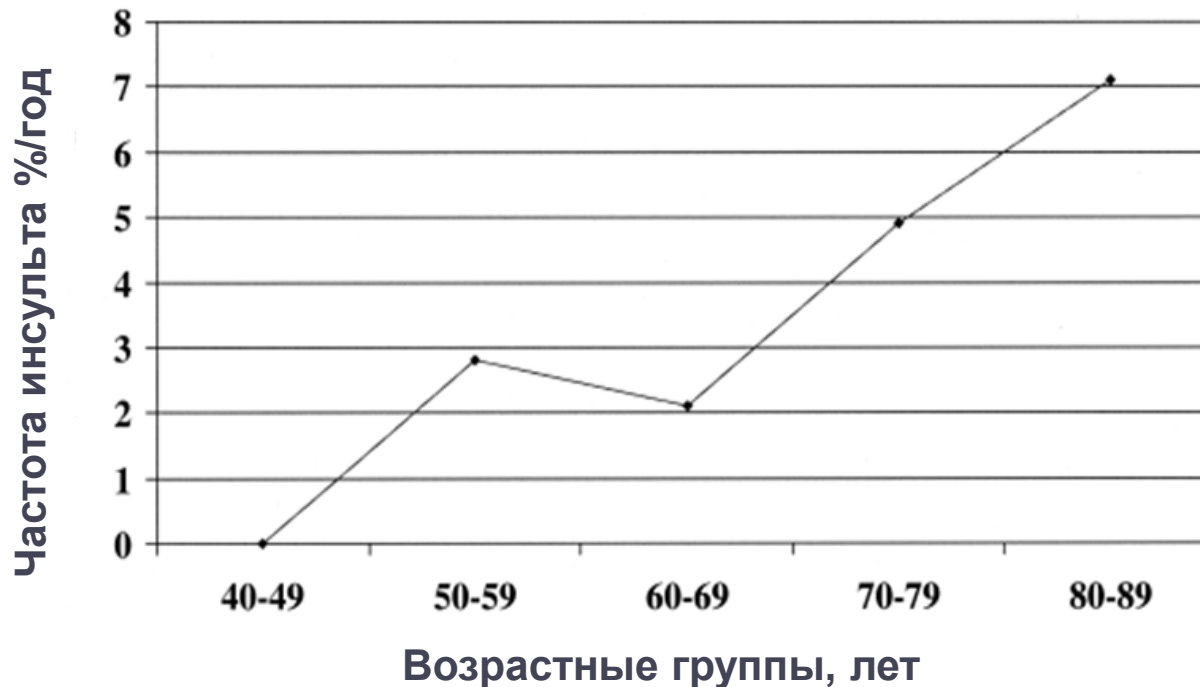
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Старение населения

Российская Федерация: население 65+

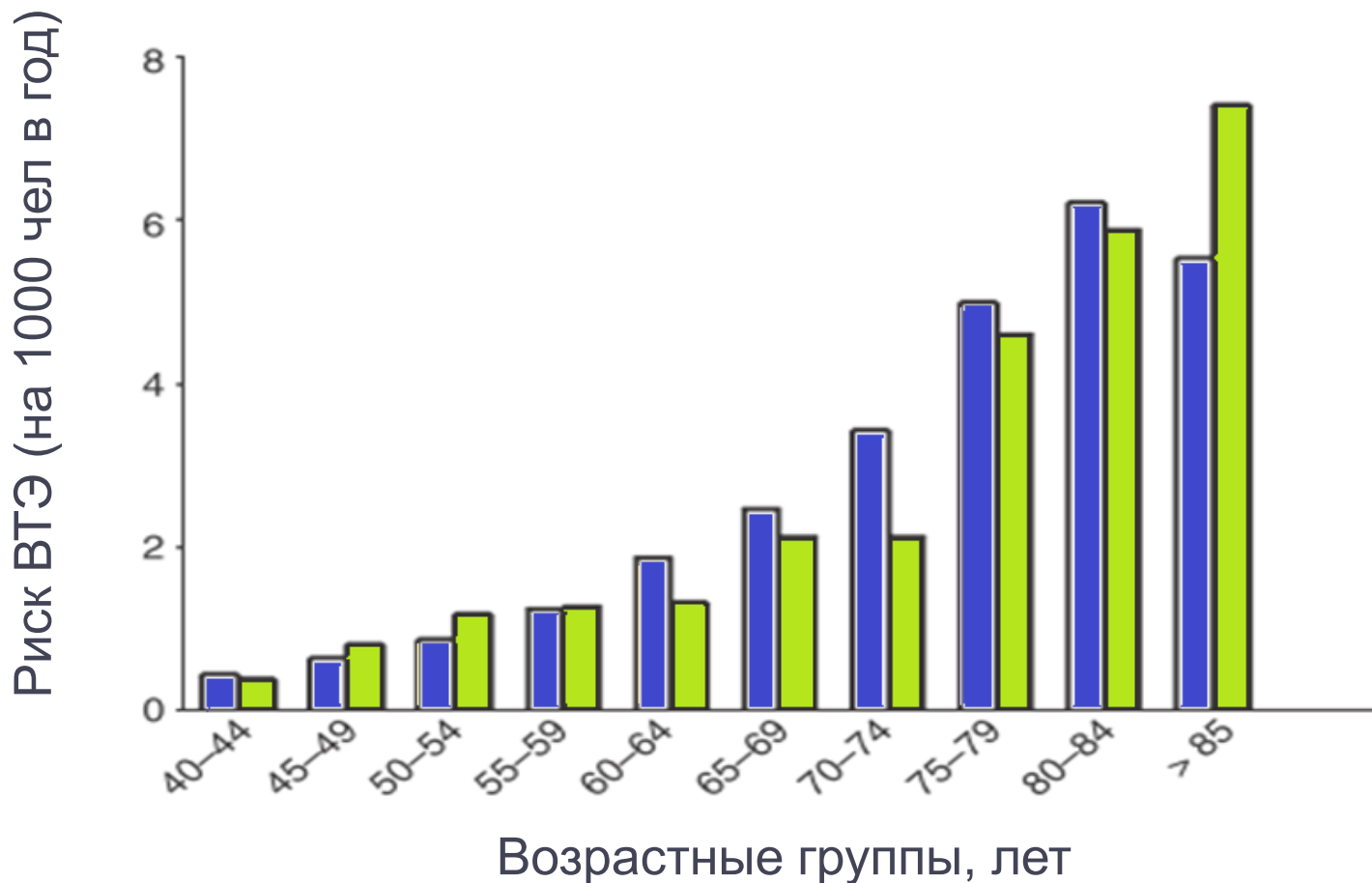


Риск ишемического инсульта с возрастом увеличивается



- Ежегодная частота ишемического инсульта у больных с мерцательной аритмией в зависимости от возраста

Возраст – значимый фактор риска венозной тромбоземболии



Синдром старческой астении

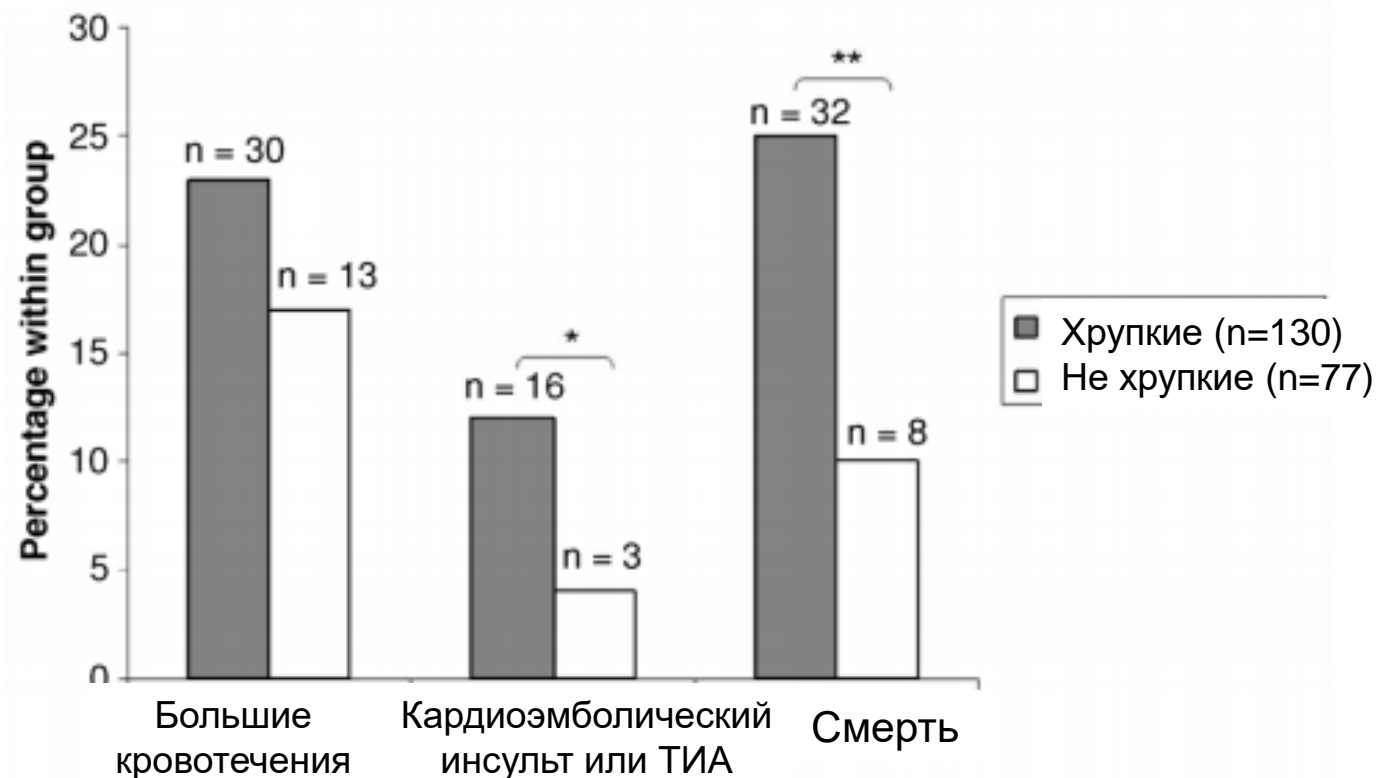
Синдром старческой астении (англ. frailty – «хрупкость») – это ассоциированный с возрастом синдром, сопровождающийся следующими клиническими проявлениями:

- общая слабость
- снижение физической активности
- медлительность и/или непреднамеренная потеря веса
- снижение функциональной активности многих систем адаптационного и восстановительного резерва организма



«Хрупкость» у пациентов с ФП

- Синдром «хрупкости» при ФП ассоциируется с более высоким риском ишемического инсульта и смерти, нежели кровотечения



Хрупкость связана с активацией воспаления и коагуляции

Маркеры тромбинемии	Пациенты без ССЗ				Пациенты без ССЗ и СД			
	Not Frail (n = 165)	Intermediate (n = 186)	Frail (n = 29)	<i>P</i> Value	Not Frail (n = 138)	Intermediate (n = 152)	Frail (n = 23)	<i>P</i> Value
PAP complex, nmol/L	6.2 (2.8)	6.4 (2.5)	9.3 (6.3)	<.001	6.16 (2.8)	6.51 (2.6)	9.27 (6.9)	.001
Fibrinopeptide A, ng/mL	7.2 (39)	12.0 (42)	5.9 (5)	.57	7.72 (42.7)	11.23 (39.4)	6.07 (5.4)	.74
Fragment 1.2, nmol/L	0.36 (0.18)	0.43 (0.54)	0.47 (0.28)	.06	0.36 (0.18)	0.45 (0.518)	0.49 (0.3)	.08
D dimer, ng/mL	224 (258)	272 (361)	647 (1033)	<.001	299.44 (272.75)	272.75 (346.6)	715.83 (1148.7)	<.001
Factor XI α_1 -antitrypsin, nmol/L	0.80 (1.8)	1.1 (2.6)	1.8 (3.9)	.048	0.64 (1.1)	1.10 (2.5)	2.01 (4.3)	.005

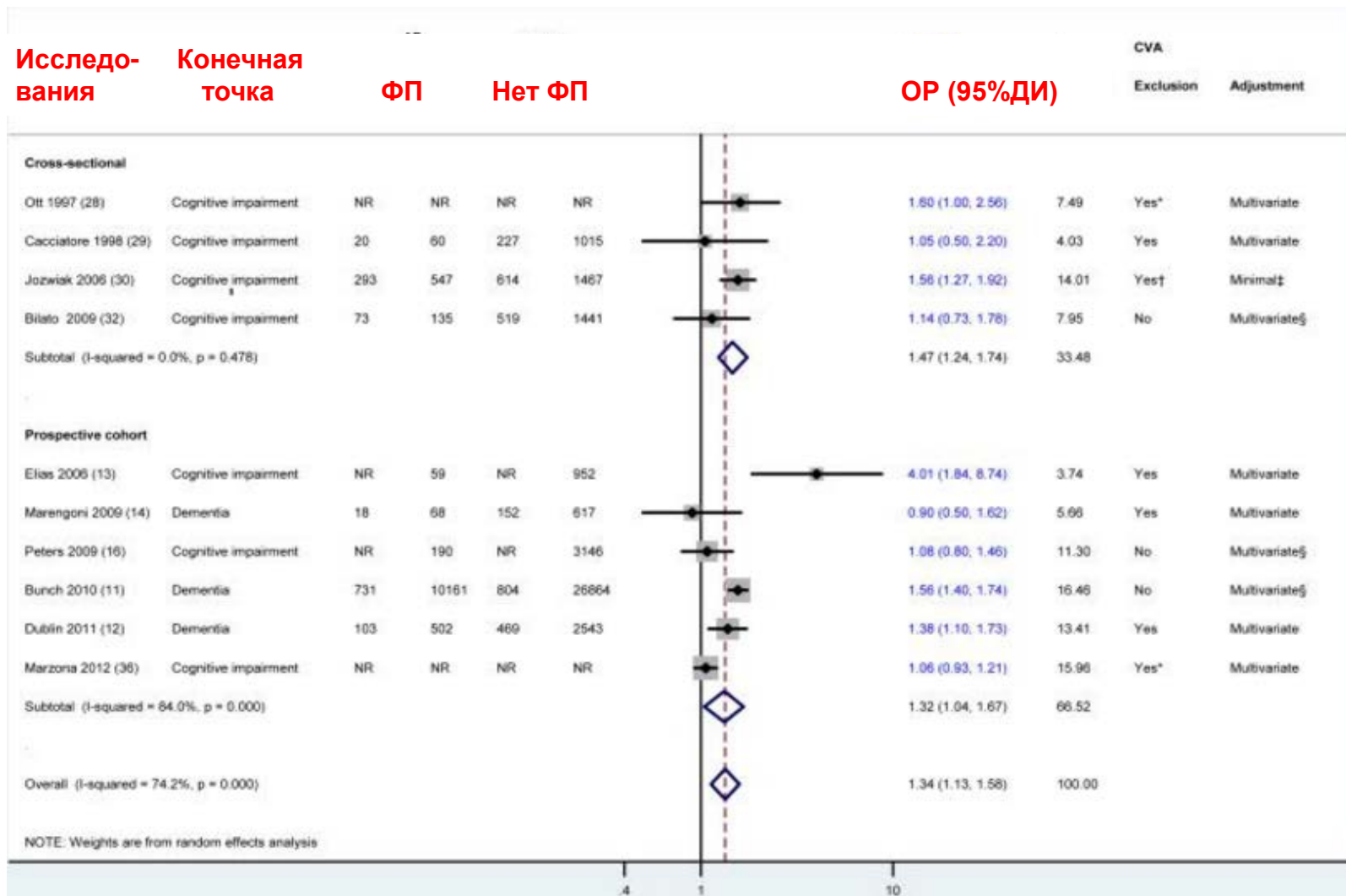
Высокий риск падений

- ✓ У пациентов с **высоким риском падений** и уровнем риска инсульта по шкале **CHA₂DS₂-VASc ≥ 3** **польза от лечения антикоагулянтами выше, чем риск внутримозгового кровотечения**
- ✓ Высокий риск падений не является основанием для отказа от антитромботической терапии, но требуют проведения превентивных мер:
 - *улучшение качества зрения*
 - *профилактика ортостатической гипотензии*
 - *силовые упражнения и упражнения на тренировку баланса*
 - *оборудование комнаты, организация быта*
 - *ношение удобной обуви*
 - *использование трости или ходунков при ходьбе*
 - *регулярный приём витамина Д*

Высокий риск падений

- Пациентам с частыми падениями и посттравматическим внутричерепным кровоизлиянием на фоне терапии антикоагулянтами их дальнейший приём **не рекомендован**
- Следует избегать назначения антикоагулянтов пациентам с частыми падениями и низким риском тромбэмболических осложнений
- **Пациентам с высоким риском падений предпочтительнее назначать НОАК**
 - по сравнению с варфарином терапия НОАК ассоциируется с меньшим риском внутричерепного кровотечения (снижение риска на 33-69% в зависимости от препарата), в том числе посттравматического

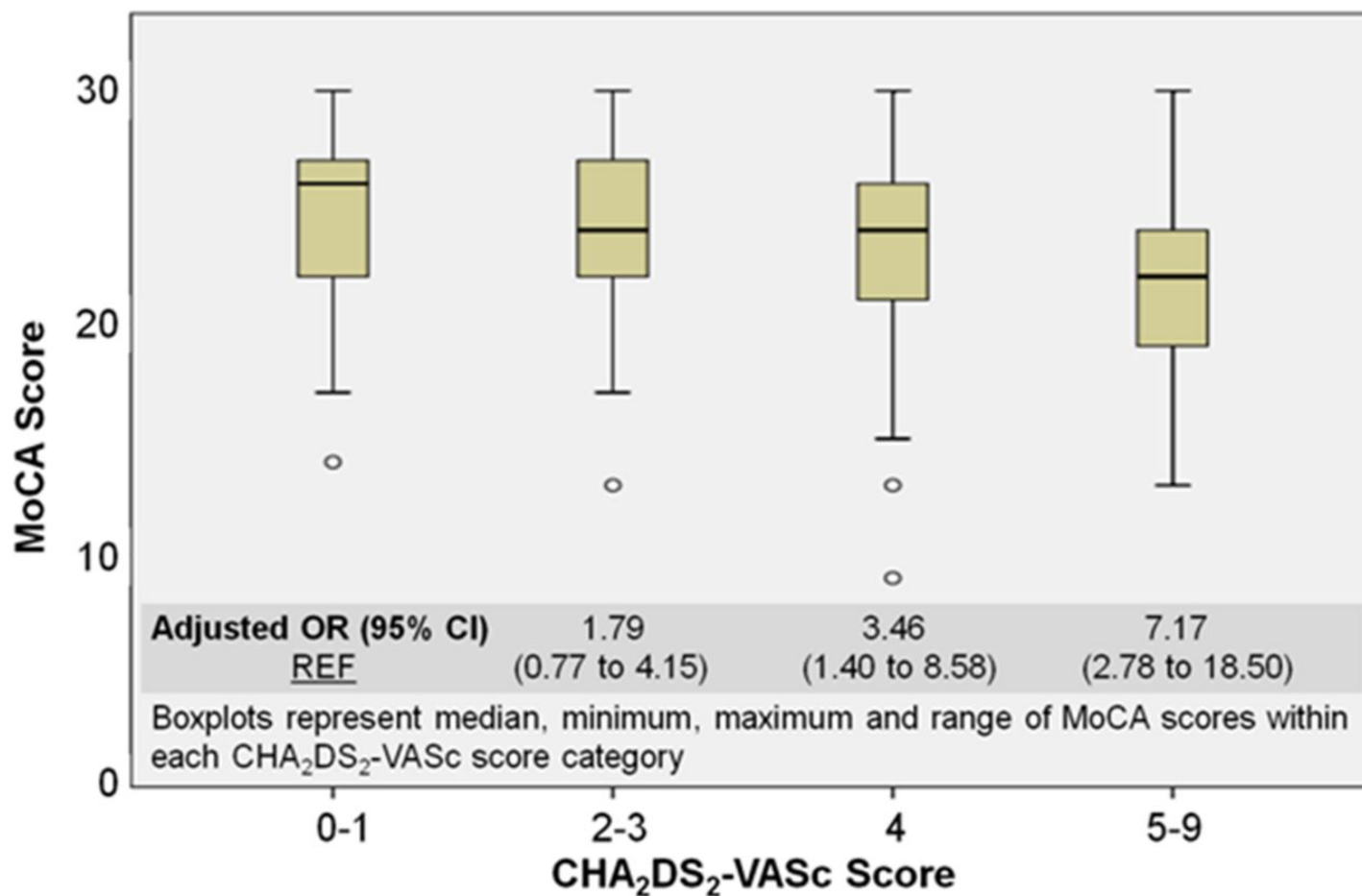
Когнитивные нарушения и фибрилляция предсердий



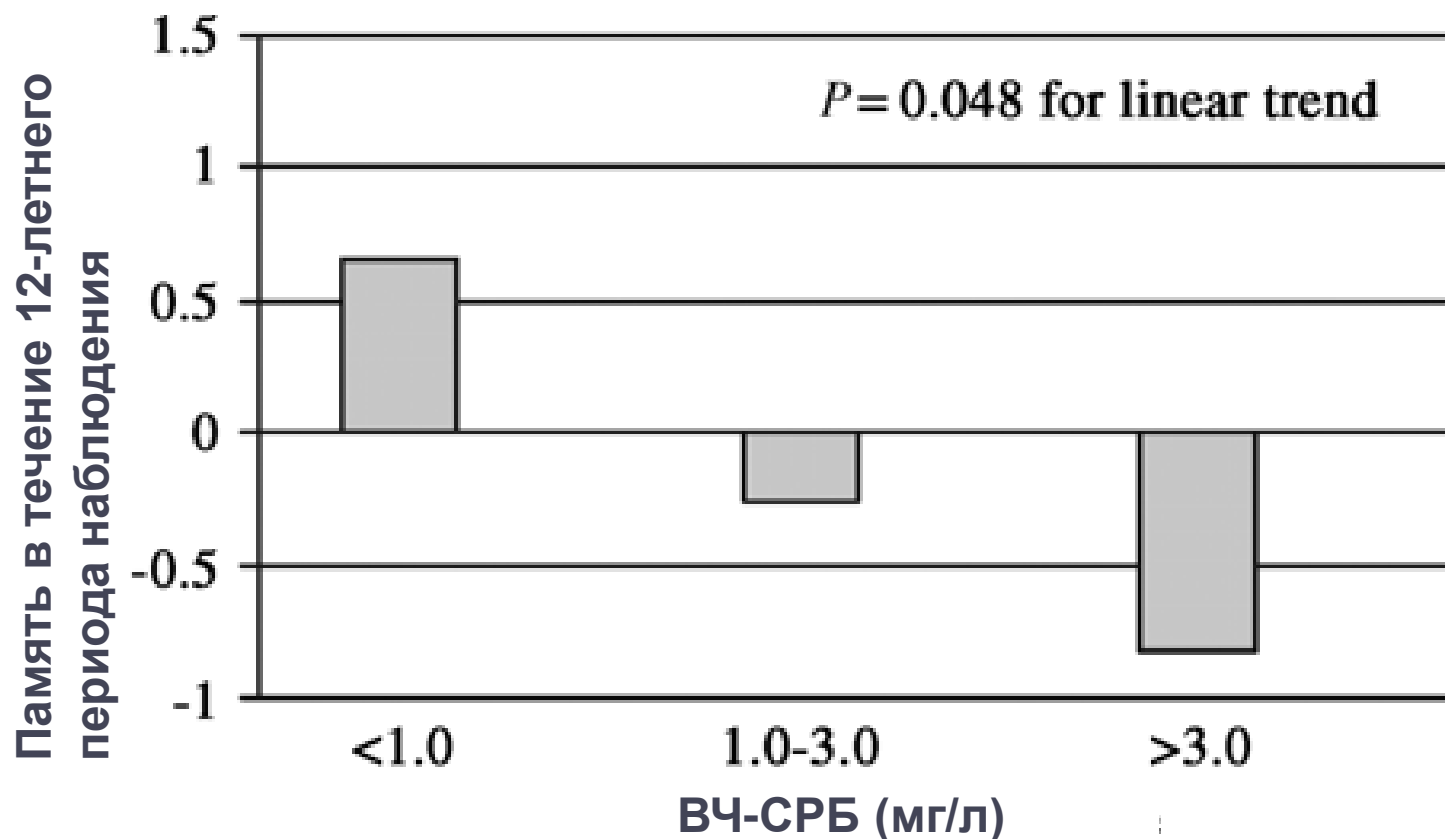
Kalantarian S, Cognitive Impairment Associated with Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2013;158(5 0 1):338-346.

Когнитивные нарушения и фибрилляция предсердий

- Когнитивные нарушения были выявлены у 69% больных ФП



Когнитивные нарушения и фибрилляция предсердий: роль воспаления



Деменция увеличивает риск тромбоза у пациентов с ФП

	Деменция <i>n</i> = 49	Нет деменции <i>n</i> = 169
Возраст (лет)	79 (74, 85) _±	74 (68, 80)
Пол (женский, %)	29 (59%)	92 (54%)
Продолжительность ФП (лет)	8 (6–12)	7 (5–12)
Инсульт в анамнезе	12 (24%)	27 (16%)
АГ	23 (47%)	67 (40%)
Сахарный диабет	11 (22%)* ₋	19 (11%)
Курение	9 (18%)	30 (18%)
F1+2 (ммоль л⁻¹)	0.76 (0.36, 1.33) _±	0.49 (0.29, 0.96)
TAT (μg L⁻¹)	1.78 (1.32, 2.54) _±	1.44 (1.20, 1.82)
D-димер (ng mL⁻¹)	81 (41, 224) _±	60 (34, 112)
Фибриноген (g L⁻¹)	3.65 (3.10, 4.13)	3.49 (3.08, 4.06)



European Heart Journal (2015) **36**, 3238–3249
doi:10.1093/eurheartj/ehv304

Мнение экспертов

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: ЭКСПЕРТНЫЙ ДОКУМЕНТ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО ТРОМБОЗАМ ЕВРОПЕЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Felicita Andreotti^{1*}, Bianca Rocca², Steen Husted³, Ramzi A. Ajjan⁴, Jurrien ten Berg⁵, Marco Cattaneo⁶, Jean-Philippe Collet⁷, Raffaele De Caterina⁸, Keith A.A. Fox⁹, Sigrun Halvorsen¹⁰, Kurt Huber¹¹, Elaine M. Hylek¹², Gregory Y.H. Lip¹³, Gilles Montalescot¹⁴, Joao Morais¹⁵, Carlo Patrono², Freek W.A. Verheugt¹⁶, Lars Wallentin¹⁷, Thomas W. Weiss¹¹, and Robert F. Storey¹⁸, on behalf of the ESC Thrombosis Working Group

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ЭКСПЕРТНЫЙ КОНСЕНСУСНЫЙ ДОКУМЕНТ РКО

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российский геронтологический научно-клинический
центр

Что следует учитывать ?

- Изменения в системе гемостаза
- Нарушение функции почек и печени
- Изменения, влияющие на фармакокинетику антитромботических лекарственных средств

(увеличение рН желудка, снижение моторики ЖКТ, увеличение жира и уменьшение мышечной массы, снижение объема воды, сывороточного альбумина)

- Полипрагмазия
- Снижение комплаентности вследствие когнитивных нарушений
- Старческая астения
- Сопутствующие заболевания

Изменения в системе гемостаза у пожилых людей

Фактор V	↑
Фактор VII	↑
Фактор VIII	↑
Фактор IX	↑
Фактор XIII	↑
Антитромбин III	↑
Протеин C	= (у мужчин) ↑ (у женщин)
Протеин S	= (у мужчин) ↑ (у женщин)
Ингибитор пути тканевого фактора	↓ (у мужчин) ↑ (у женщин)
Плазмин	↓
Ингибитор активатора плазминогена-1	↑
Фибриноген	↑
Д-димер	↑
Тромбоциты	Изменение структуры и повышение их агрегационной активности
Изменения сосудистой стенки	эндотелиальная дисфункция

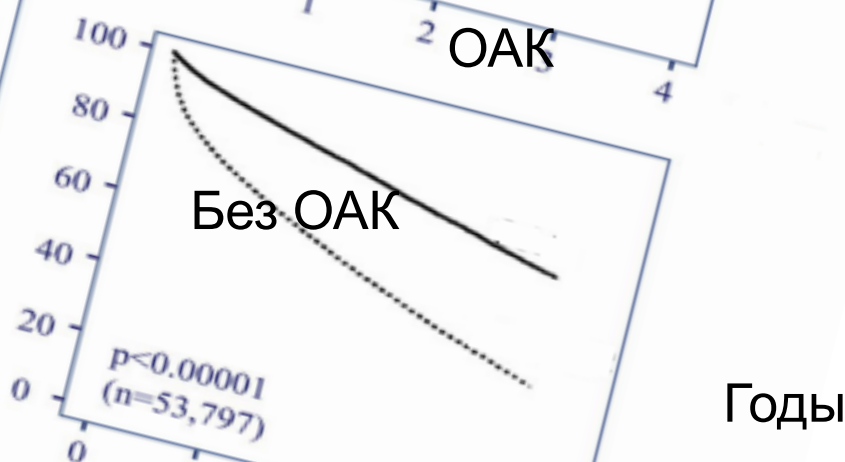
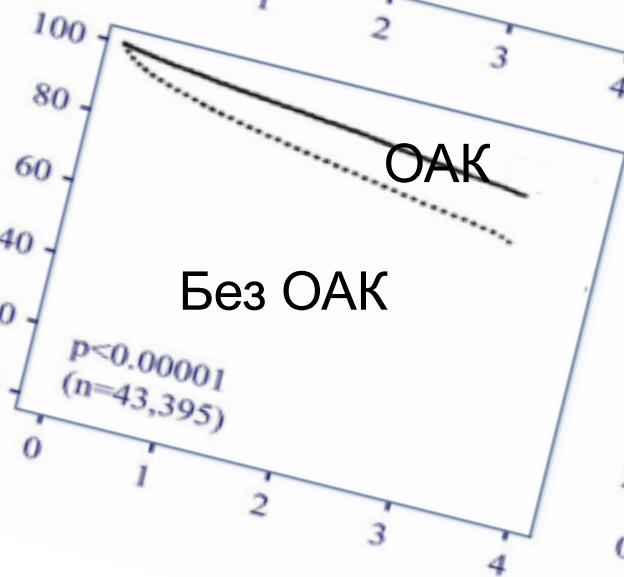
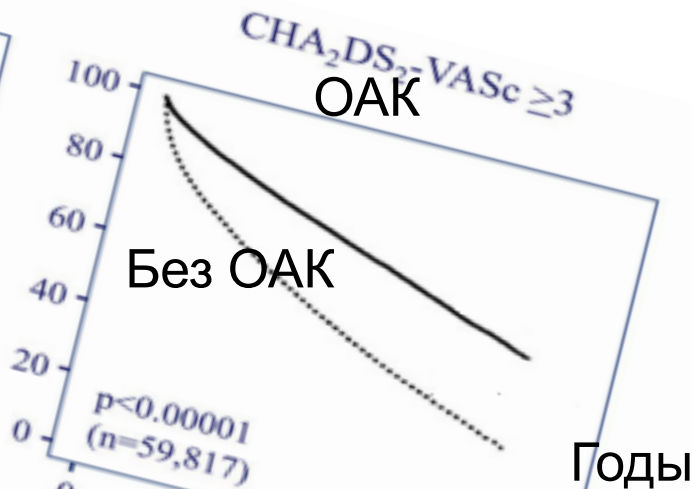
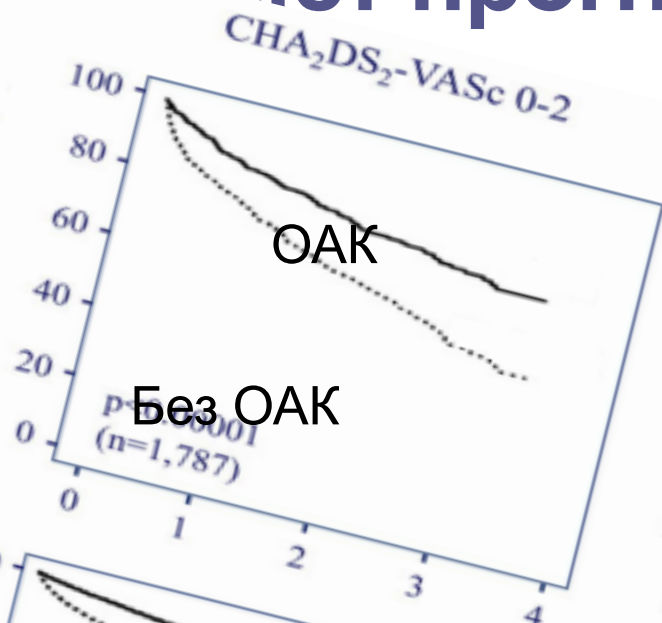
Особенности ФК и ФД анти тромботических препаратов у пожилых

ОСОБЕННОСТИ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА	ИЗМЕНЕНИЯ ФД И ФК АТТ
Снижение массы тела и общего содержания жидкости в организме	Уменьшение объема распределения гидрофильных препаратов и накопление токсических эффектов
Относительное увеличение жира в организме и повышение объема распределения жирорастворимых препаратов	Увеличение периода полувыведения и достижения равновесной концентрации в сыворотке крови
Частое назначение препаратов, стимулирующих моторику кишечника	Снижение абсорбции
Одновременное назначение нескольких лекарственных средств	Высокий потенциал лекарственного взаимодействия
Снижение с возрастом СКФ, тубулярной секреции и почечного кровотока	Снижение элиминации препаратов и аккумуляция их метаболитов
Частая сопутствующая патология (патология ЖКТ, хроническая печеночная недостаточность)	Изменение метаболизма, замедление элиминации

ОА

...шают прогноз у пожилых

Выживаемость без событий (%)
HAS-BLED ≥ 3
HAS-BLED 0-2



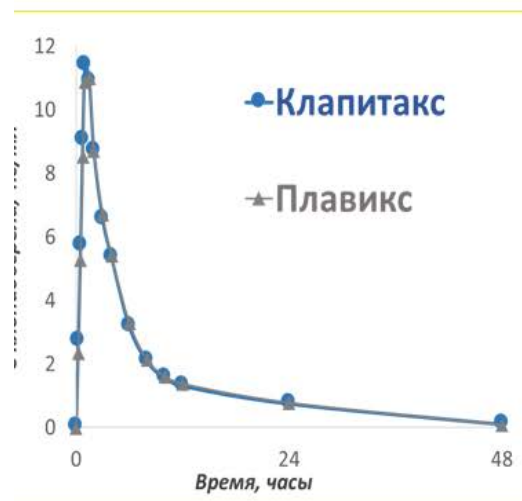
Рекомендации по назначению антиагрегантов пожилым пациентам

Лекарственное средство	Доза (основные показания)	Коррекция дозы у пожилых людей	Коррекция дозы при нарушении функции почек
АСК	75-100 мг/сутки (Вторичная профилактика сосудистых событий) В первичной профилактике: -преимущество пользы над риском не установлено	Не требует коррекции доз	Не требуется коррекции доз
Клопидогрел Клапिताкс	75 мг/сутки (поддерживающая доза при ОКС, ЧКВ, непереносимости АСК)	Для лиц ≥ 75 лет при ОКС на фоне фибринолиза нагрузочная доза не используется (III A)	Не требует ся С осторожностью при КК $<$ 15 мл/мин

Рекомендации по назначению антиагрегантов пожилым пациентам

Лекарственное средство	Доза (основные показания)	Коррекция дозы у пожилых людей	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Прасугрел	10 мг /сутки (поддерживающая доза при ЧКВ у больных ОКС) 60 мг нагрузочная доза	5 мг/сут у лиц ≥ 75 лет (IIa B)	Не требуется С осторожностью при КК < 15 мл/мин
Тикагрелор	90 мг 2 р/сутки (поддерживающая доза при ОКС)	Не требует к коррекции доз	Не требуется При нарушении функции почек необходим контроль уровня креатинина Не рекомендован у пациентов на гемодиализе

Критерий выбора лекарств для пожилых – качество и доступность



Безопасность приема варфарина у пожилых

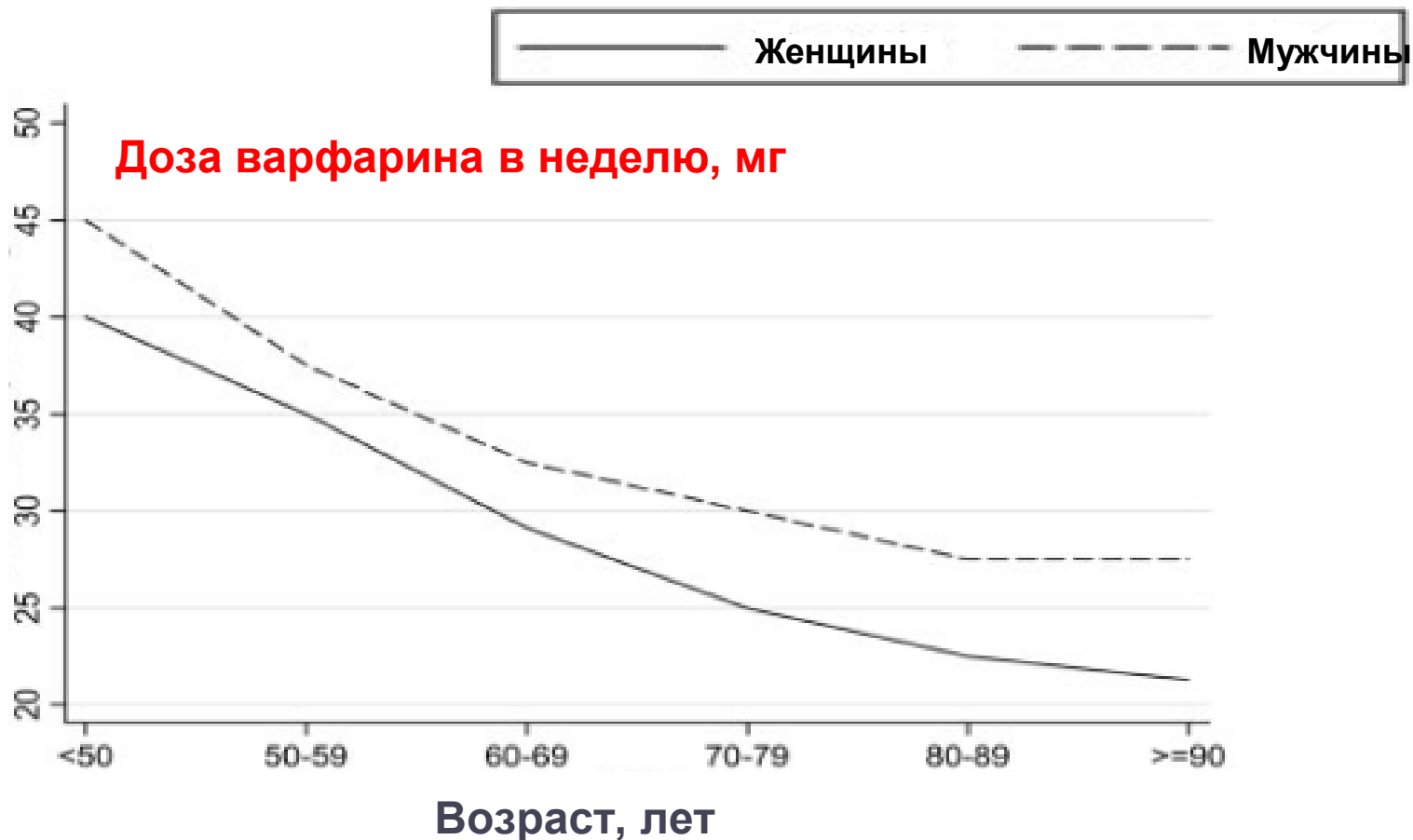
- Пожилым антикоагулянты назначаются в 5 раз реже, чем молодым
- Врачи преувеличивают опасность назначения варфарина пожилым (*на фоне лечения варфарином абсолютный риск внутричерепного кровотечения повышается на 0,3% в год при МНО < 3,5*)
- Пациенты в возрасте 80-90 лет чаще прекращают прием аспирина (из-за побочных явлений со стороны ЖКТ), чем варфарина (WASPO study)

ВАФТА: Кровотечения при приеме варфарина в сравнении с аспирином у больных ФП старше 75 лет

973 пациента ≥ 75 лет с неклапанной ФП, рандомизированные в группу варфарина под контролем МНО или группу аспирина 75 мг в сутки в течение 2,7 лет

Конечная точка	Варфарин (Риск/год)	Аспирин (риск/год)	ОР (95% ДИ)
Большие внутричерепные кровотечения	1,4	1,6	0,87 (0,43-1,73)
Все большие кровотечения	1,9	2,0	0,96 (0.53-1,75)

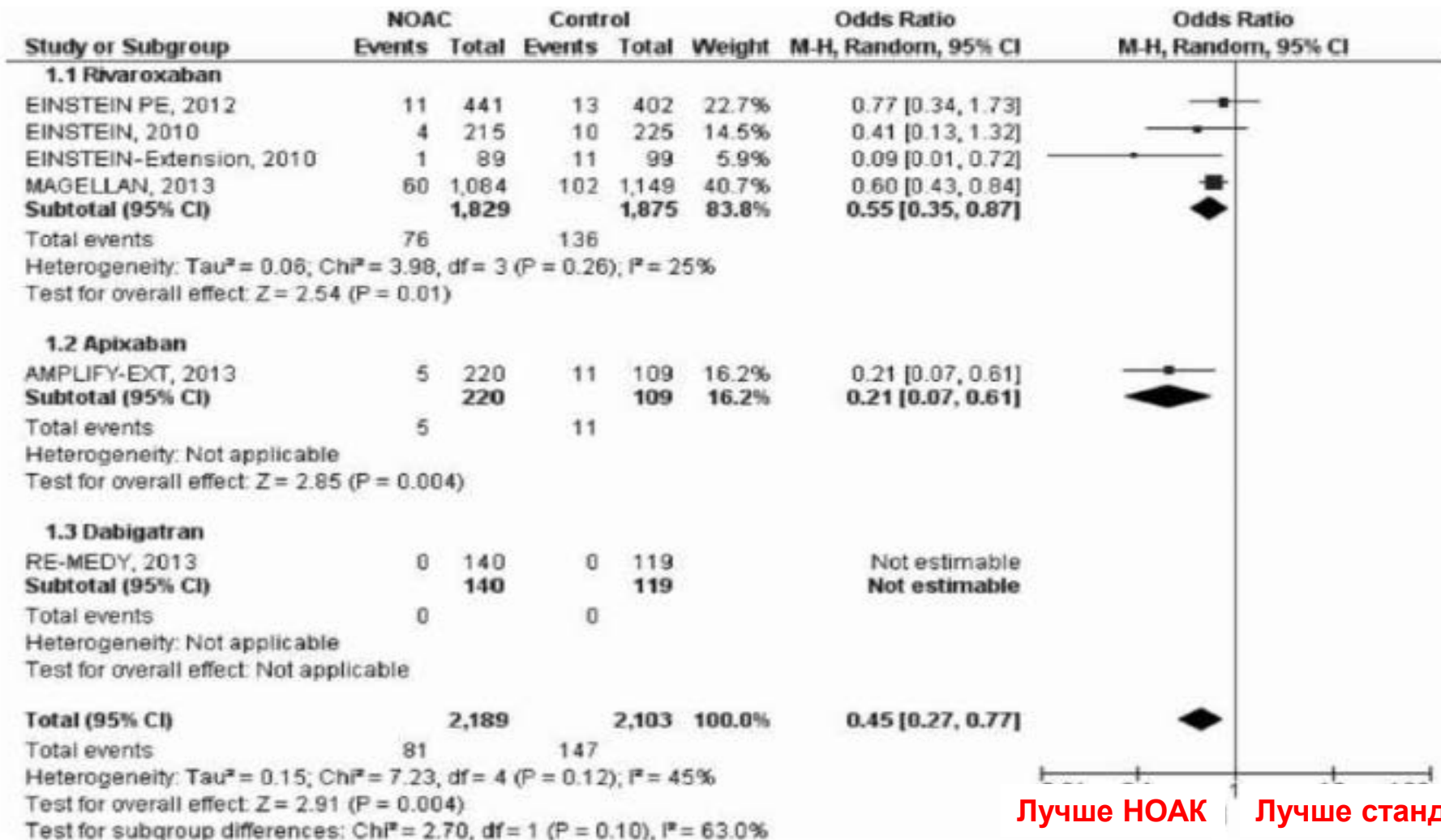
Терапевтическая доза варфарина с возрастом снижается



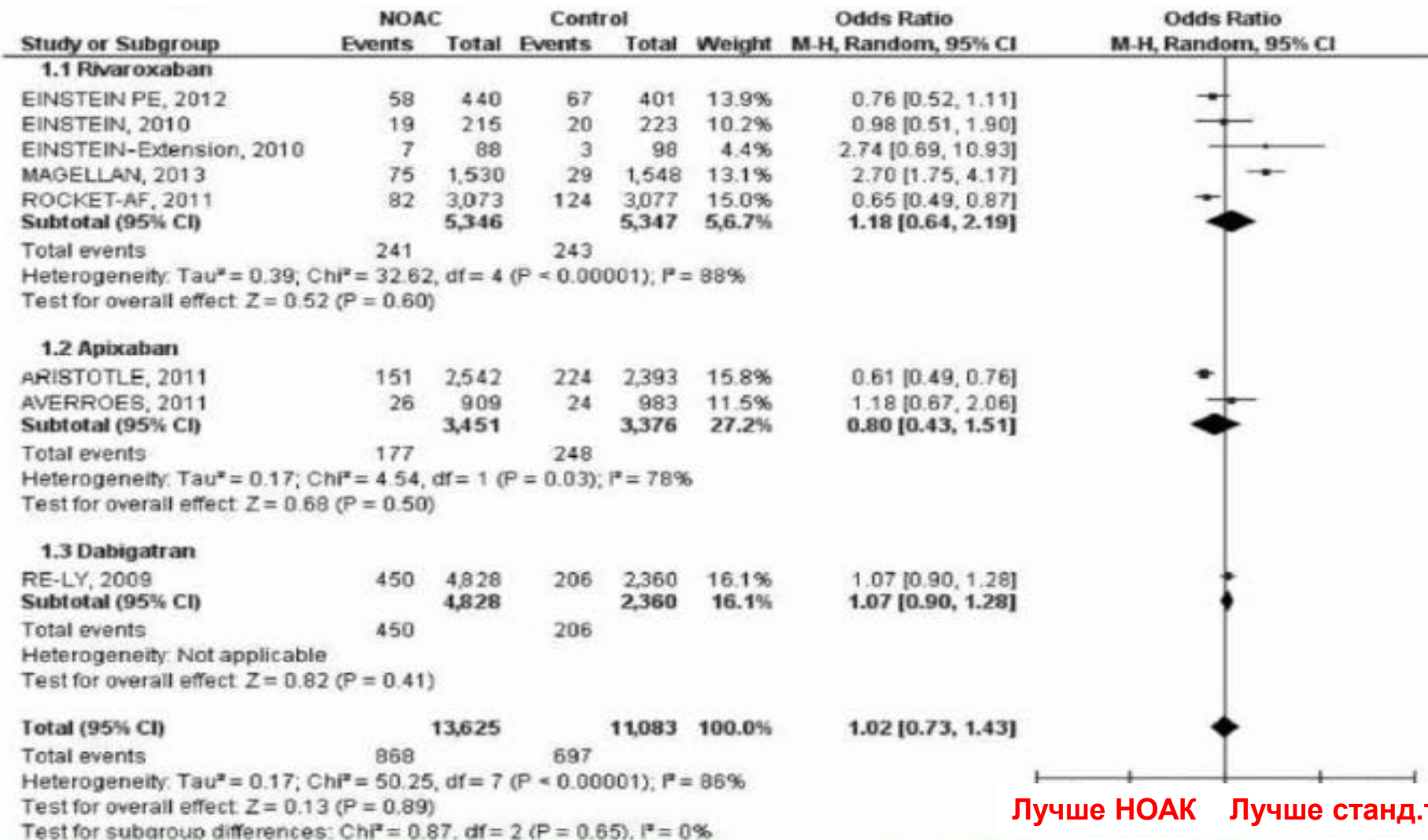
Причины повышенной чувствительности к варфарину у пожилых

- Гипоальбуминемия (уменьшение распределения препарата)
- Снижение потребления витамина К (снижение синтеза факторов свертывания)
- Снижение абсорбции витамина К
- Полипрагмазия (лекарственные взаимодействия с варфарином)
- Снижение активности цитохрома P450 с возрастом, уменьшение метаболизма варфарина в печени на 30%

НОАК vs обычной терапии у лиц > 75 лет: венозная тромбоземболия и смерть от ВТЭО



НОАК vs обычной терапии у лиц > 75 лет: большие и клинически значимые кровотечения



Лучше НОАК Лучше станд.тер

Прадакса показала достоверные преимущества по безопасности и эффективности по сравнению с варфарином *



“ Рекомендуемая доза Прадаксы обеспечивает заметное и клинически значимое преимущество по сравнению с варфарином¹ ”

Инструкция для ЕС (Евросоюза) соответствует инструкции РФ.

* Безопасность относится к большим кровотечениям, жизнеугрожающим кровотечениям и ВЧК, но не к ЖК большим кровотечениям при применении в соответствии с инструкцией для ЕС

1. Lip et al. Thromb Haemost 2014

Рекомендации по дозированию дабигатрана у пациентов с неклапанной ФП в инструкции для ЕС

У пациентов в возрасте:



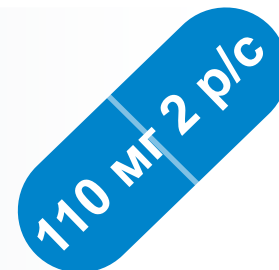
<75 лет
с ≥ 1 фактором
риска*

рекомендованная
доза дабигатрана
составляет

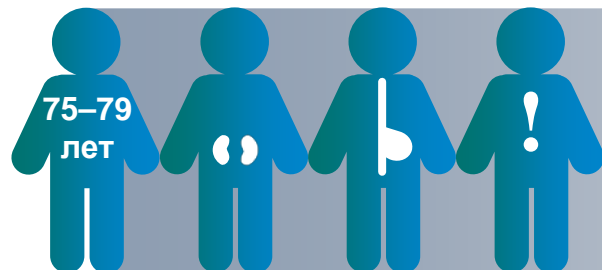


≥ 80 лет или
получающих
верапамил

рекомендованная
доза дабигатрана
составляет



У пациентов в возрасте 75–79 лет, или имеющих умеренную почечную недостаточность, гастрит, эзофагит, ГЭРБ или другие факторы риска кровотечения:



Выбор дозы основан
на индивидуальной
оценке риска
тромбоэмболий и
кровотечений



* Такие как раннее перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака, сердечная недостаточность, сахарный диабет или артериальная гипертензия. Инструкция для ЕС (Евросоюза) соответствует инструкции РФ. ГЭРБ = гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. 1. Pradaxa®: EU SPC, January 2015

Исследование реальной практики Hernandez (данные Medicare, США)



Финансирование.

Не связано с Boehringer Ingelheim (US Medicare)



Количество пациентов: 44,621

- дабигатран 75 mg (1818), дабигатран 150 mg (7322),
- ривароксабан 15 mg (2568), ривароксабан 20 mg (5799)



Методология

- Анализ страховой базы данных Medicare (США)
(4 ноября 2011 – 31 декабря 2013)
- Оценка по показателю соответствия (Propensity-adjusted Cox regression)

Выполнен анализ подгрупп:

- пациенты старше 75 лет, - пациенты с >7 сопутствующих заболеваний, - пациенты с ХБП

Прадакса - достоверно ниже риск кровотечений по сравнению с ривароксабаном у пациентов старше 75 лет

Старше 75 лет

Любые кровотечения

Большие кровотечения

Общая смертность

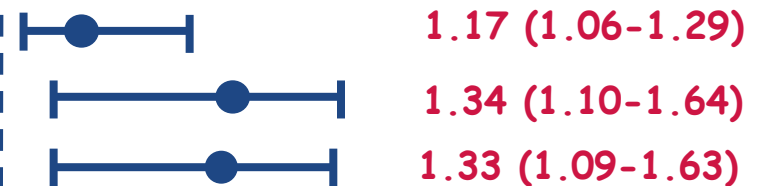


Хроническая болезнь почек

Любые кровотечения

Большие кровотечения

Общая смертность



>7 сопутствующих заболеваний

Любые кровотечения

Большие кровотечения

Общая смертность



В пользу ривароксабана В пользу Прадакса

Ривароксабан 20 vs Прадакса 150 в особых группах пациентов. Данные реальной клинической практики США.
Прадакса – 7322 пациентов. Ривароксабан – 5799 пациентов

Независимое исследование FDA с участием >118 000 пациентов Medicare сравнивало дабигатран 150 мг 2 р/сут с ривароксабаном 20 мг 1 р/сут



Конечные точки

- Тромбоэмболический инсульт, ВЧК, случаи больших экстракраниальных кровотечений включая большие ЖК кровотечения, и смертность



Методы

- Ретроспективный анализ базы данных Medicare (ноябрь 2011 г. – июнь 2014 г.)
- Наблюдение до наступления изучаемой конечной точки, смерти, конца исследования, отмены лечения (перерыв приеме антикоагулянта >3 дней), перехода на другой ОАК
- Регрессия Кокса и обратное взвешивание в соответствии с вероятностью назначенного лечения (propensity-based inverse probability treatment weighting - IPTW)



Пациенты

- Новые пользователи дабигатрана 150 мг 2 р/сут или ривароксабана 20 мг 1 р/сут с НКФП, в возрасте ≥ 65 лет, средняя длительность наблюдения <4 месяцев
- N = 118 891 (52 240 - дабигатран, 66 651 - ривароксабан)



Недостатки

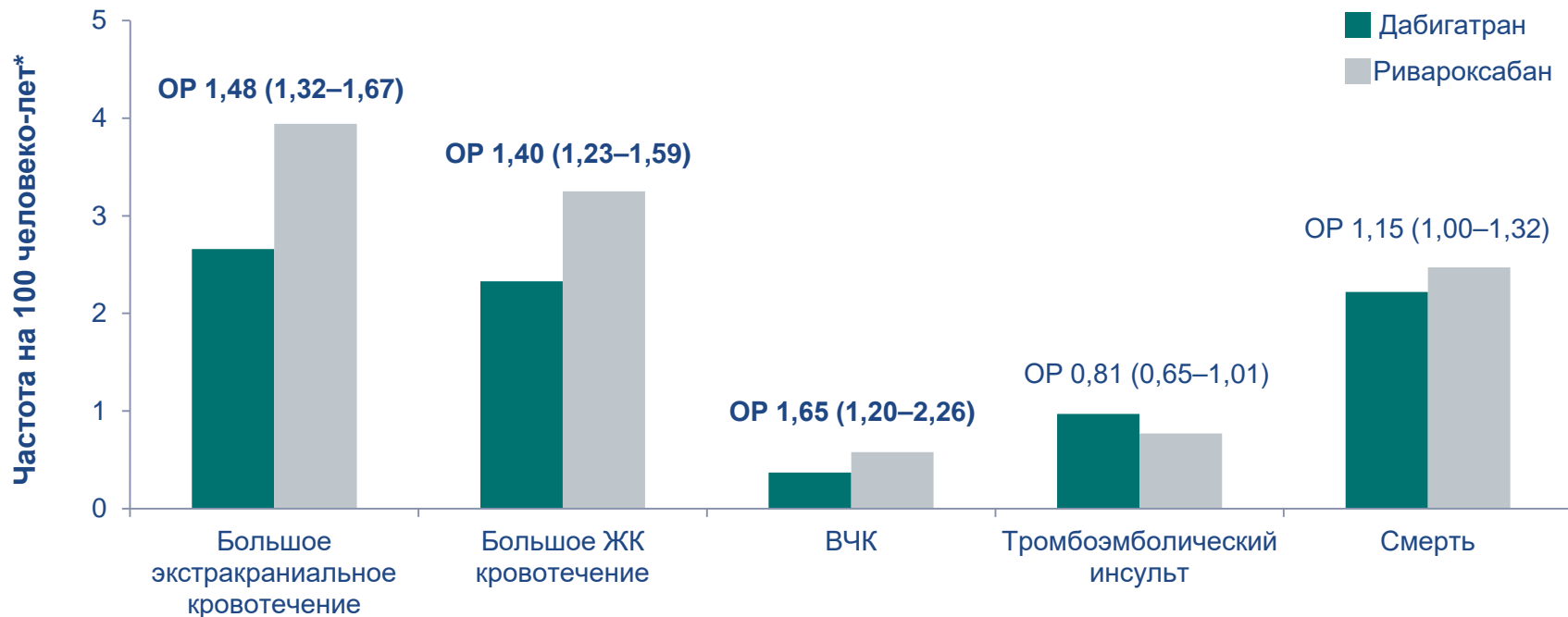
- Не выявлено значительных недостатков



Финансирование

- НЕЗАВИСИМОЕ. Инициировано FDA США и проведено совместно с Medicare & Medicaid (государственные страховые компании)

Независимое исследование FDA с участием >118 000 пациентов Medicare сравнивало дабигатран 150 мг 2 р/сут с ривароксабаном 20 мг 1 р/сут

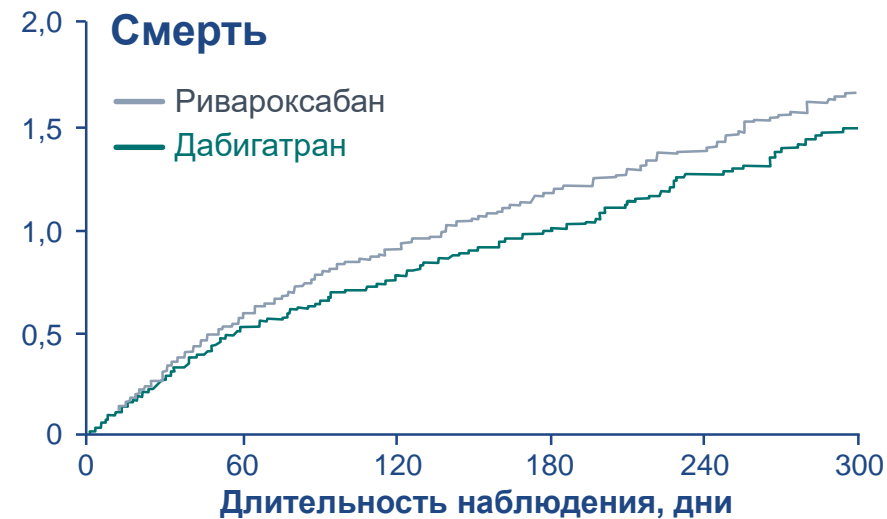
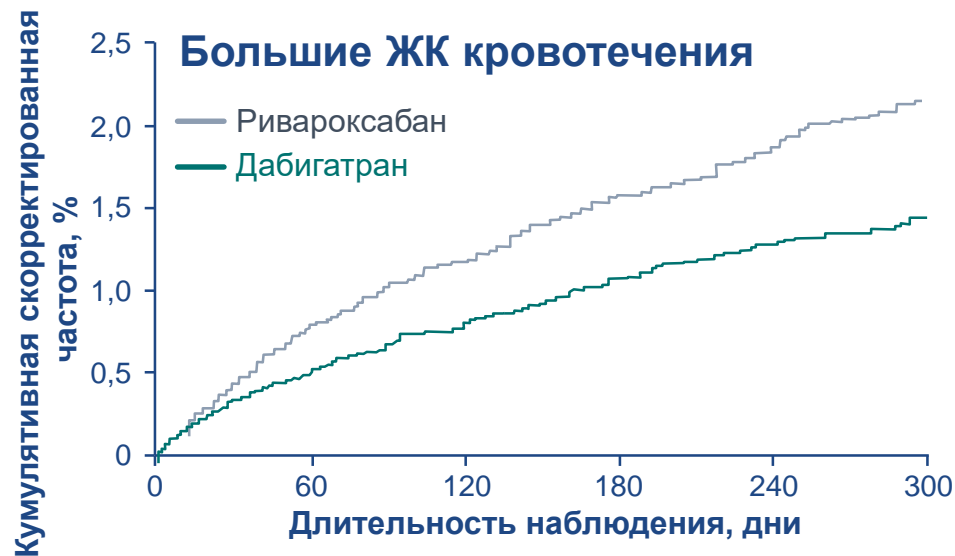


Дабигатран ассоциировался со статистически достоверно более низким риском больших экстракраниальных кровотечений, больших ЖК кровотечений и ВЧК по сравнению с ривароксабаном

*Показатели частоты даются без поправок; значения отношения рисков (ОР) представляют собой скорректированные ОР (95% ДИ), сравнивающие взвешенные когорты новых пользователей; выделенные жирным значения указывают на статистическую значимость; средняя длительность наблюдения <4 месяцев; ВЧК = внутричерепное кровоизлияние; ЖК = желудочно-кишечный
Graham et al. JAMA Intern Med 2016

Независимое исследование FDA с участием >118 000 пациентов Medicare сравнивало дабигатран 150 мг 2 р/сут с ривароксабаном 20 мг 1 р/сут

Анализ Каплана-Майера



У пациентов, начавших лечение дабигатраном, риск больших ЖК кровотечений был статистически достоверно ниже, чем у тех, кто начинал лечение ривароксабаном

Спасибо за внимание