

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 СС 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?	HYVET, 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  $\geq 80$  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  $\geq 80$  лет в зависимости от «хрупкости»

**2014 г. ОНК 8, МОАГ/АОАГ:** Повышение уровня АД для начала АГТ и целевого АД для пациентов  $\geq 60$  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? ( <b>Вес</b> )	Да/Нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения <b>ЗР</b> ения или <b>С</b> луха?	Да/Нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года <b>Т</b> равмы, связанные с падением?	Да/Нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? ( <b>Н</b> астроение)	Да/Нет
5	Есть ли у Вас проблемы с <b>П</b> амятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли Вы недержанием <b>М</b> очи?	Да/Нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? ( <b>Х</b> 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

$\geq 3$  балла

Старческая  
астения  
(«хрупкий»)

Консультация  
гериатра

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

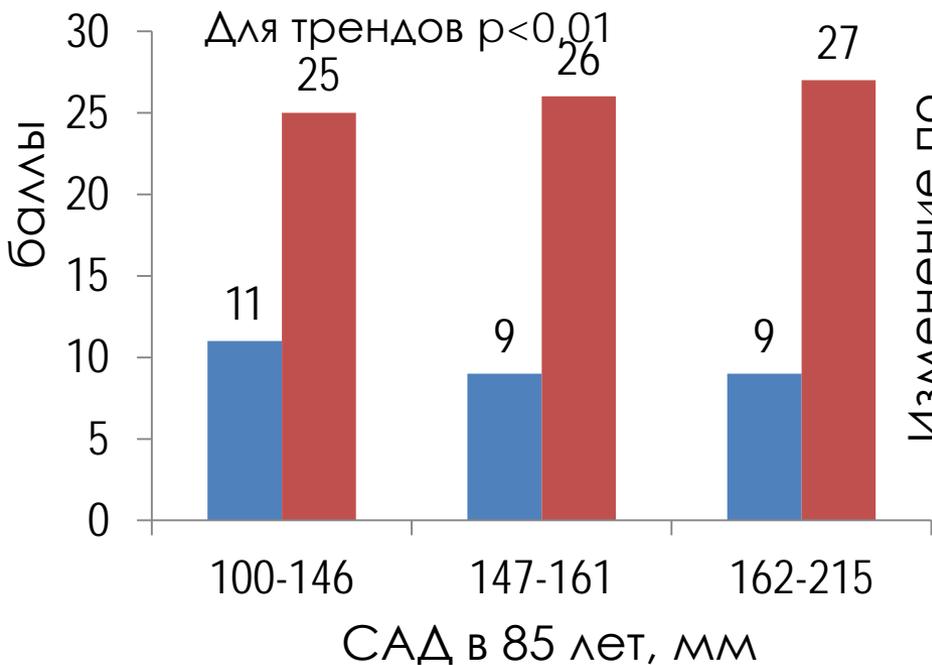
# АД и синдром старческой астении

- 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

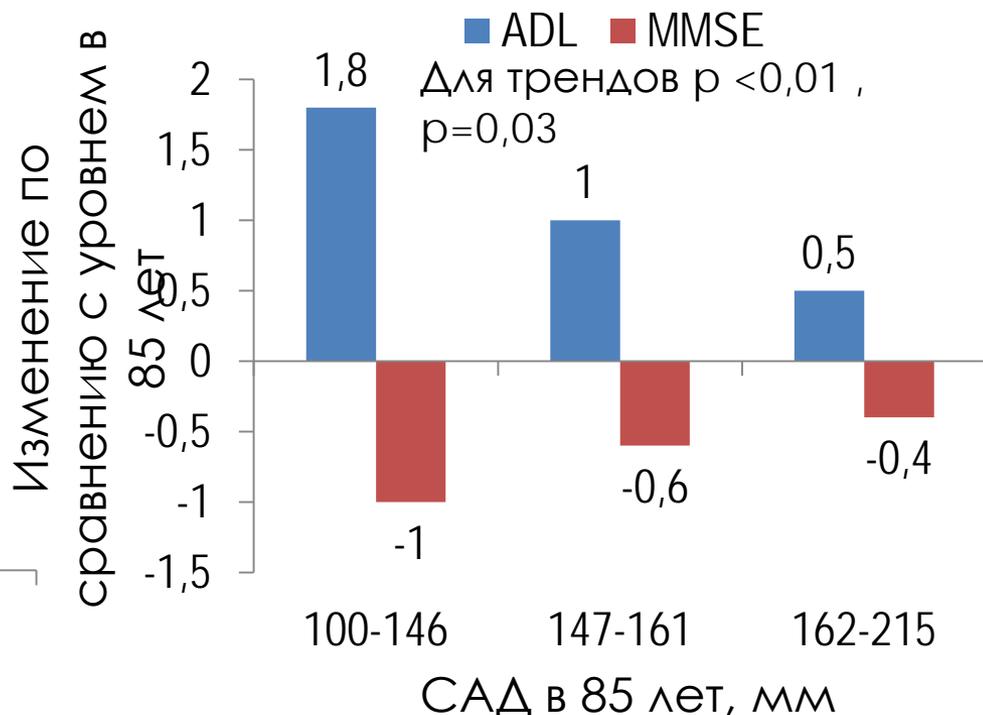
# Leiden 85-plus Study: индекс инвалидизации по шкале базовой повседневной активности (ADL) и когнитивный статус (MMSE) у лиц $\geq 85$ лет в зависимости от САД

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

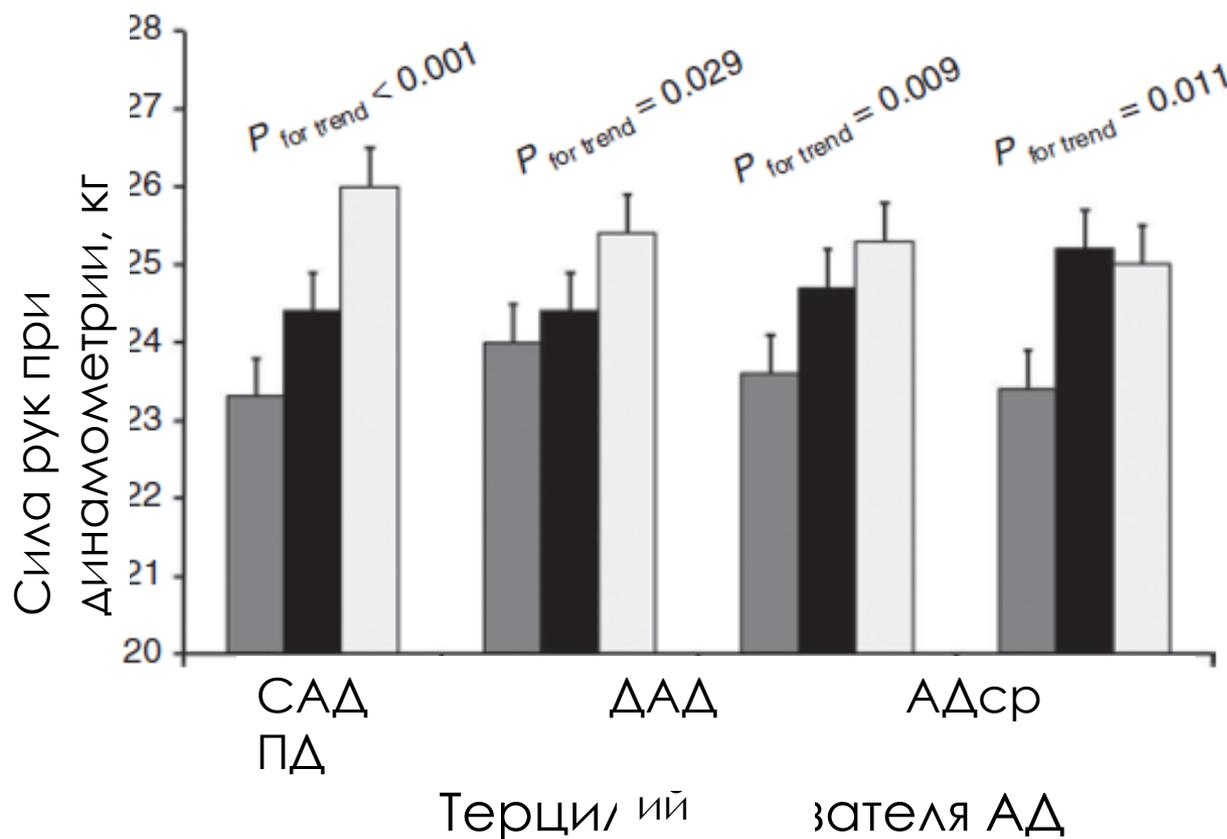


ADL - activity of daily living базовая активность в повседневной жизни, шкала инвалидизации Бартел: чем выше балл, тем хуже, прирост - ухудшение

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



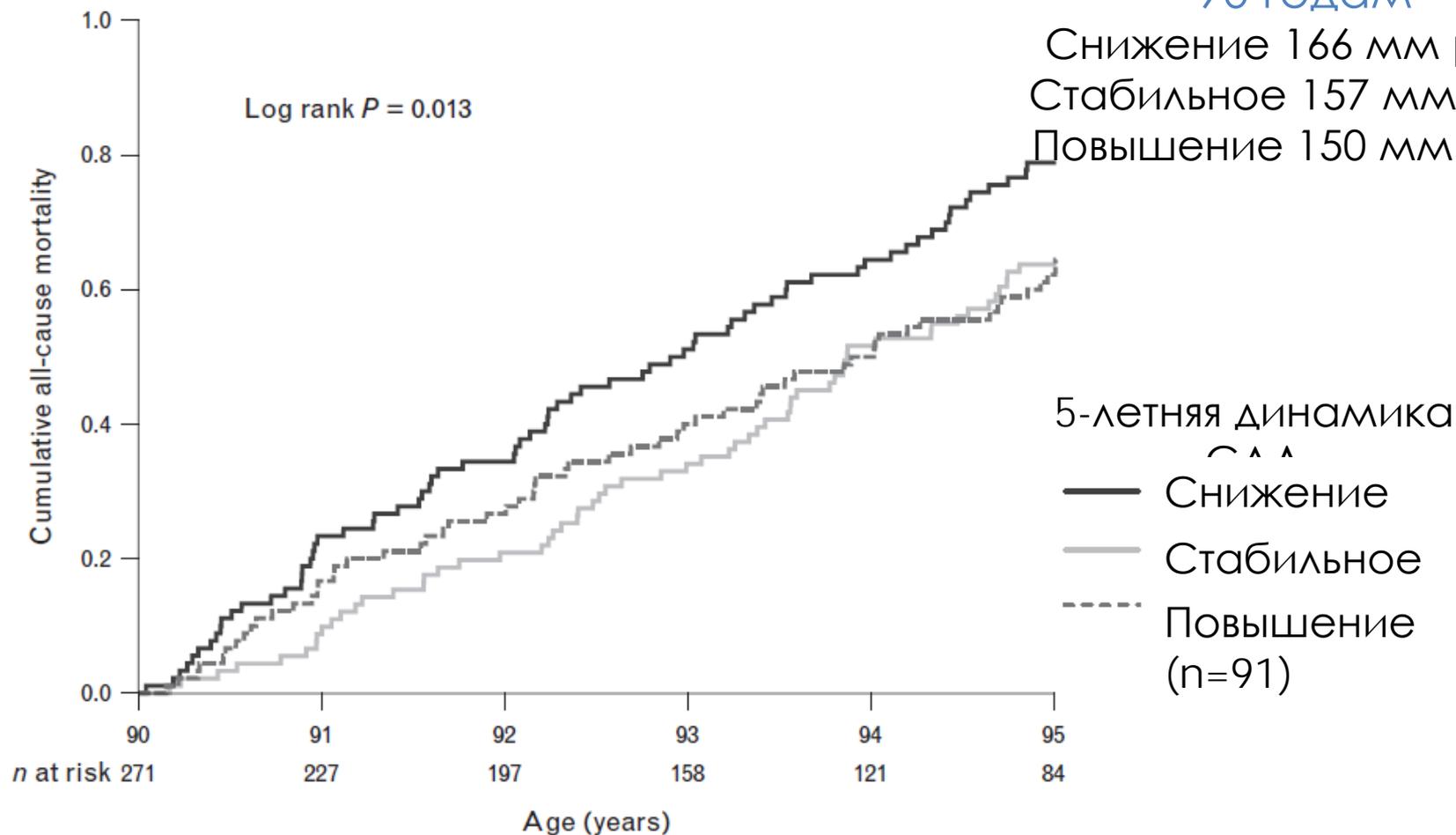
Каждые 10 мм рт.ст. снижения САД между 85 и 89 годами = 0,4 кг снижение силы рук

# 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.

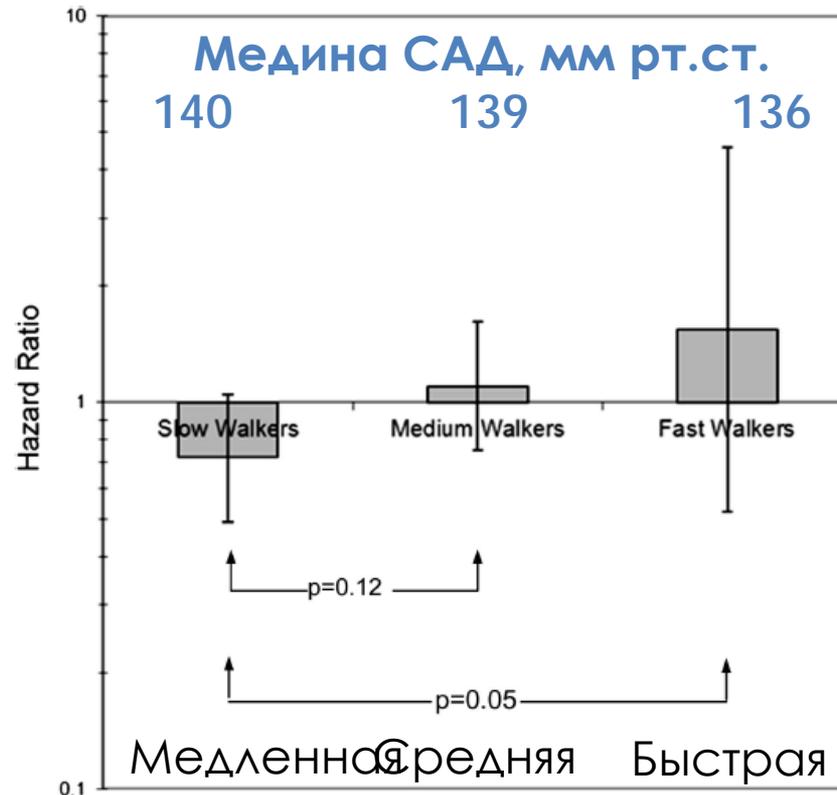
АД в 85 лет по трендам к 90 годам

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

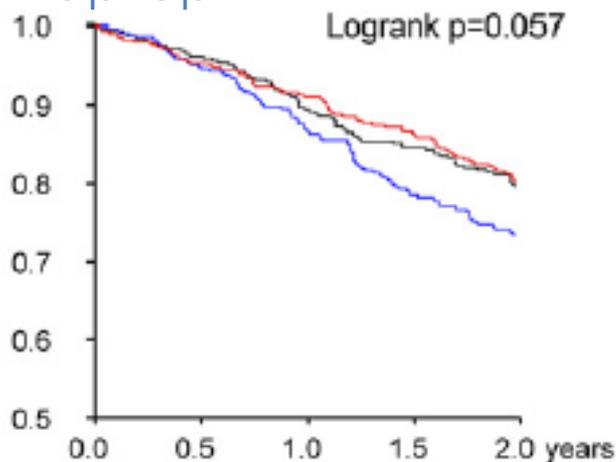


САД >160 мм рт.ст. ассоциировано с ухудшением исходов только у сохранных **ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ**

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

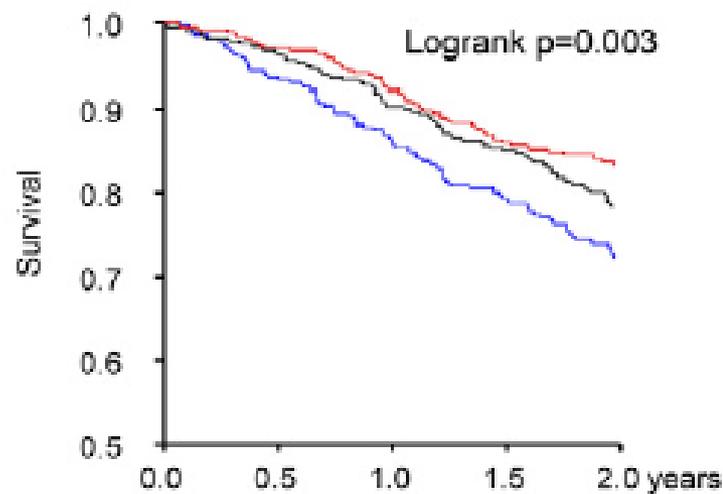
1,126 (874 женщины) пациента в домах престарелых, средний возраст 88 лет. Наблюдение 2 года, 247 умерли

## 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%,  $p = 0.0003$

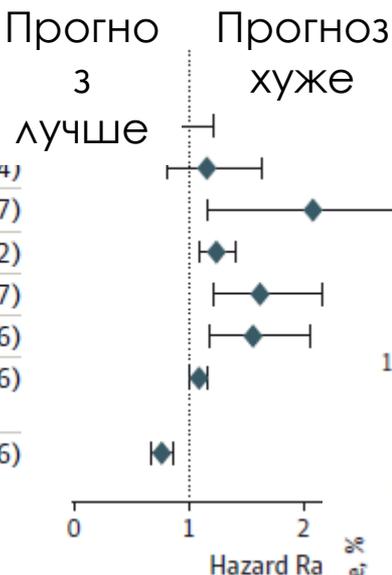
# PARTAGE: Низкое САД на фоне лечения и большее число АГП ассоциировано с ухудшением исходов

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

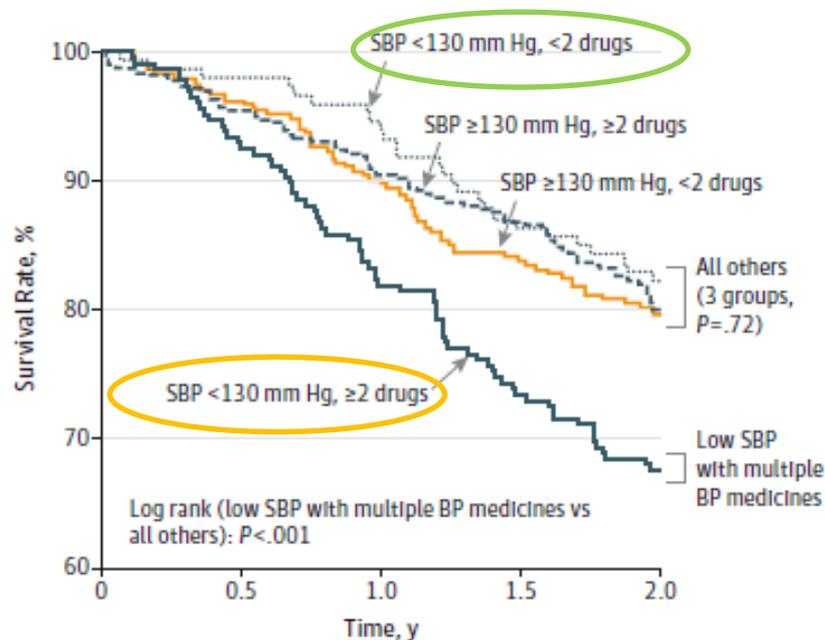
Оценка АД - СКАД в течение 3 дней. Наблюдение 2 года

## 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)	◆	



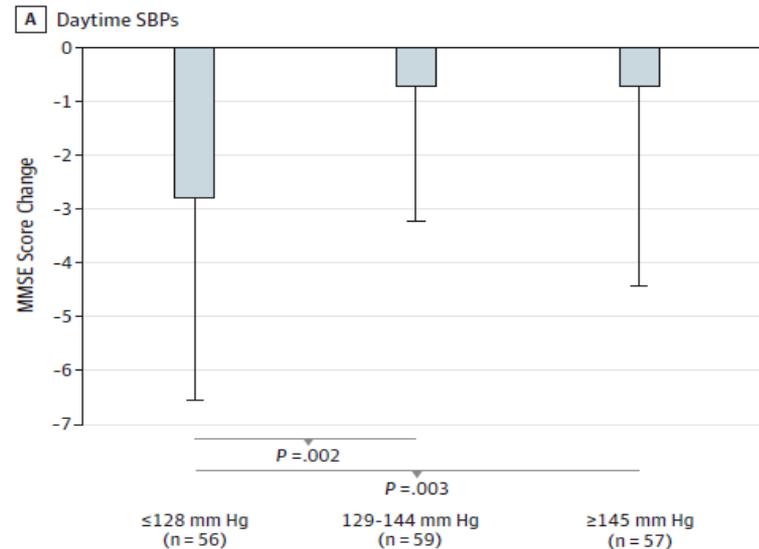
## Выживаемость в зависимости от САД и количества АГП



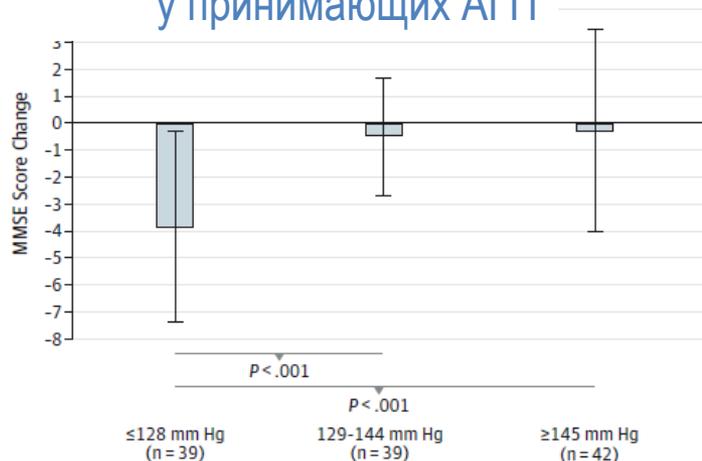
# Уровень САД, антигипертензивная терапия и исходы у пациентов с когнитивными нарушениями

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

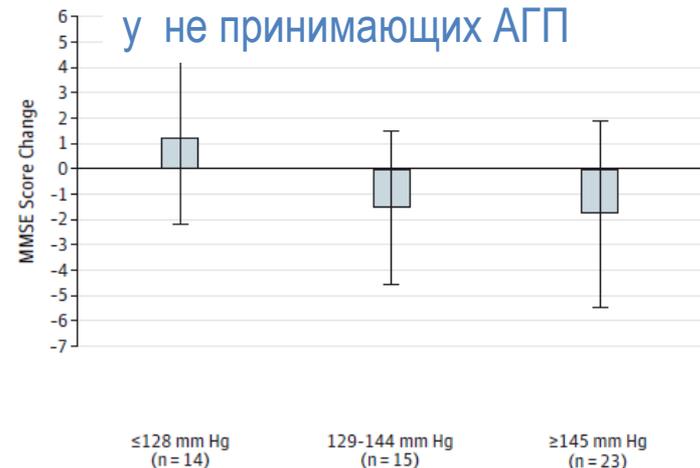
Чем ниже дСАД, тем больше снижение MMSE



Изменение MMSE в зависимости от дСАД у принимающих АГП



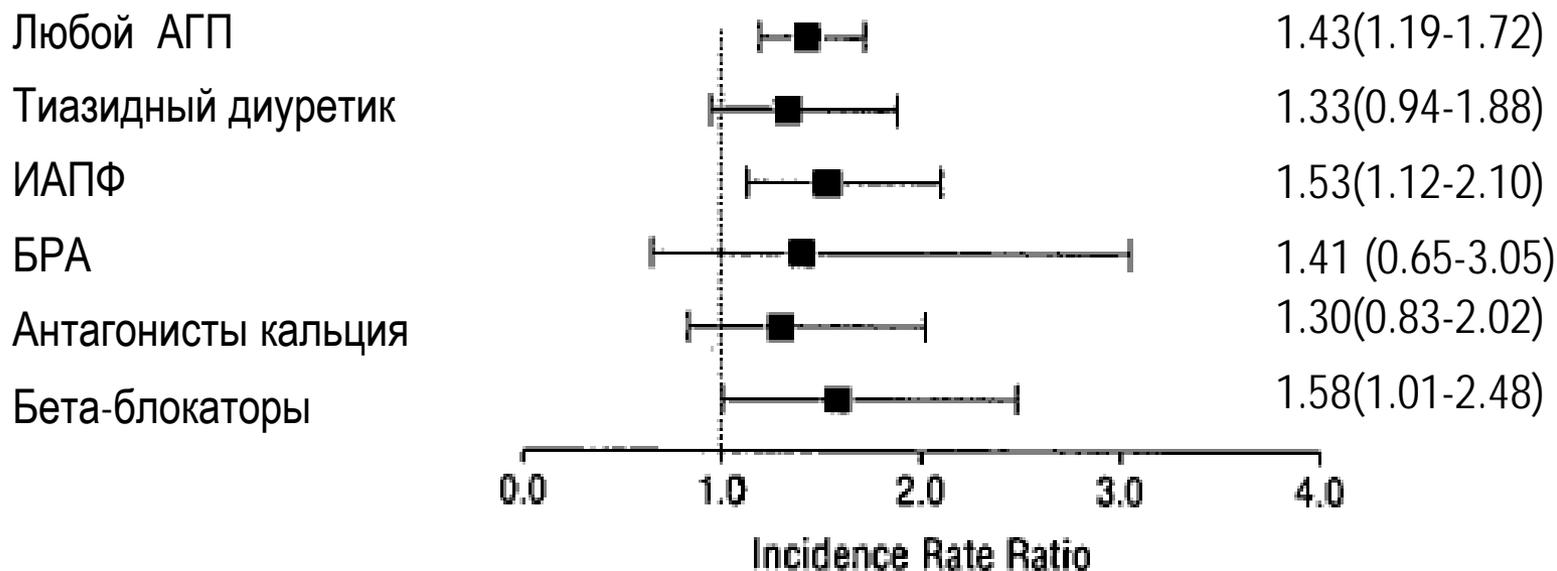
Изменение MMSE в зависимости от дСАД у не принимающих АГП



# 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

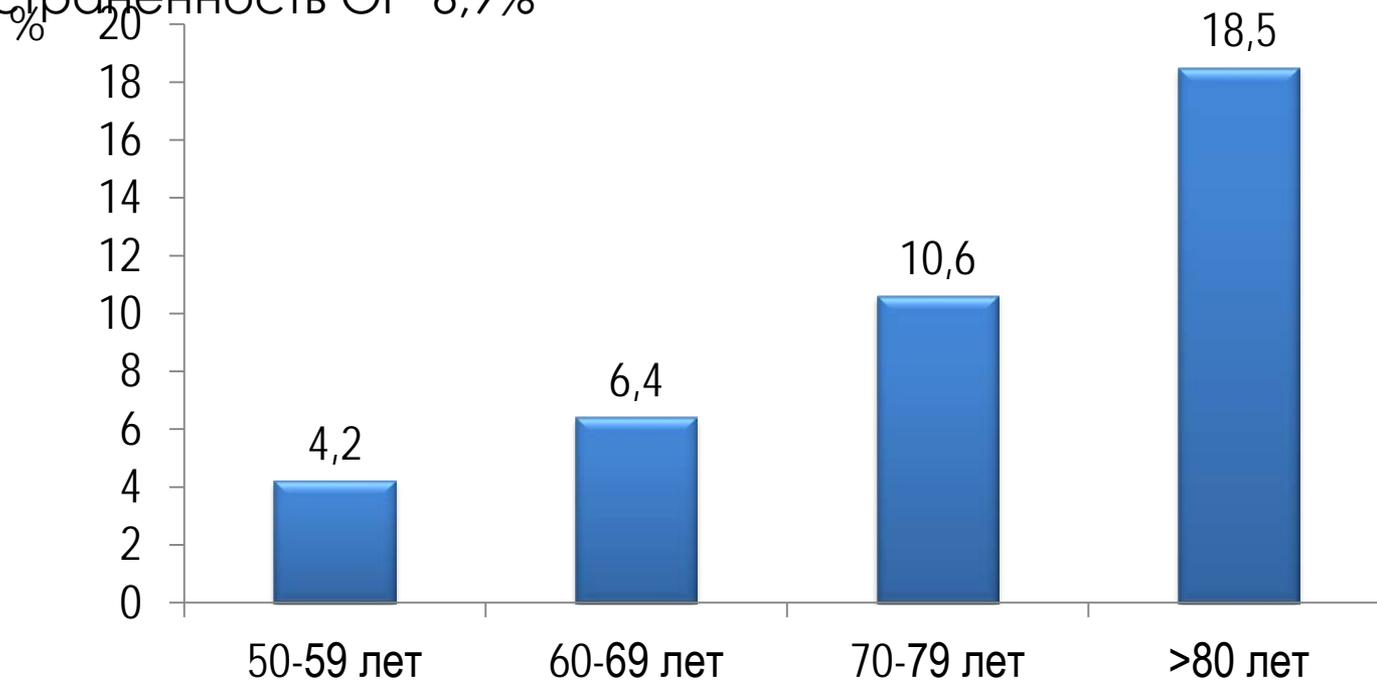
- Методология измерения АД и ЧСС
  - Через  $\geq 7$  мин в положении лежа
  - Через 1, 2 и 3 минуты после перехода в вертикальное положение
- Ортостатическая гипотония - снижение САД на  $\geq 20$  и/или ДАД на  $\geq 10$  мм рт.ст. у нормотензивных пациентов или на  $\geq 30/10$  мм рт.ст. у пациентов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

# TILDA: Частота ортостатической гипотонии в пожилом возрасте

N=4475, репрезентативная когорта  $\geq 50$  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%



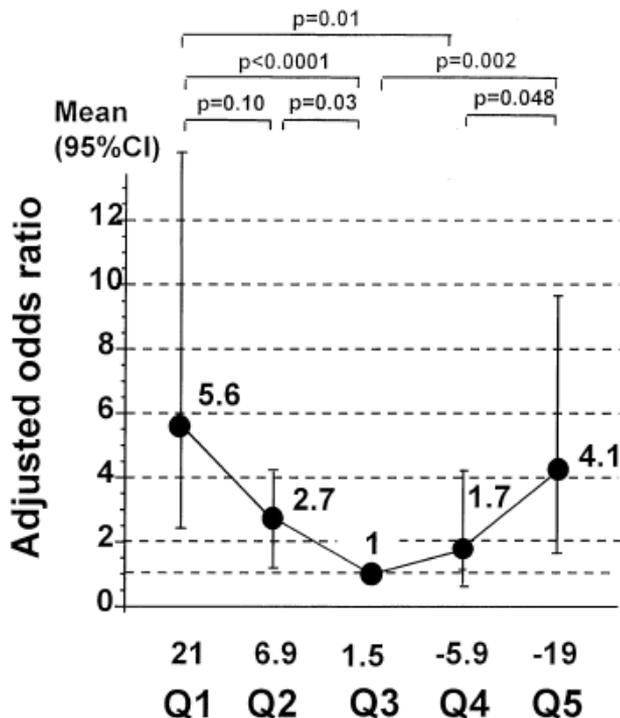
# АГ и ортостатическая гипотония у пациентов пожилого/старческого возраста

- 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

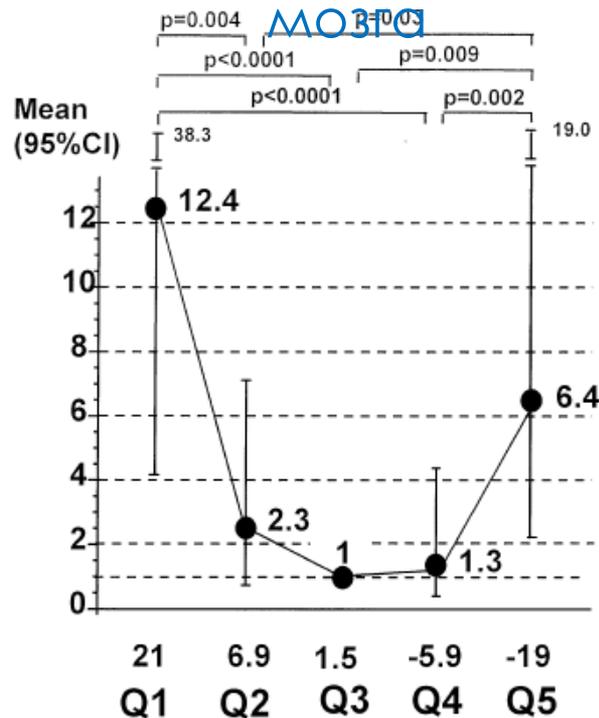
# U-образная зависимость между ортостатической реакцией АД и немymi ишемическими повреждениями головного мозга

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?

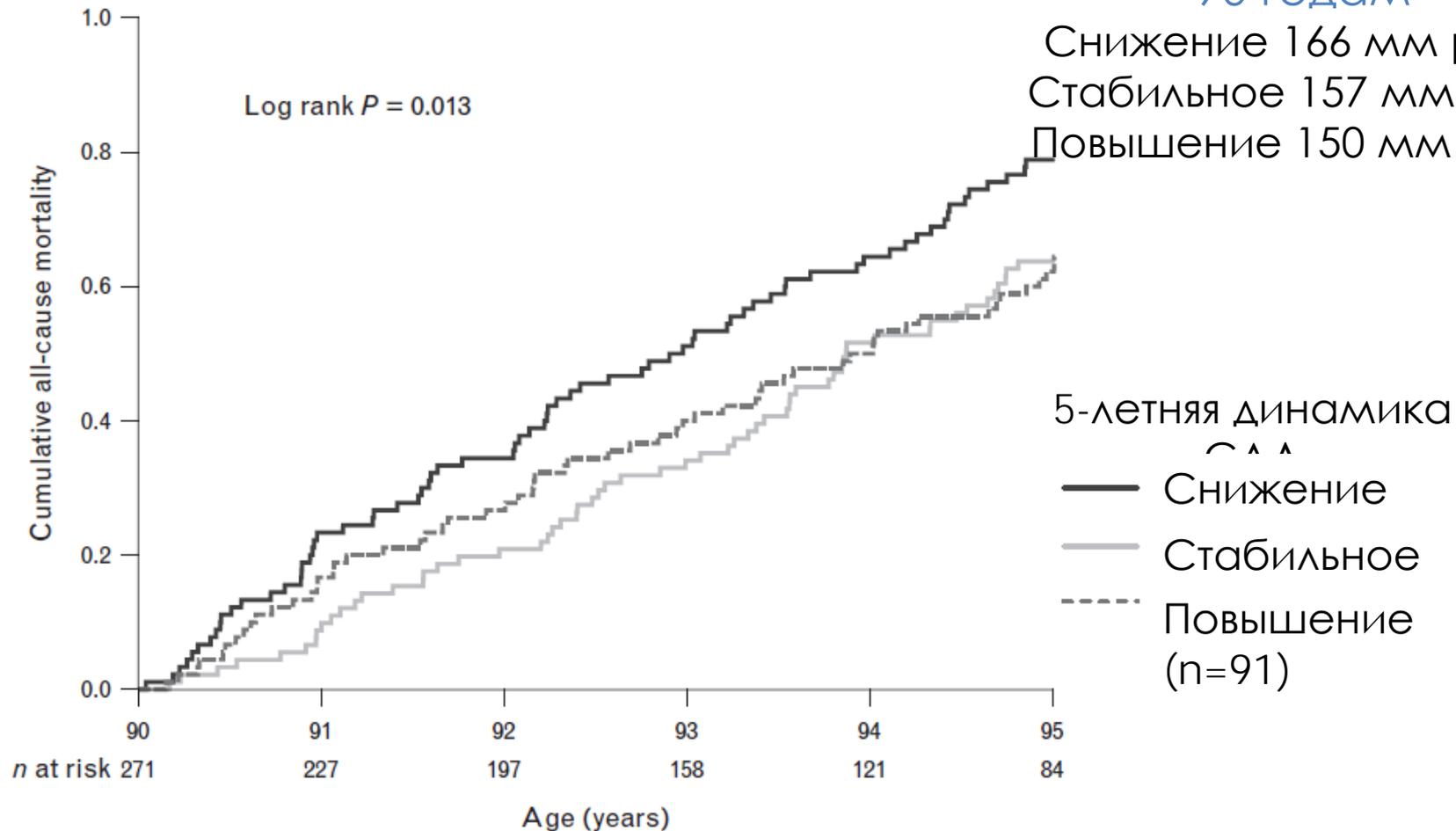
**Одинакова ли польза  
антигипертензивной терапии  
для пациентов с и без  
синдрома старческой  
астении (у «хрупких» и  
«крепких»)?**

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

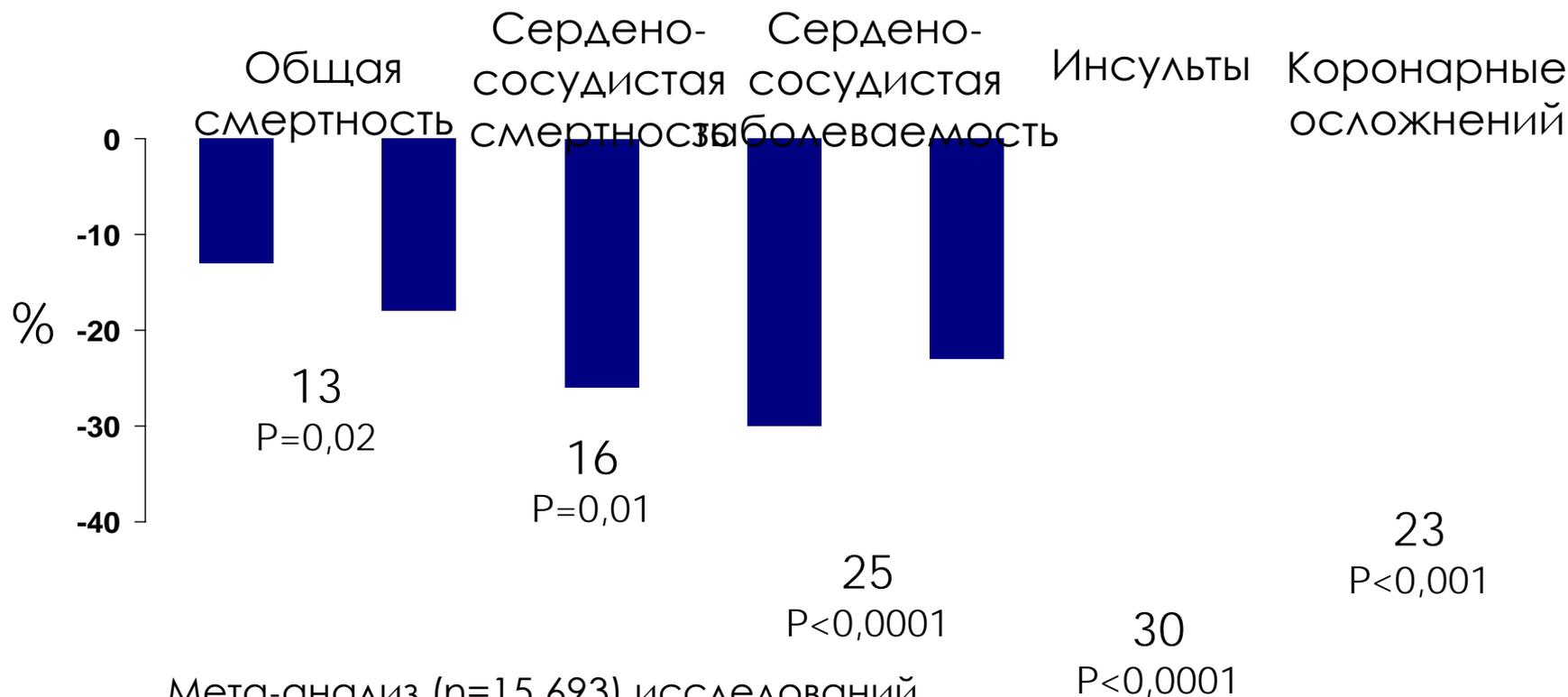
N=271, 85 лет на момент включения, измерение АД на дому в 85 и 90 лет  
Среднее САД в возрасте 85 лет 157 мм рт.ст., в 90 лет 151 мм рт.ст.

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

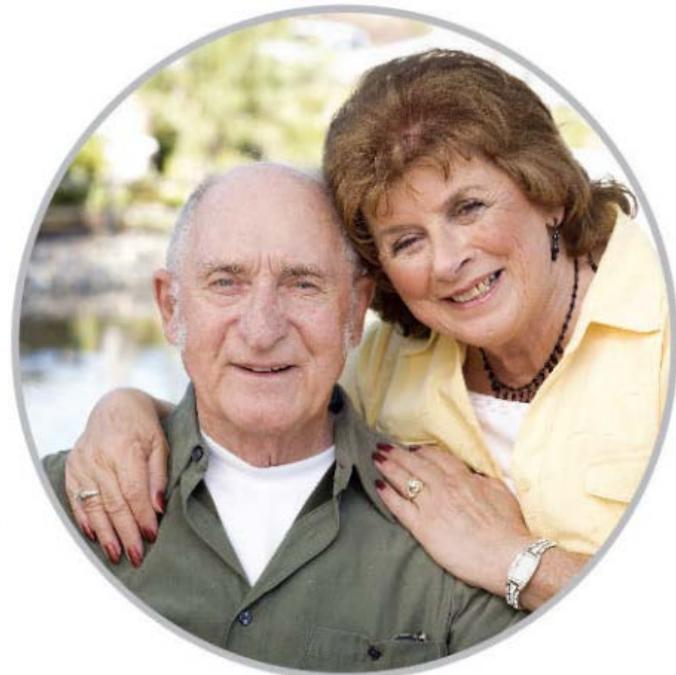
### Цели исследования:

#### Первичная конечная точка:

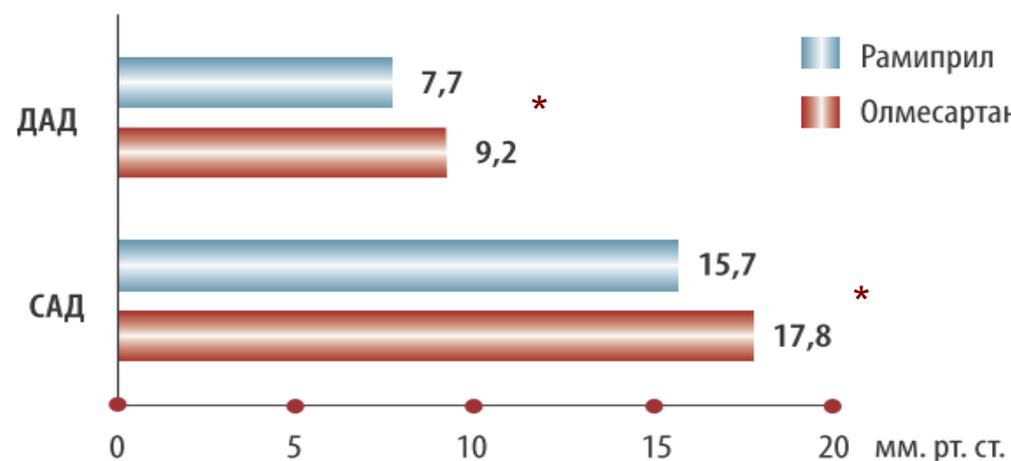
Сравнить влияние олмесартана и рамиприла на САД и ДАД у пожилых больных (от 65 до 89 лет, n=1102) с мягкой и умеренной АГ

#### 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)



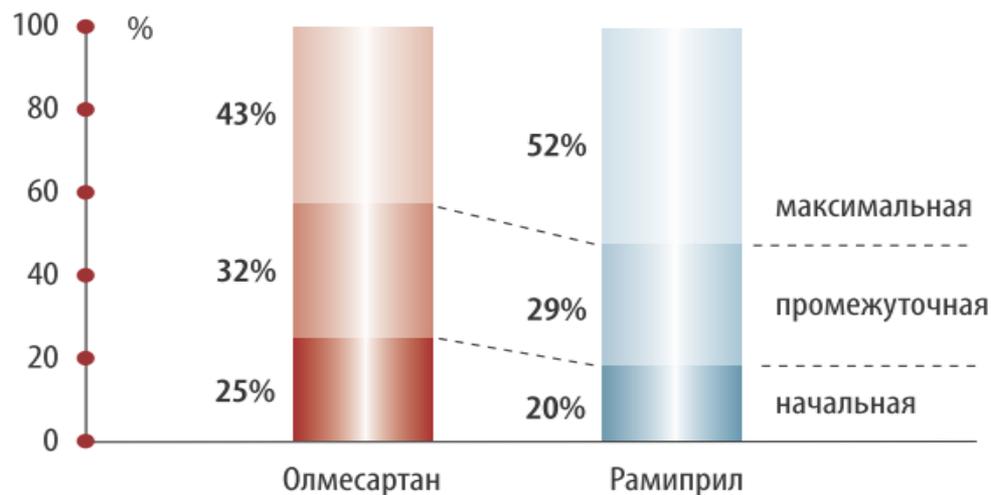
# Кардосал (олмесартан)



\* $p < 0.01$

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

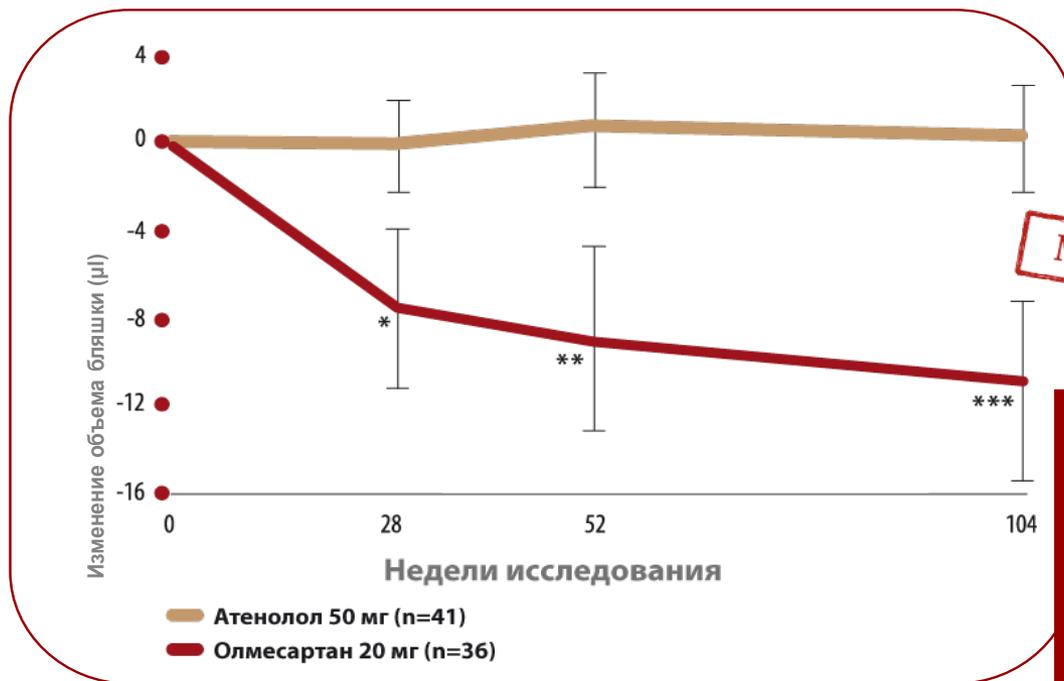
*ESPORT study*



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

# Кардосал (Олмесартан)

## Результаты исследования MORE: КАРДОСАЛ® УМЕНЬШАЛ КРУПНЫЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ БЛЯШКИ



MORE study

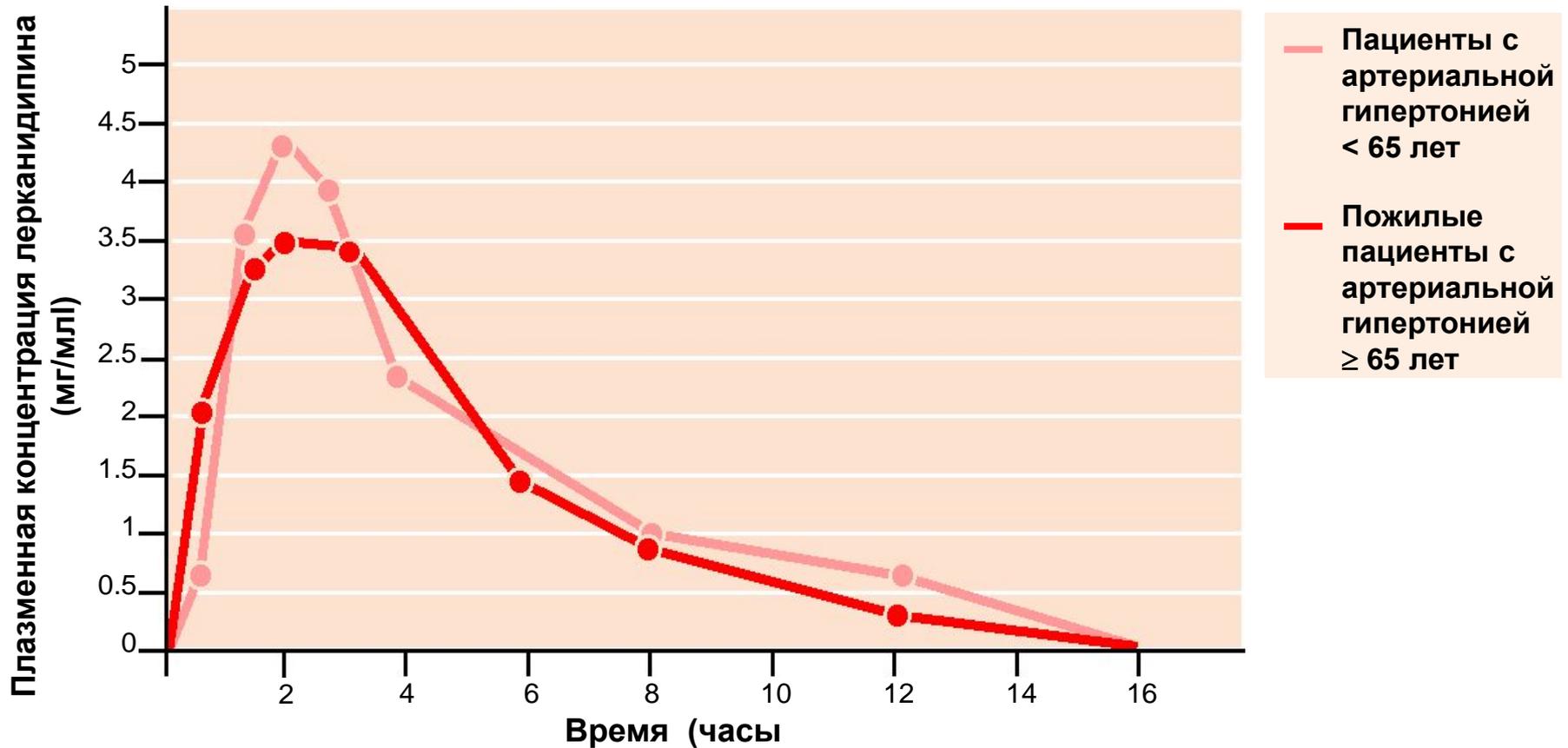
Изменение среднего объема бляшки через 28, 52 и 104 нед лечения атенололом 50–100 мг (n=41) и Олмесартаном 20–40 мг (n=36) у больных с исходным объемом бляшек  $\geq 33,7$  мкл

\* 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



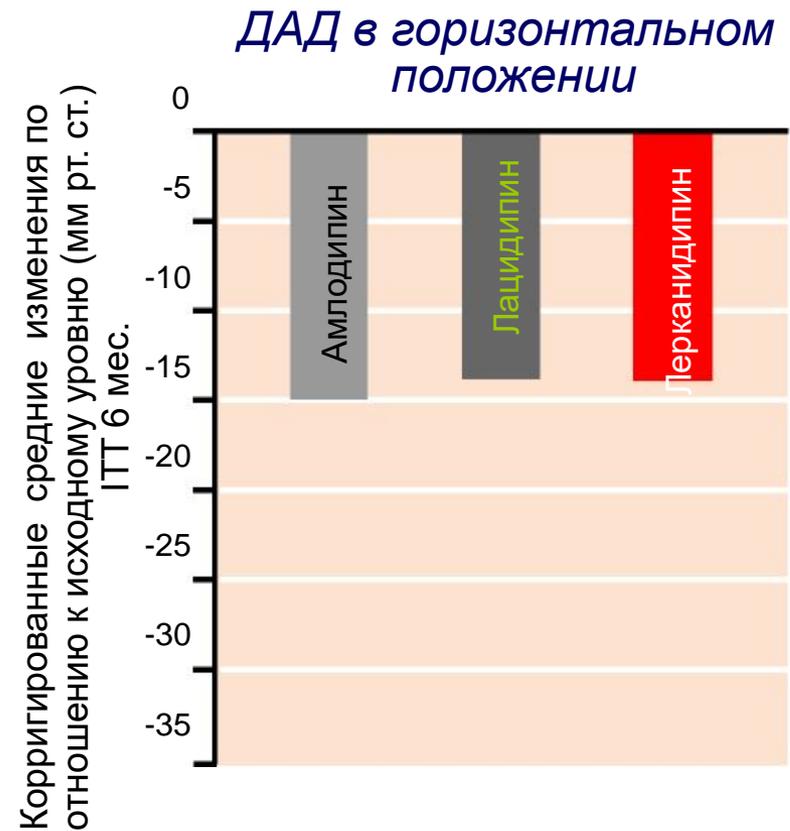
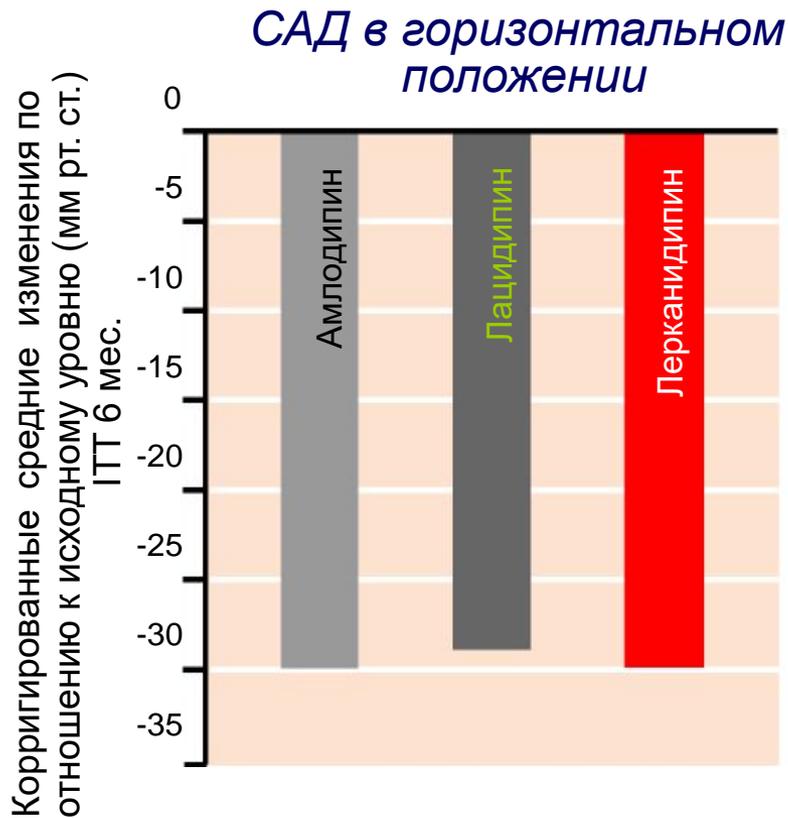
Олмесартан проявляет свое антиатеросклеротическое действие независимо от снижения АД\*

# Фармакокинетика Леркамен (лерканидипина) не зависит от возраста



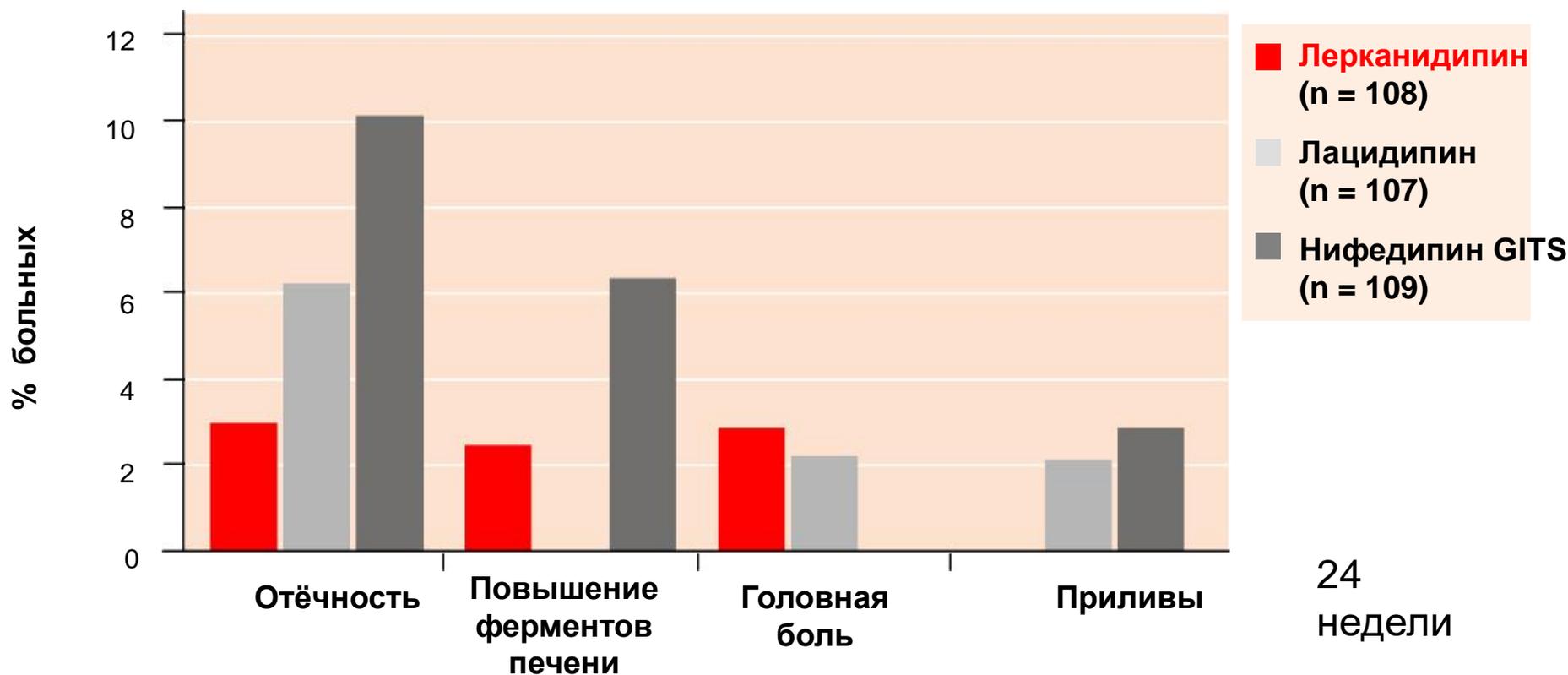
# Эффективность антагонистов кальция у пожилых пациентов

(Исследование COHORT)



# Переносимость АК пожилыми пациентами с АГ

(Исследование ELLE)

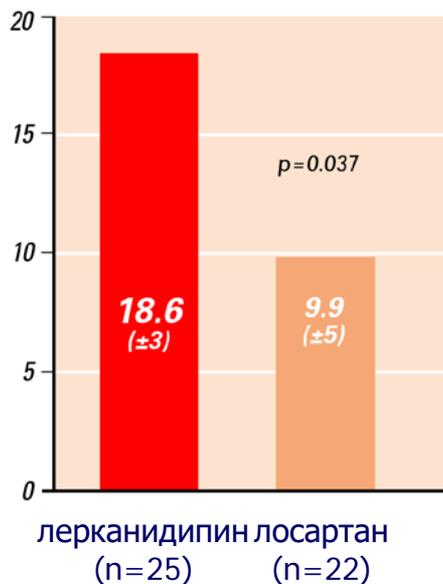


24  
недели

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

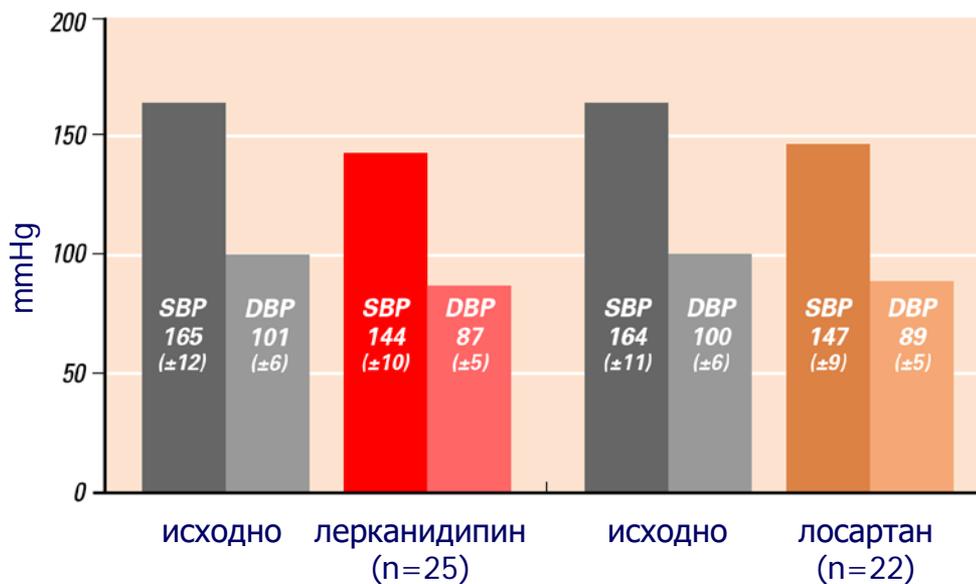
**Уменьшение гипертрофии ЛЖ**

Уменьшение гипертрофии ЛЖ (г/м<sup>2</sup>)



Лерканидипин уменьшает гипертрофию ЛЖ в большей степени, чем лосартан.

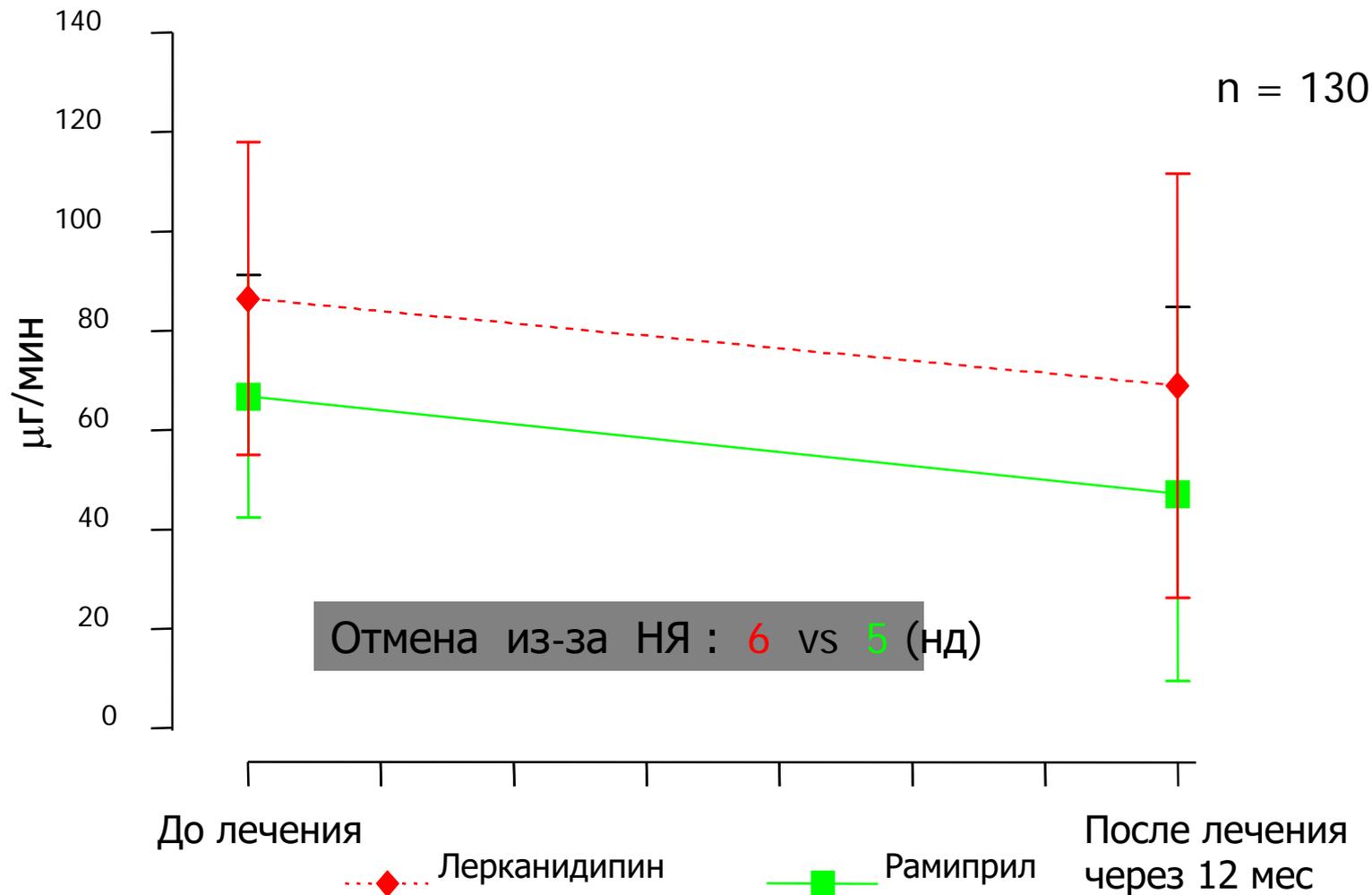
**Одинаковая эффективность лерканидипина и лосартана на АД у пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией**



54 пациента с СД 2 типа и умеренной АГ, без альбуминурии, с гипертрофией ЛЖ (ИМЛЖ > 131 г/м<sup>2</sup> у муж. и > 100 г/м<sup>2</sup> 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

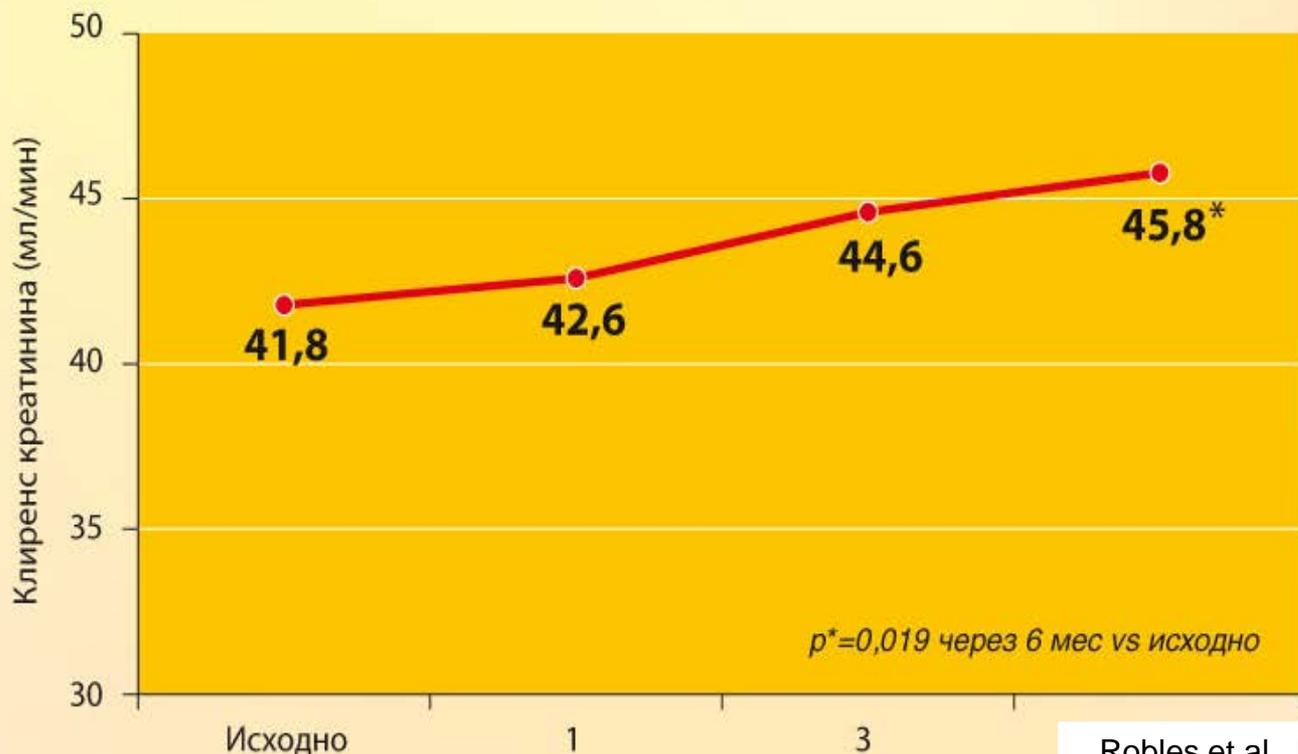


# Леркамен (лерканидипин) обладает нефропротективным действием

## Исследование ZAFRA<sup>1</sup>:

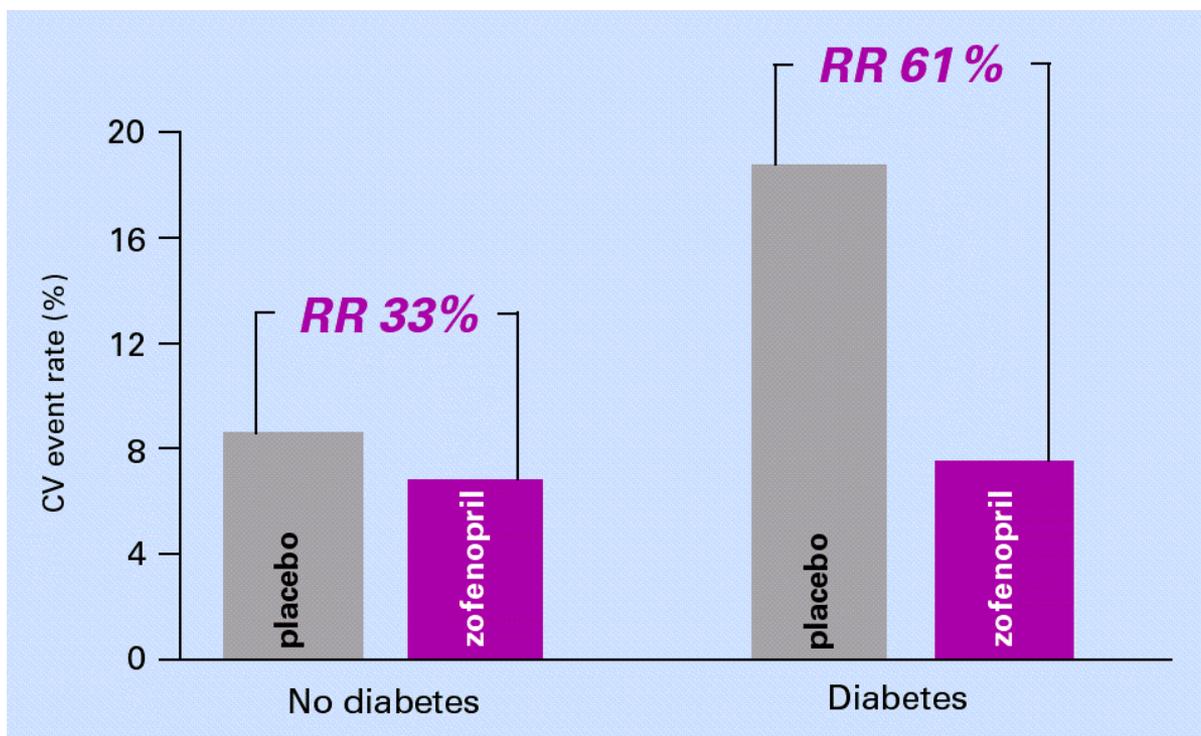
Добавление лерканидипина к терапии ИАПФ или БРА приводит к улучшению функции почек у пациентов с АГ и хронической почечной недостаточностью

## Леркамен<sup>®</sup>: достоверно повышает клиренс креатинина



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

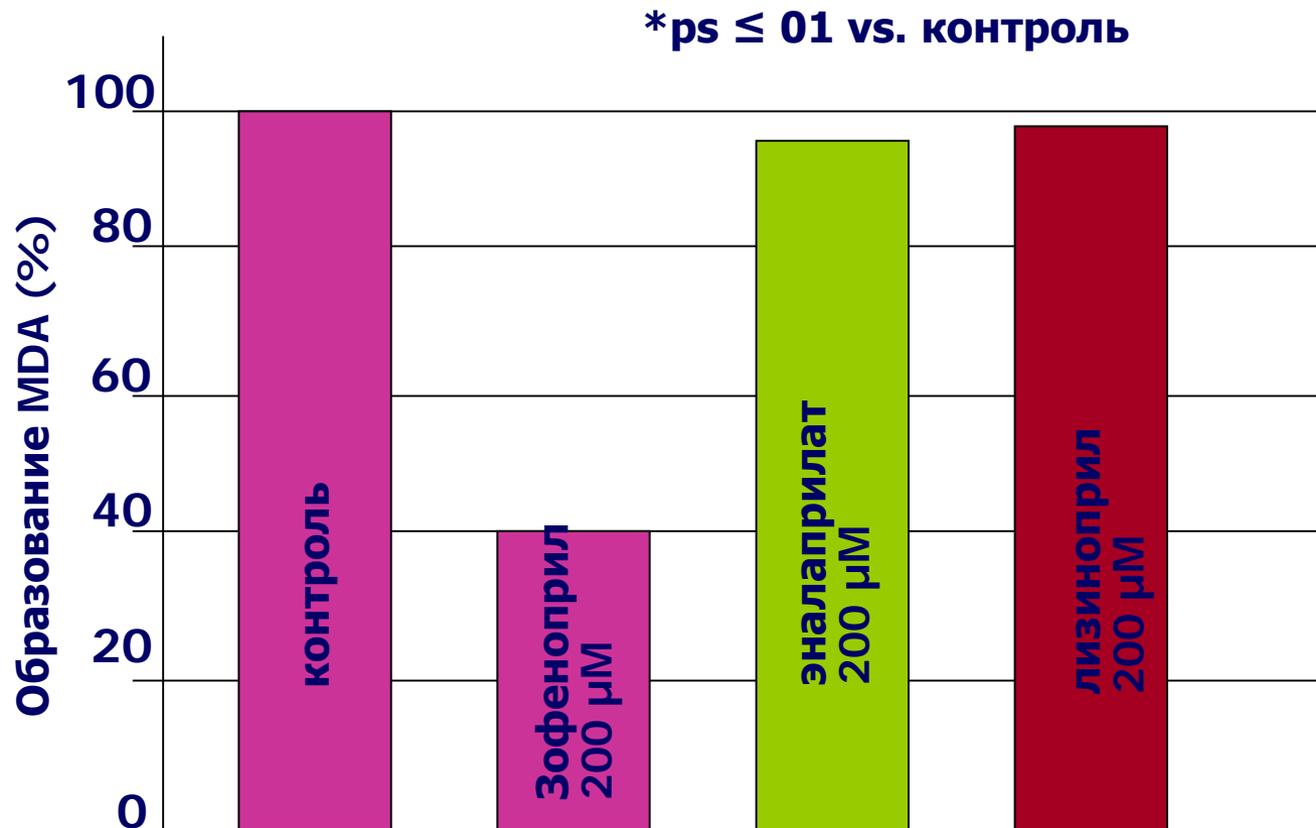
# Зокардис (зофеноприл) снижает риск смерти и тяжелой ЗСН у пациентов с сахарным диабетом



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

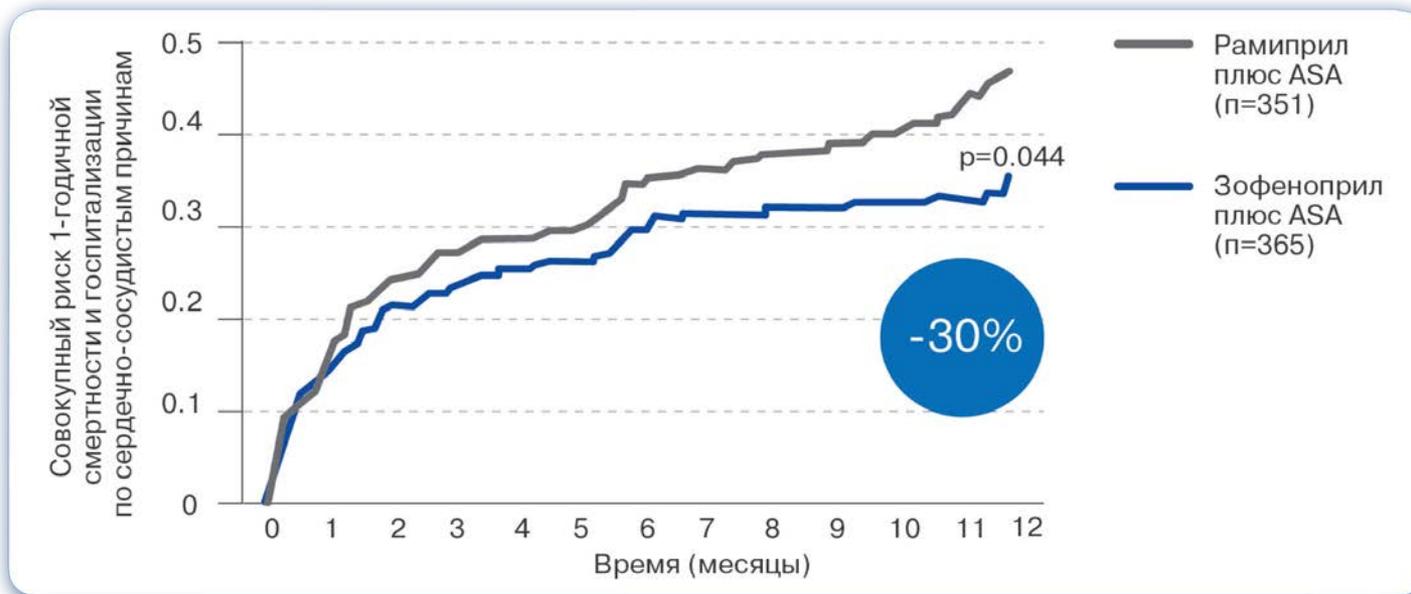
RR = Relative Risk

# Зокардис (зофеноприл) защита эндотелия от повреждения свободными радикалами



# Зокардис (Зофеноприл)

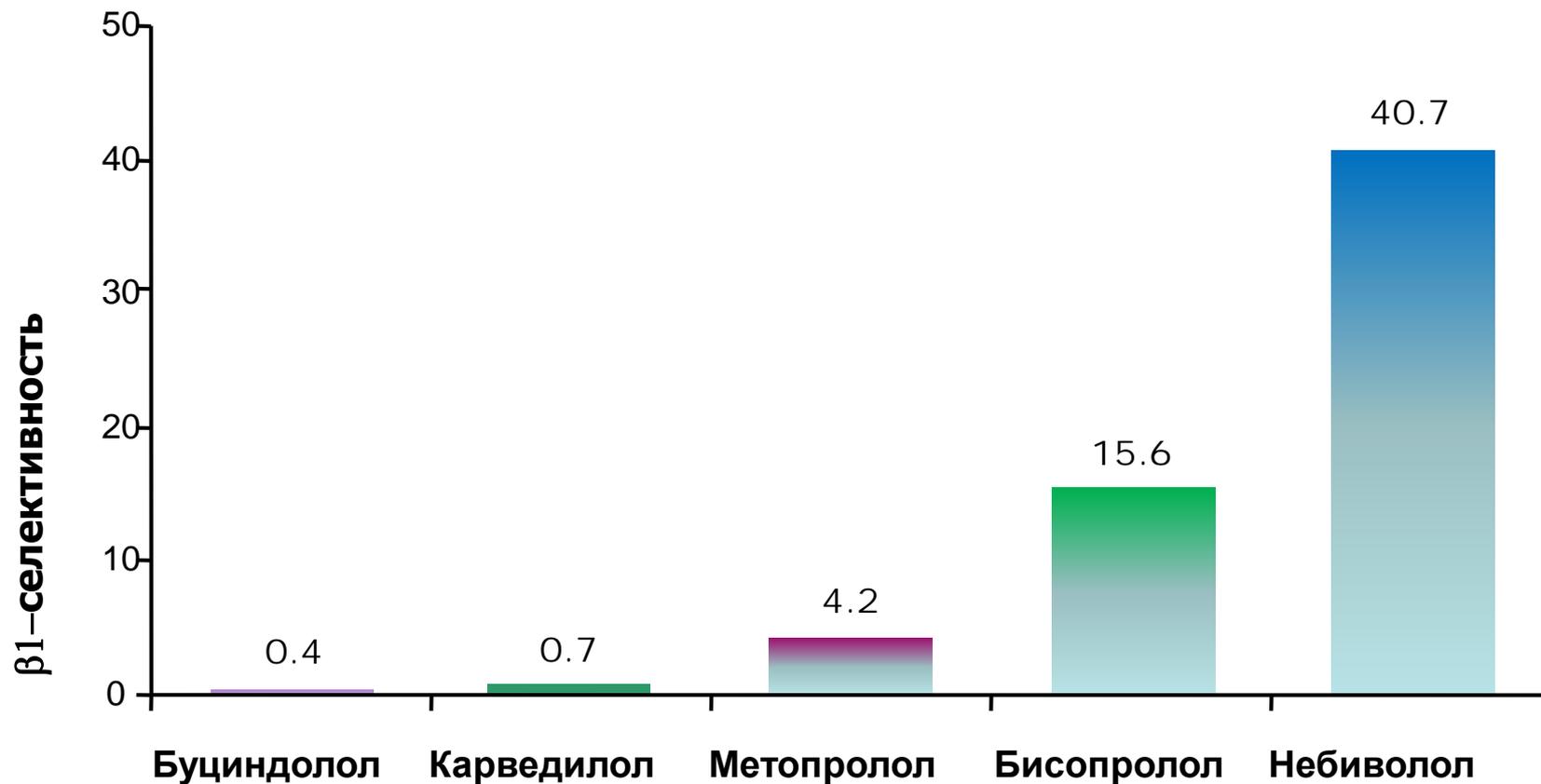
При лечении зофеноприлом на 30% снижается риск смерти и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам у больных с ОИМ по сравнению с рамиприлом (с/без снижения сегмента ST)



# 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)

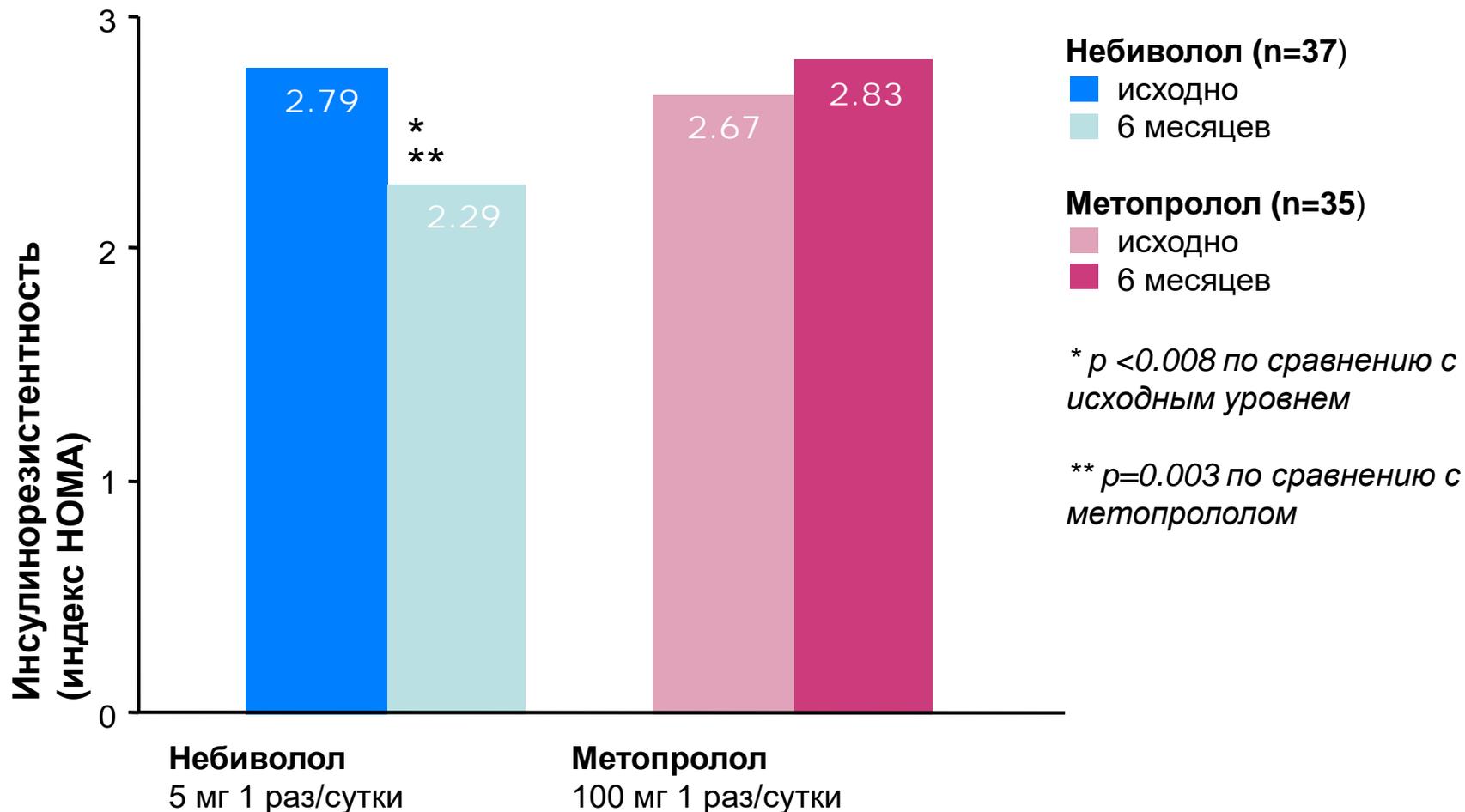


# Гемодинамические эффекты Небилета (небиволола)

- 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)

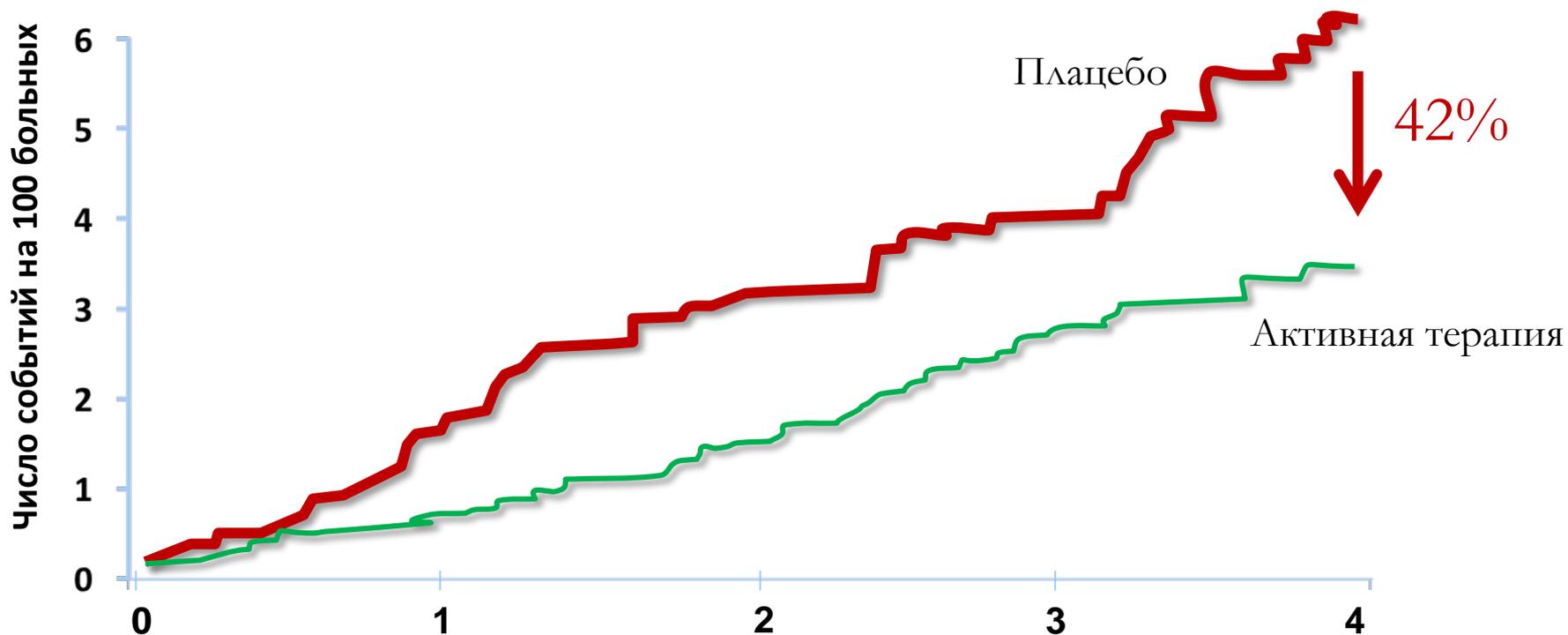
Влияние на обмен углеводов. Инсулинорезистентность



# **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**

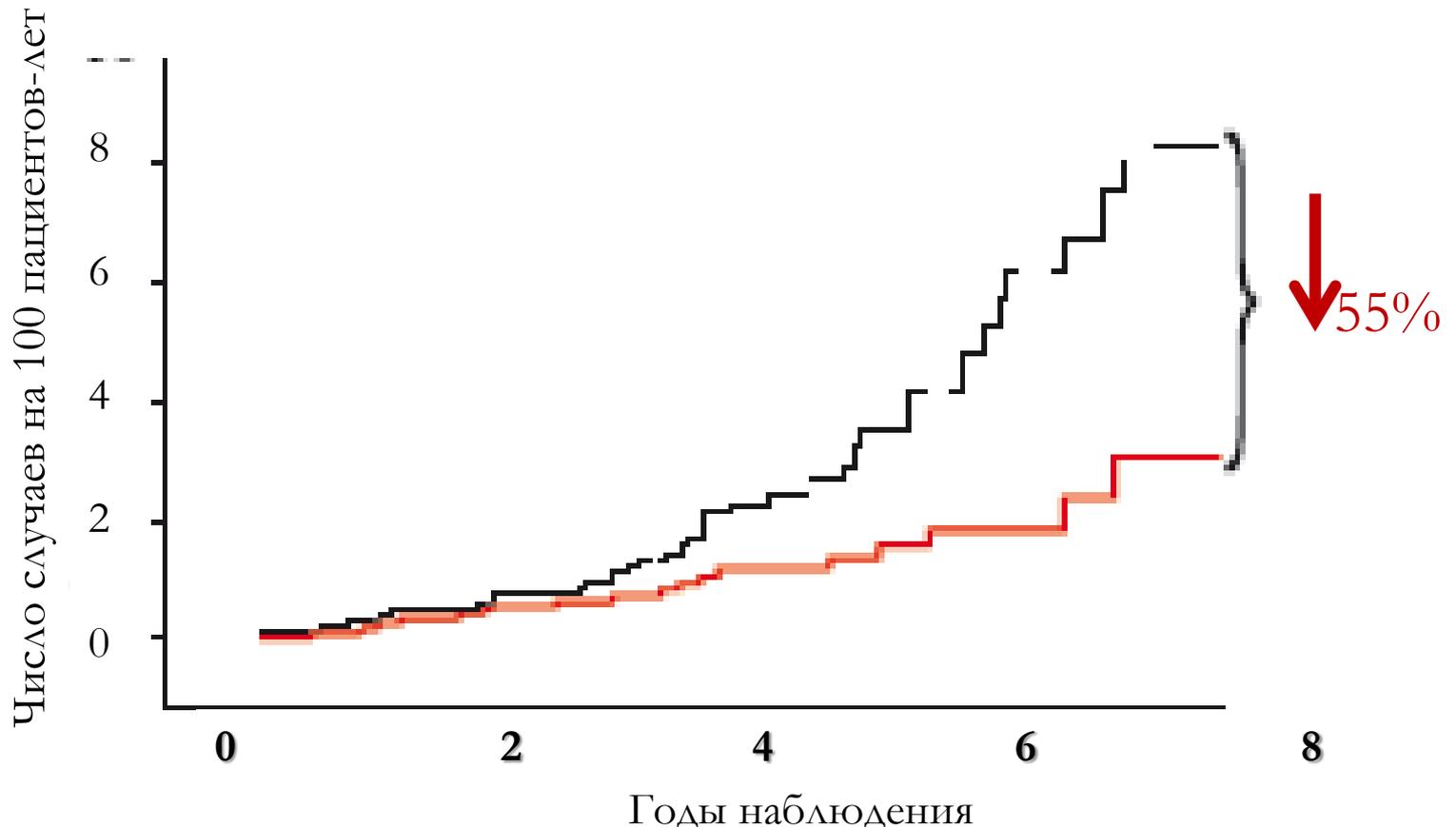
# Syst-EUR: Влияние антигипертензивной терапии на частоту инсультов у пожилых



# 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	<b>50%; P=0.05</b>	<b>Болезнь Альцгеймера и Сосудистая Деменция</b>
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

## **Ноотропный<sup>1</sup>:**

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

## **Нейропротекторный<sup>1</sup>:**

повышение устойчивости мозга к гипоксии и действию токсических веществ

## **Легкий анксиолитический<sup>1</sup>**

(оказывает профилактирующее и купирующее противотревожное действие)

## **Пантогама актив**

## **Противосудорожный,**

снижающий моторную возбудимость<sup>1</sup>  
(снижает судорожную готовность)

## **Нейровегетотропный<sup>2,3</sup>**

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

[<sup>1</sup>] Инструкция по медицинскому применению препарата Пантогам актив

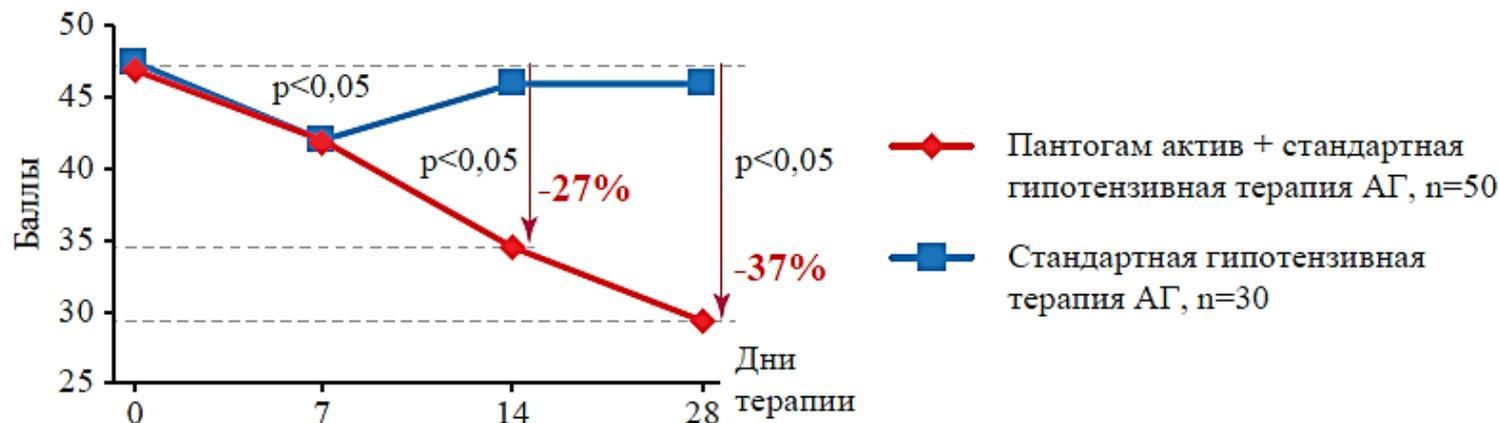
[<sup>2</sup>] Л.С. Канаева, 2009 (ГНИИ им. В.П.Сербского)

[<sup>3</sup>] 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

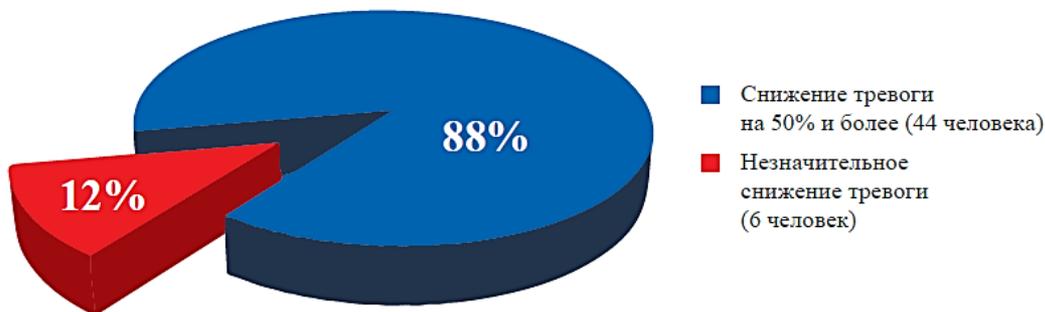
## ✓ Пантогам актив снижает уровень тревоги

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



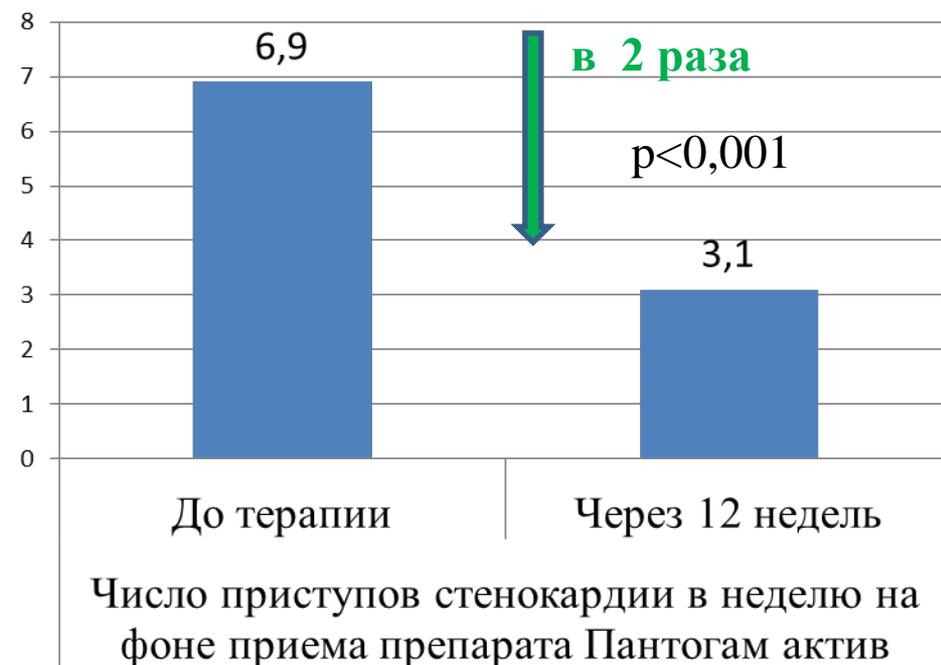
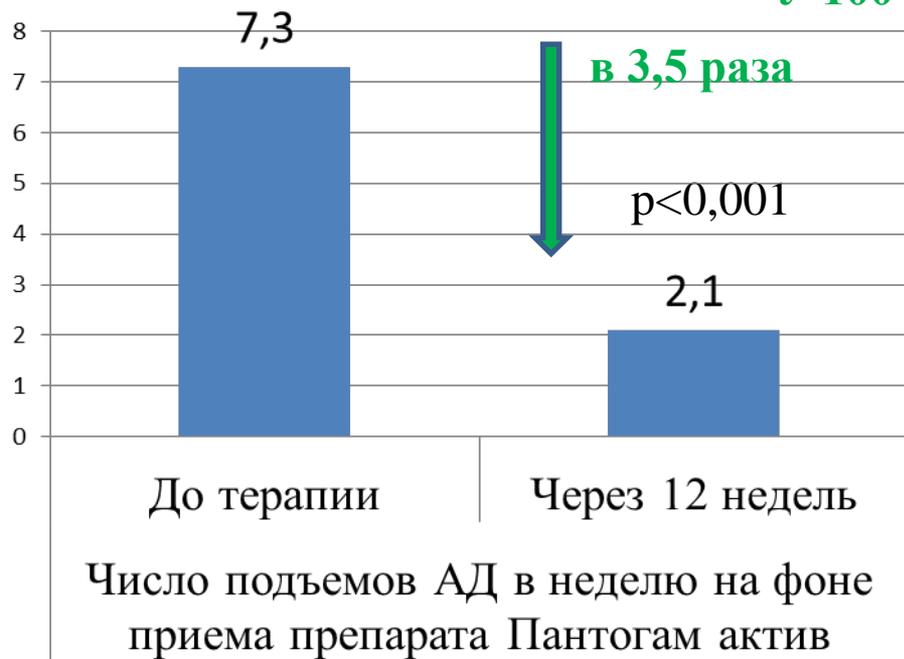
**Профилактический эффект**  
Влияние Пантогама актив на динамику уровня тревоги (по шкале HARS) у больных, перенесших ОКС и не имеющих исходно выраженных проявлений тревожных расстройств

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**

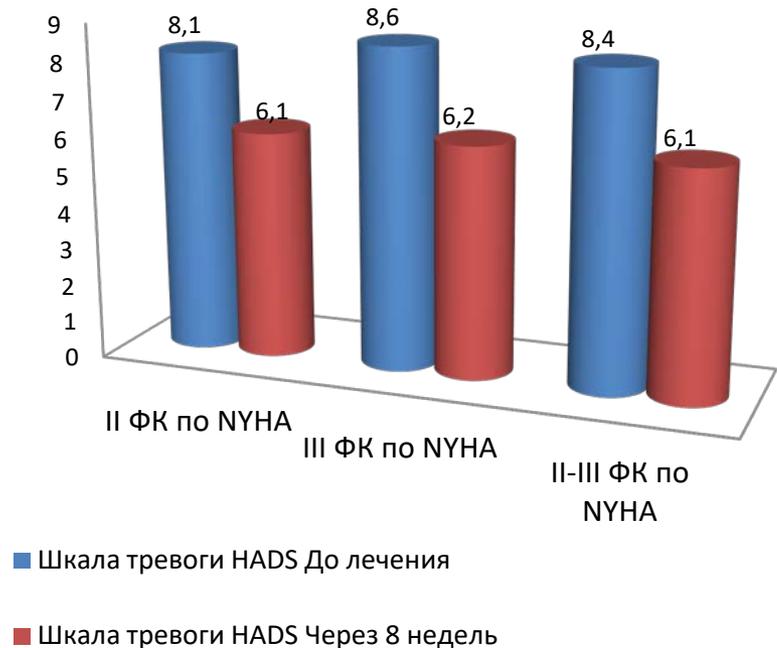
У 100% пациентов



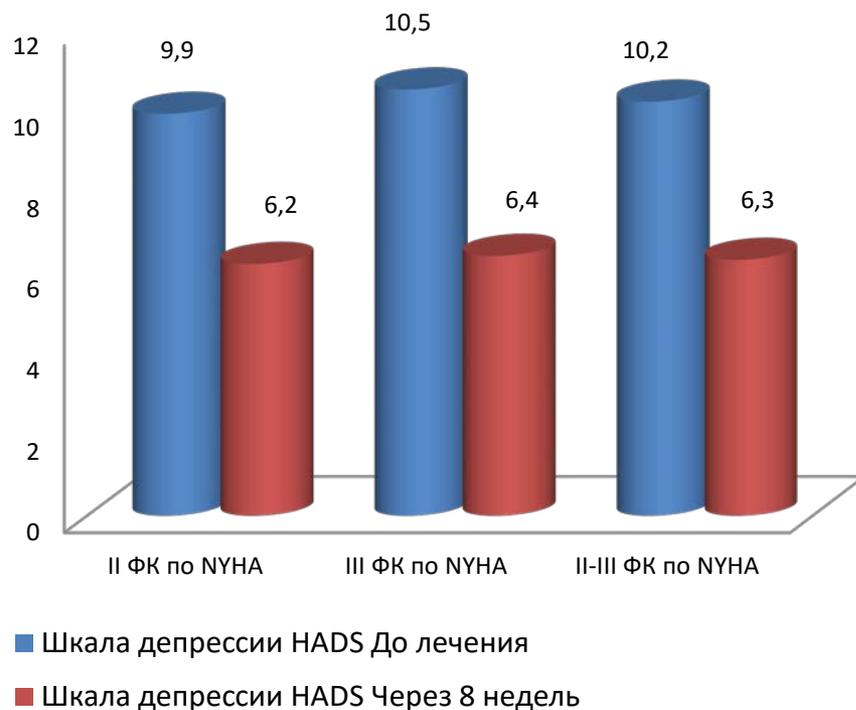
# Возможности повышения эффективности терапии с ССЗ за счет уменьшения влияния эмоционального компонента и нормализации вегетативной регуляции деятельности ССС

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

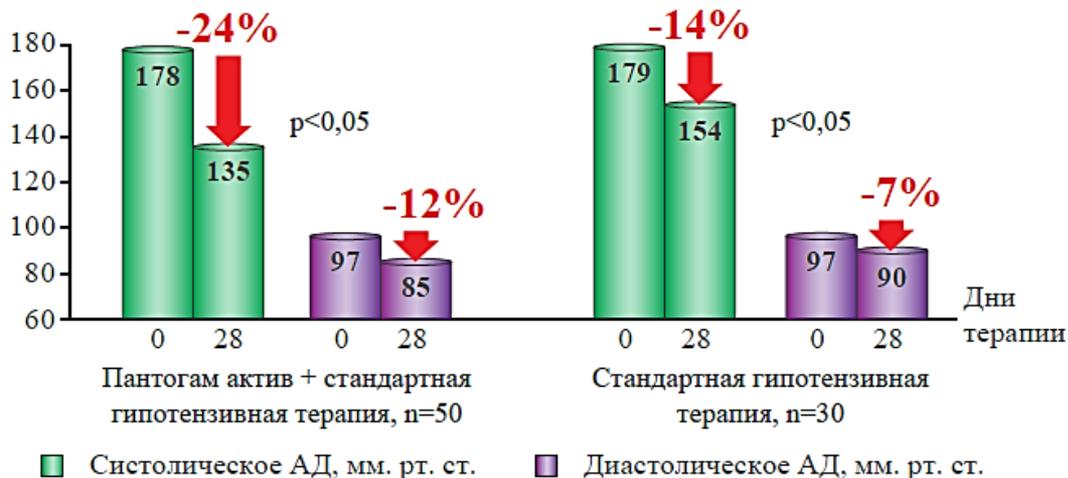


На фоне лечения Пантогамом актив суммарный балл шкалы тревоги и депрессии HARS снизился у 81,7% в среднем на 52,5% - с  $17,8 \pm 2,3$  баллов до  $8,46 \pm 2,1$  баллов ( $p < 0,01$ )

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

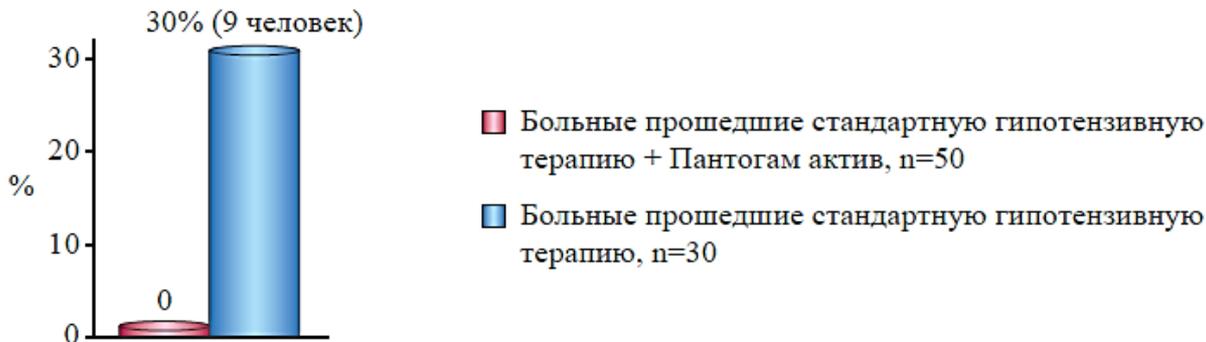
## ✓ Пантогам актив повышает эффективность гипотензивной терапии у больных с АГ

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

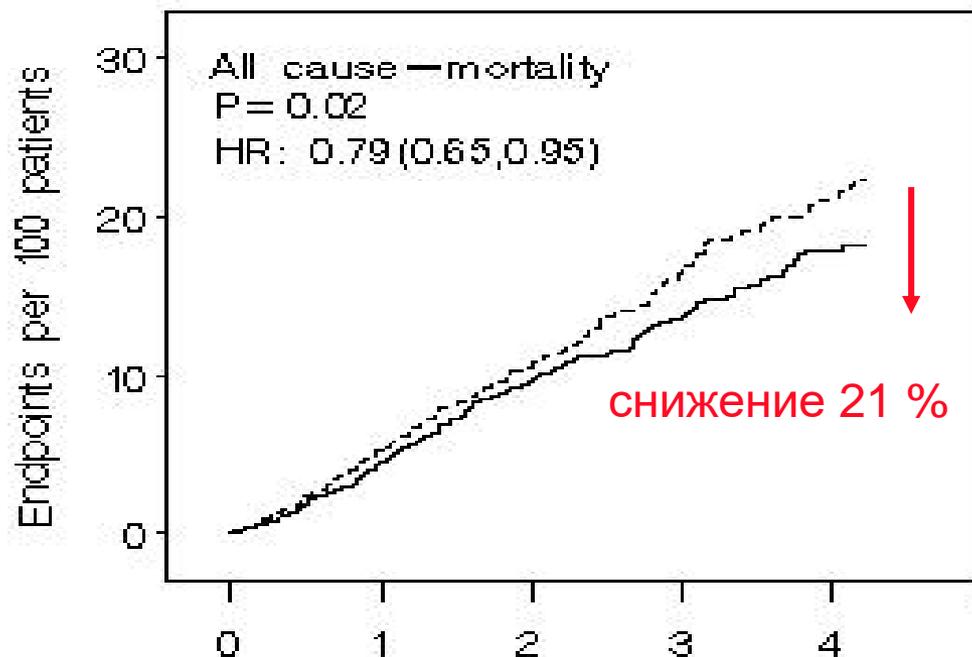
- HYVET
- SPRINT

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



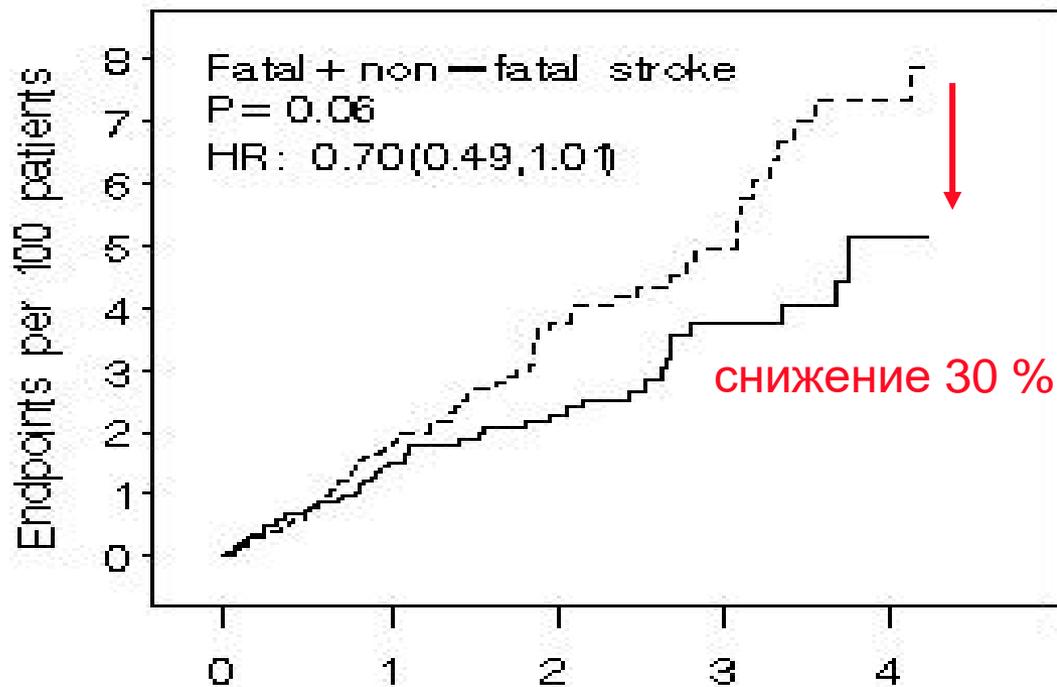
Пациенты  
 плацебо  
 активная терапия

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



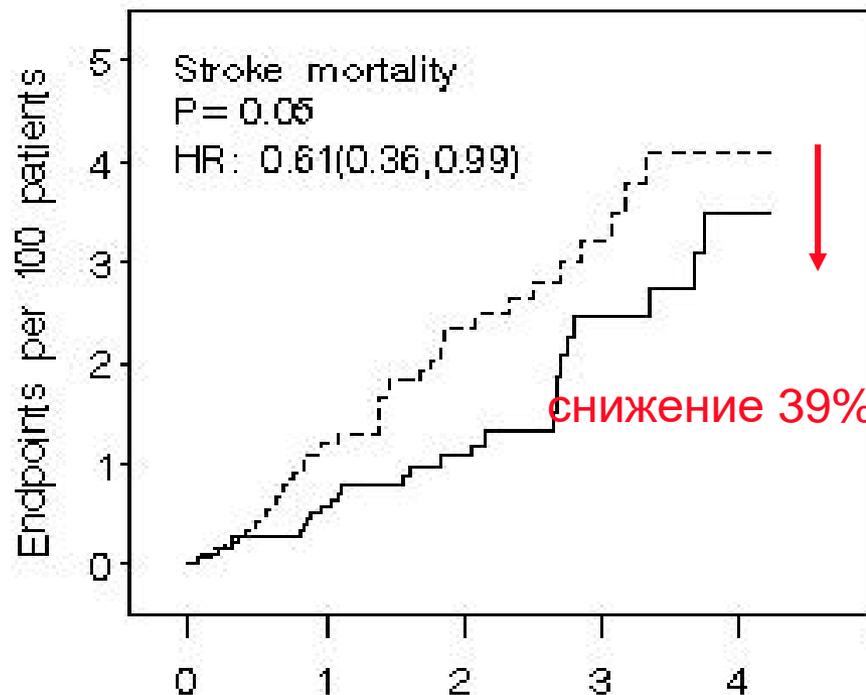
Пациенты  
 плацебо  
 активная терапия

	Follow-up (years)				
	0	1	2	3	4
Пациенты плацебо	1912	1462	816	351	187
активная терапия	1933	1557	906	472	252

-----	Плацебо
_____	Активная

## снижает смертность от инсульта

### Фатальный инсульт



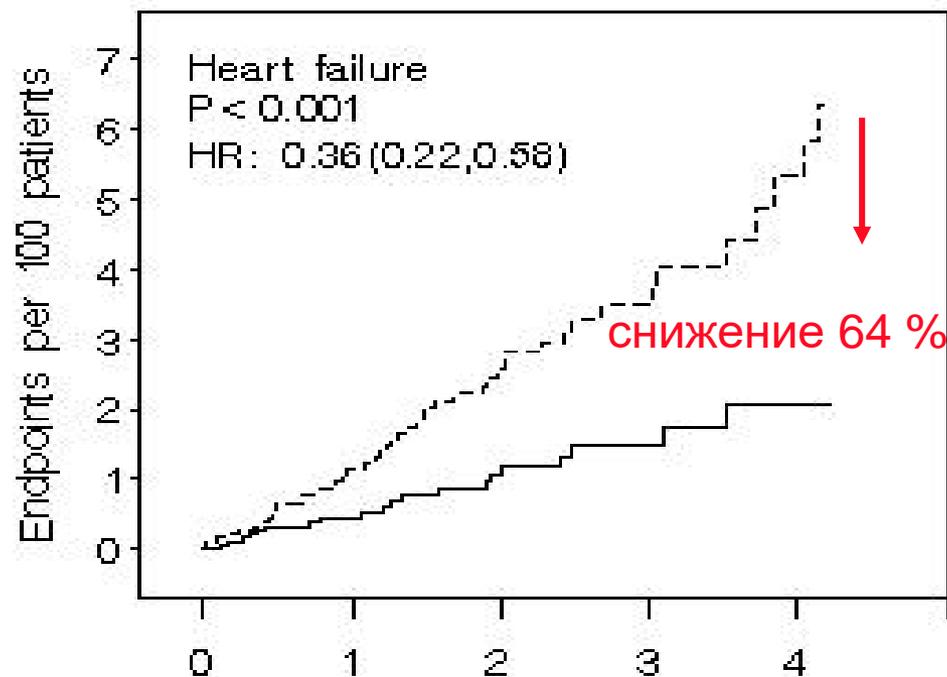
Пациенты  
 плацебо  
 активная терапия

	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

	0	1	2	3	4
Пациенты плацебо	1912	1501	778	364	166
Пациенты активная терапия	1933	1417	873	389	297

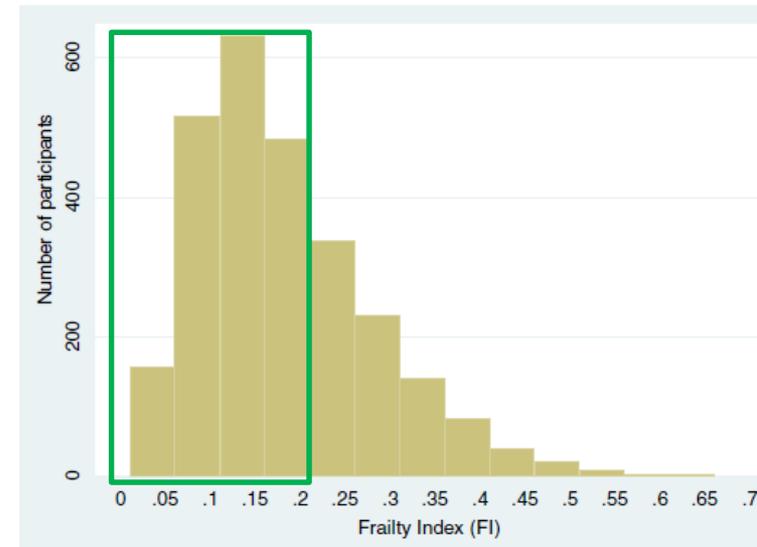
----- Плацебо  
 \_\_\_\_\_ Активная

# Результаты исследования HYVET

- 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
- $\geq 80$  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 $\geq 160$ 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 $\geq 140$ 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 $\geq 160$ 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  $\geq 80$  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  $\geq 80$  лет рекомендуется при САД  $\geq 160$  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  $\geq 80$  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.



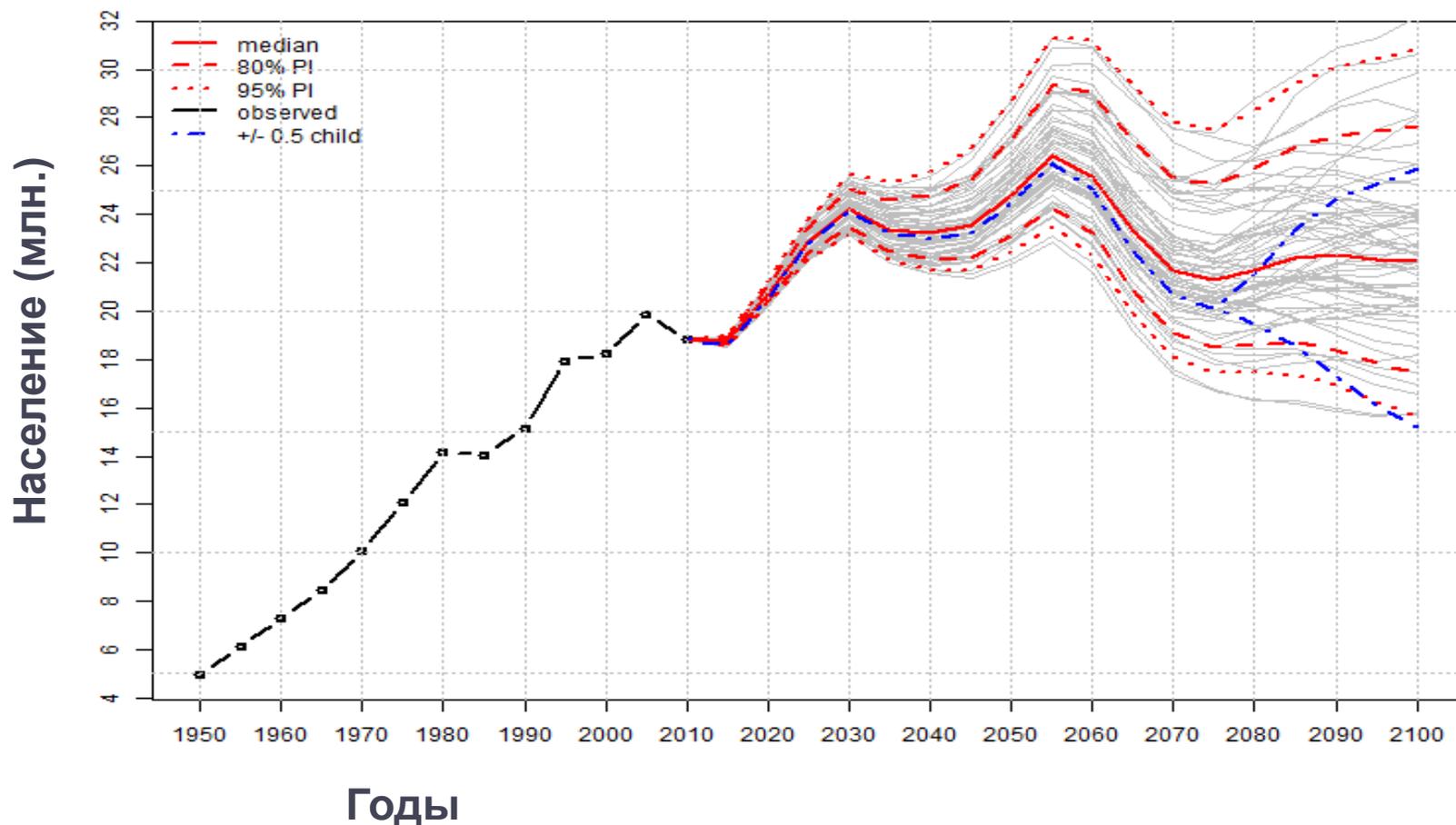
РОССИЙСКИЙ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЙ  
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

# АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

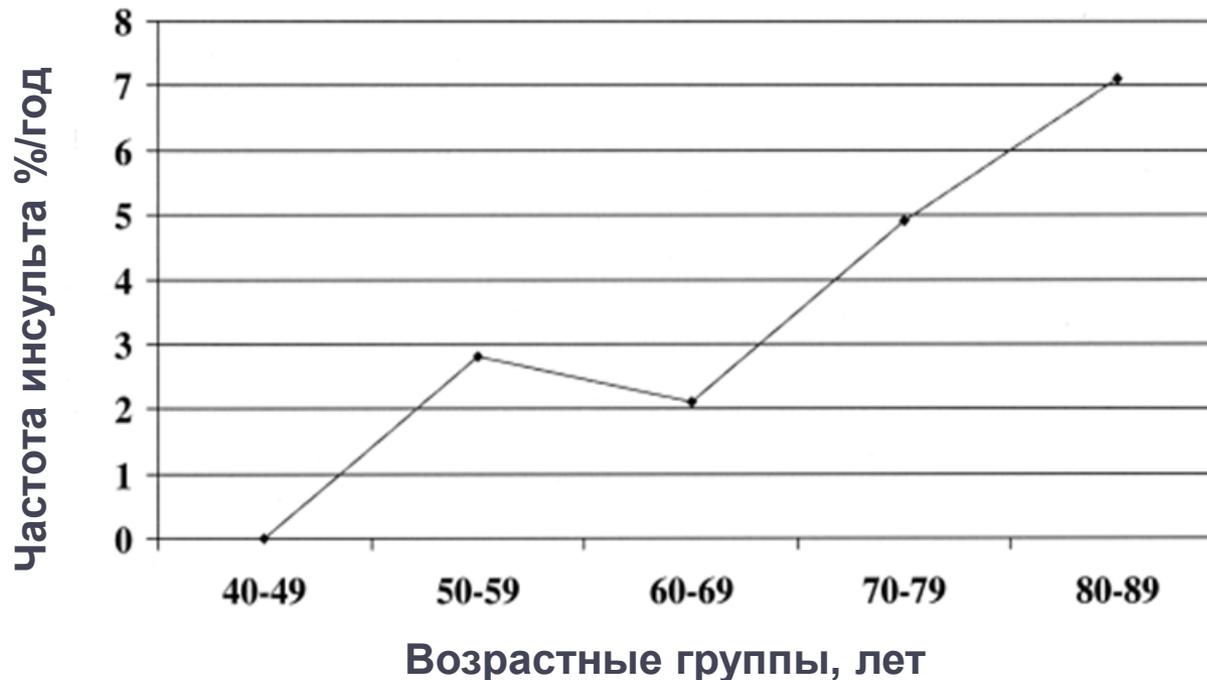
---

# Старение населения

## Российская Федерация: население 65+

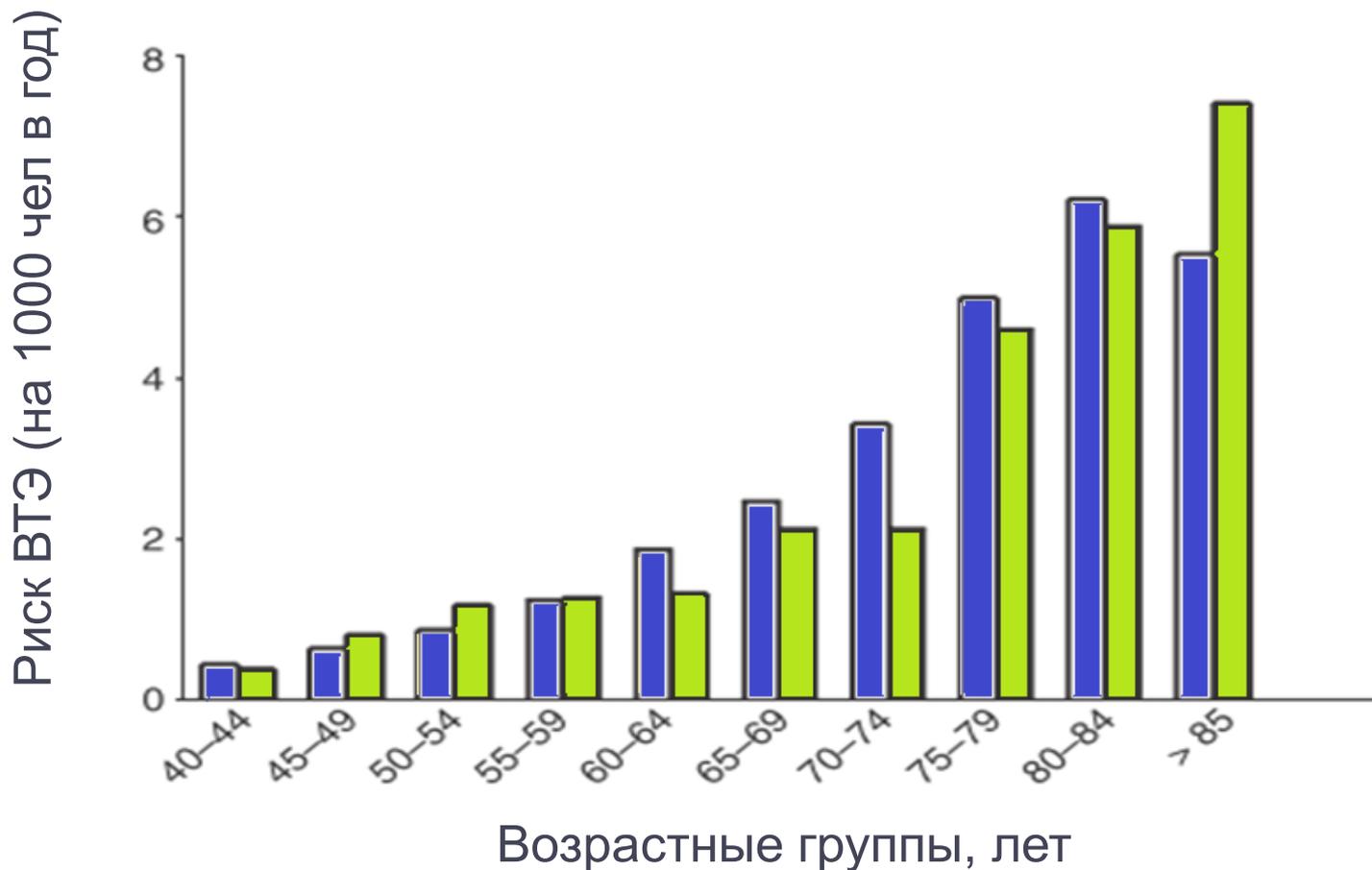


# Риск ишемического инсульта с возрастом увеличивается



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

# Возраст – значимый фактор риска венозной тромбоземболии



# Синдром старческой астении

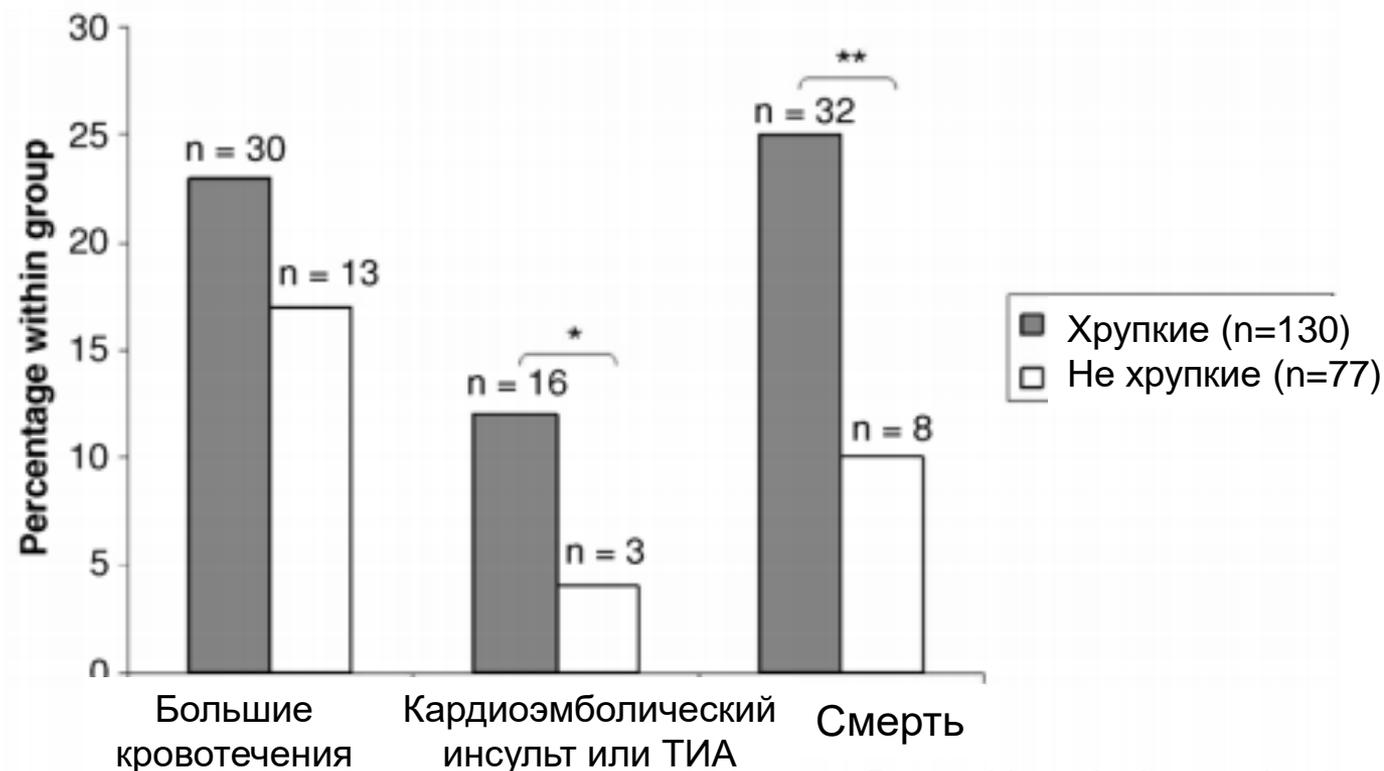
**Синдром старческой астении** (англ. frailty – «хрупкость») – это ассоциированный с возрастом синдром, сопровождающийся следующими клиническими проявлениями:

- 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 $\alpha_1$ -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

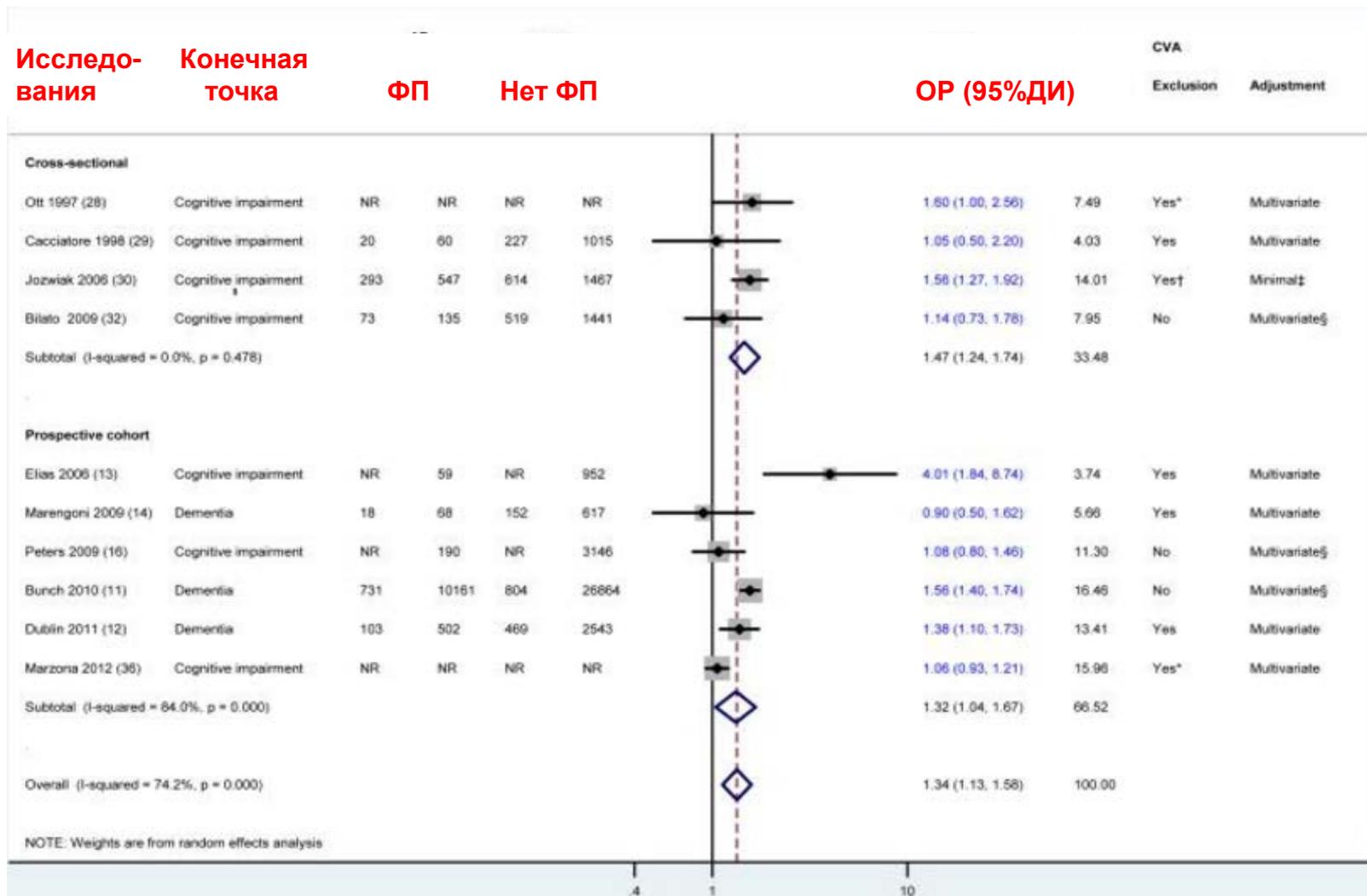
# Высокий риск падений

- ✓ У пациентов с **высоким риском падений** и уровнем риска инсульта по шкале **CHA2DS2-VASc  $\geq 3$**  **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

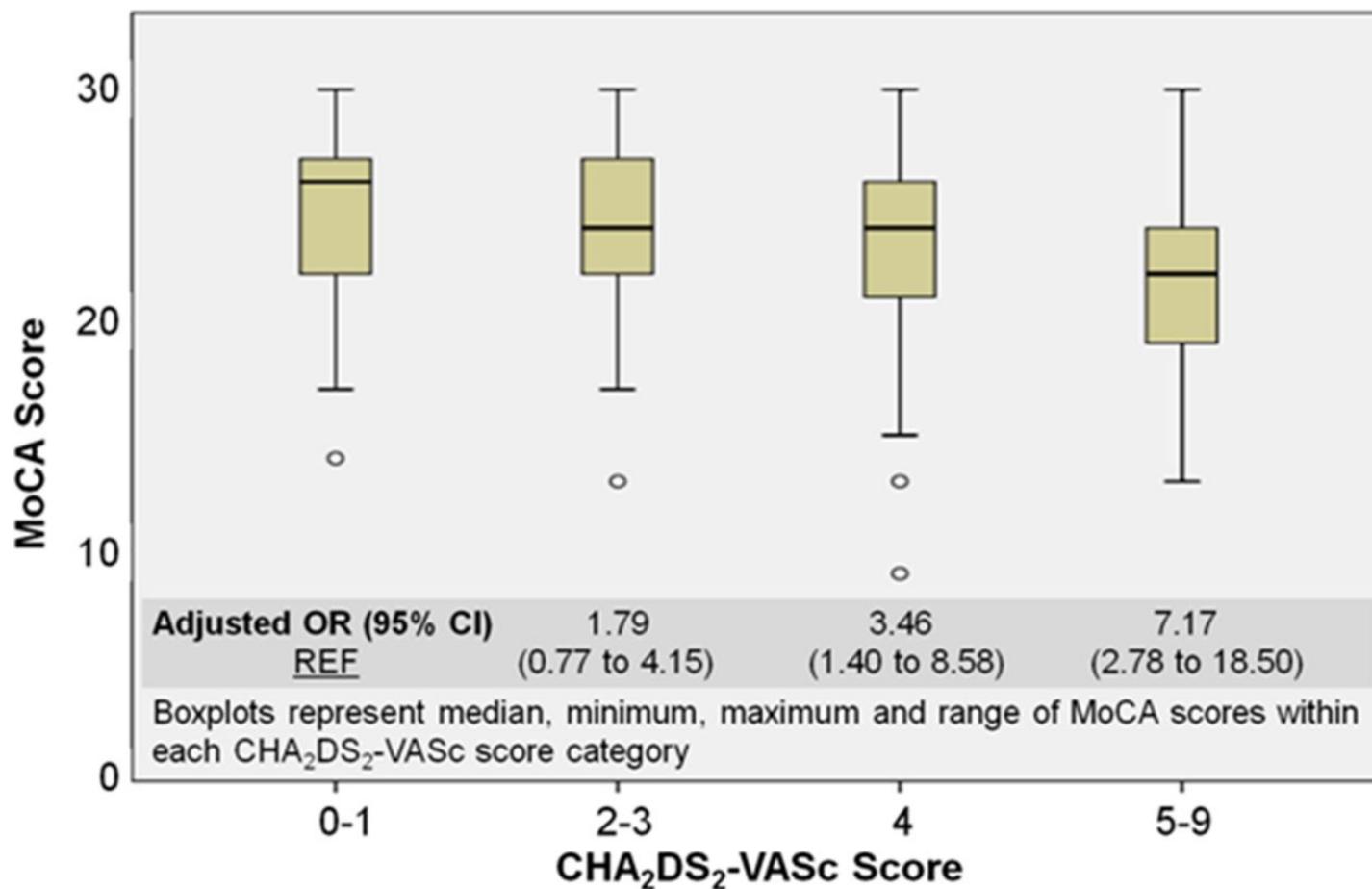
# Когнитивные нарушения и фибрилляция предсердий



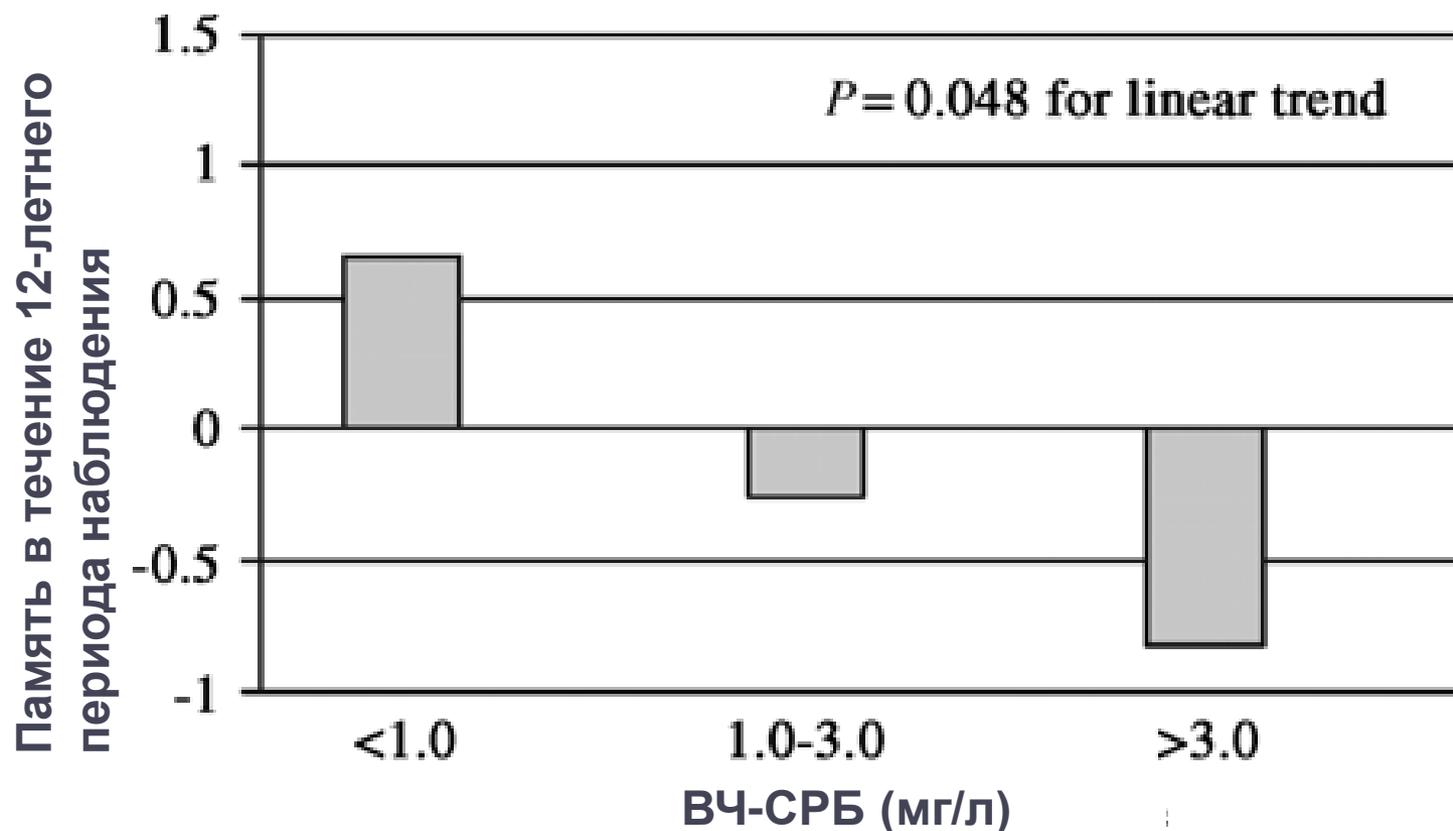
Kalantarian S, Cognitive Impairment Associated with Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2013;158(5 0 1):338-346.

# 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) <sub>±</sub>	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%) <sub>*</sub>	19 (11%)
Курение	9 (18%)	30 (18%)
<b>F1+2 (ммоль л<sup>-1</sup>)</b>	0.76 (0.36, 1.33) <sub>±</sub>	0.49 (0.29, 0.96)
<b>TAT (μg L<sup>-1</sup>)</b>	1.78 (1.32, 2.54) <sub>±</sub>	1.44 (1.20, 1.82)
<b>D-димер (ng mL<sup>-1</sup>)</b>	81 (41, 224) <sub>±</sub>	60 (34, 112)
<b>Фибриноген (g L<sup>-1</sup>)</b>	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<sup>1\*</sup>, Bianca Rocca<sup>2</sup>, Steen Husted<sup>3</sup>, Ramzi A. Ajjan<sup>4</sup>, Jurrien ten Berg<sup>5</sup>, Marco Cattaneo<sup>6</sup>, Jean-Philippe Collet<sup>7</sup>, Raffaele De Caterina<sup>8</sup>, Keith A.A. Fox<sup>9</sup>, Sigrun Halvorsen<sup>10</sup>, Kurt Huber<sup>11</sup>, Elaine M. Hylek<sup>12</sup>, Gregory Y.H. Lip<sup>13</sup>, Gilles Montalescot<sup>14</sup>, Joao Morais<sup>15</sup>, Carlo Patrono<sup>2</sup>, Freek W.A. Verheugt<sup>16</sup>, Lars Wallentin<sup>17</sup>, Thomas W. Weiss<sup>11</sup>, and Robert F. Storey<sup>18</sup>, 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

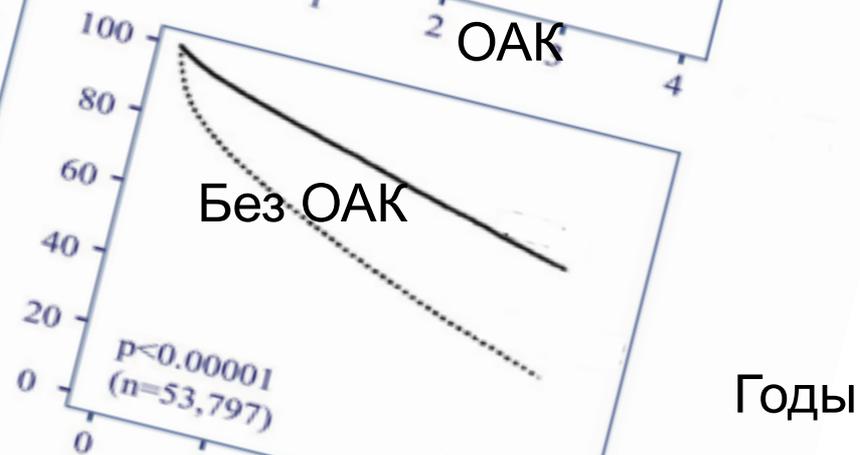
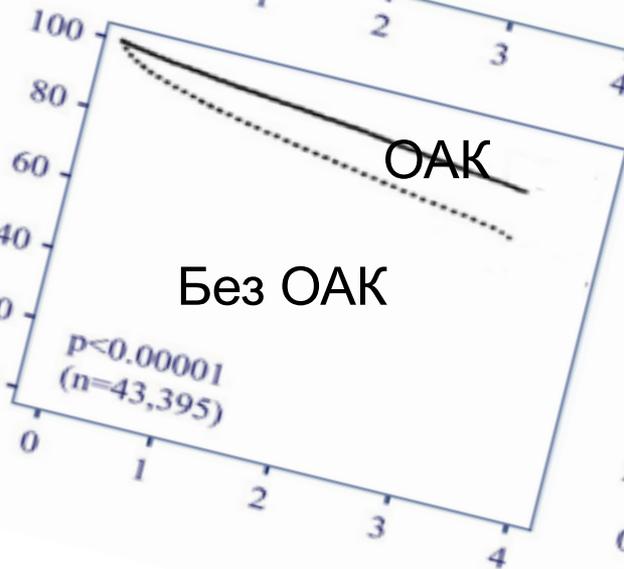
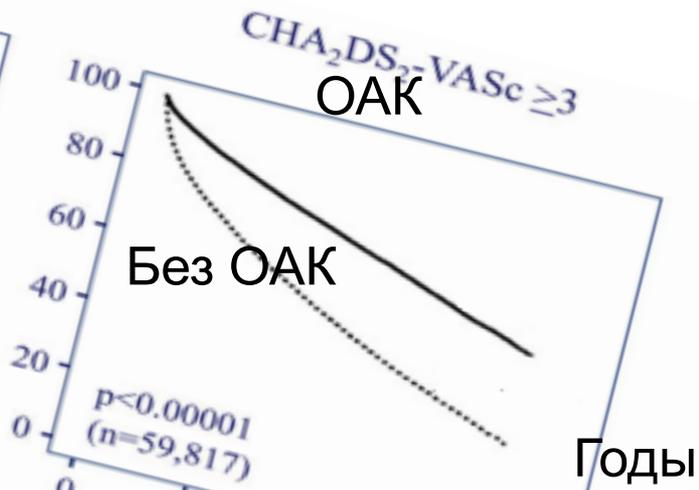
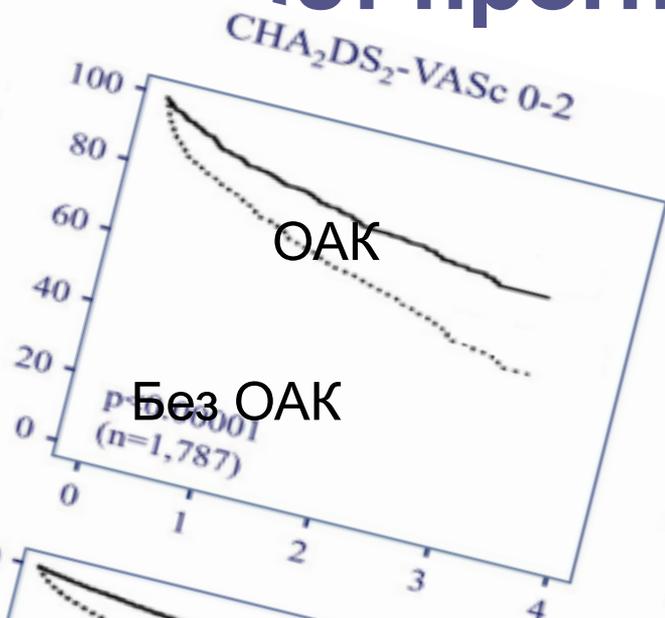
# Особенности ФК и ФД анти тромботических препаратов у пожилых

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  $\geq 3$   
HAS-BLED 0-2



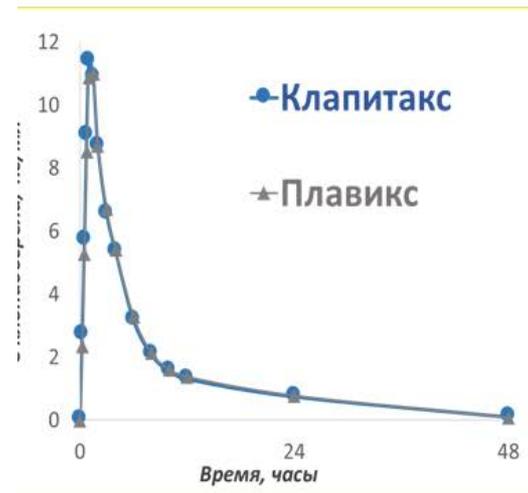
# Рекомендации по назначению антиагрегантов пожилым пациентам

Лекарственное средство	Доза (основные показания)	Коррекция дозы у пожилых людей	Коррекция дозы при нарушении функции почек
<b>АСК</b>	<b>75-100 мг/сутки</b> (Вторичная профилактика сосудистых событий)  В первичной профилактике: -преимущество пользы над риском не установлено	Не требует коррекции доз	Не требуется коррекции доз
<b>Клопидогрел</b> <b>Клапिताкс</b>	<b>75 мг/сутки</b> (поддерживающая доза при ОКС, ЧКВ, непереносимости АСК)	Для лиц $\geq 75$ лет при ОКС на фоне фибринолиза нагрузочная доза не используется ( <b>III A</b> )	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
<b>Прасугрел</b>	<b>10 мг /сутки</b> (поддерживающая доза при ЧКВ у больных ОКС) 60 мг нагрузочная доза	<b>5 мг/сут</b> у лиц $\geq 75$ лет ( <b>IIa B</b> )	Не требуется С осторожностью при КК < 15 мл/мин
<b>Тикагрелор</b>	<b>90 мг 2 р/сутки</b> (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

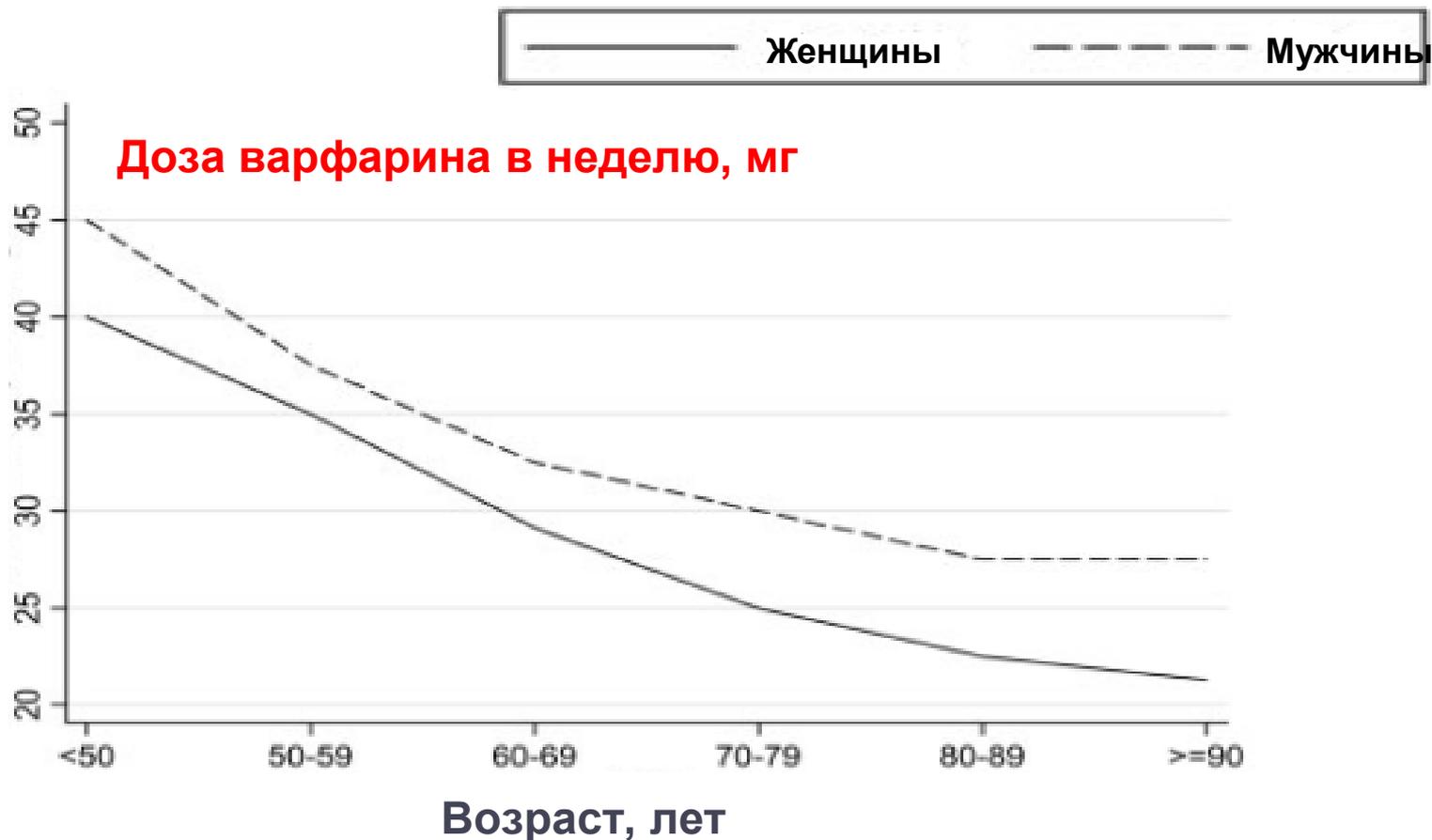
- Пожилым антикоагулянты назначаются в 5 раз реже, чем молодым
- Врачи преувеличивают опасность назначения варфарина пожилым (*на фоне лечения варфарином абсолютный риск внутричерепного кровотечения повышается на 0,3% в год при МНО < 3,5*)
- Пациенты в возрасте 80-90 лет чаще прекращают прием аспирина (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  $\geq 75$  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)

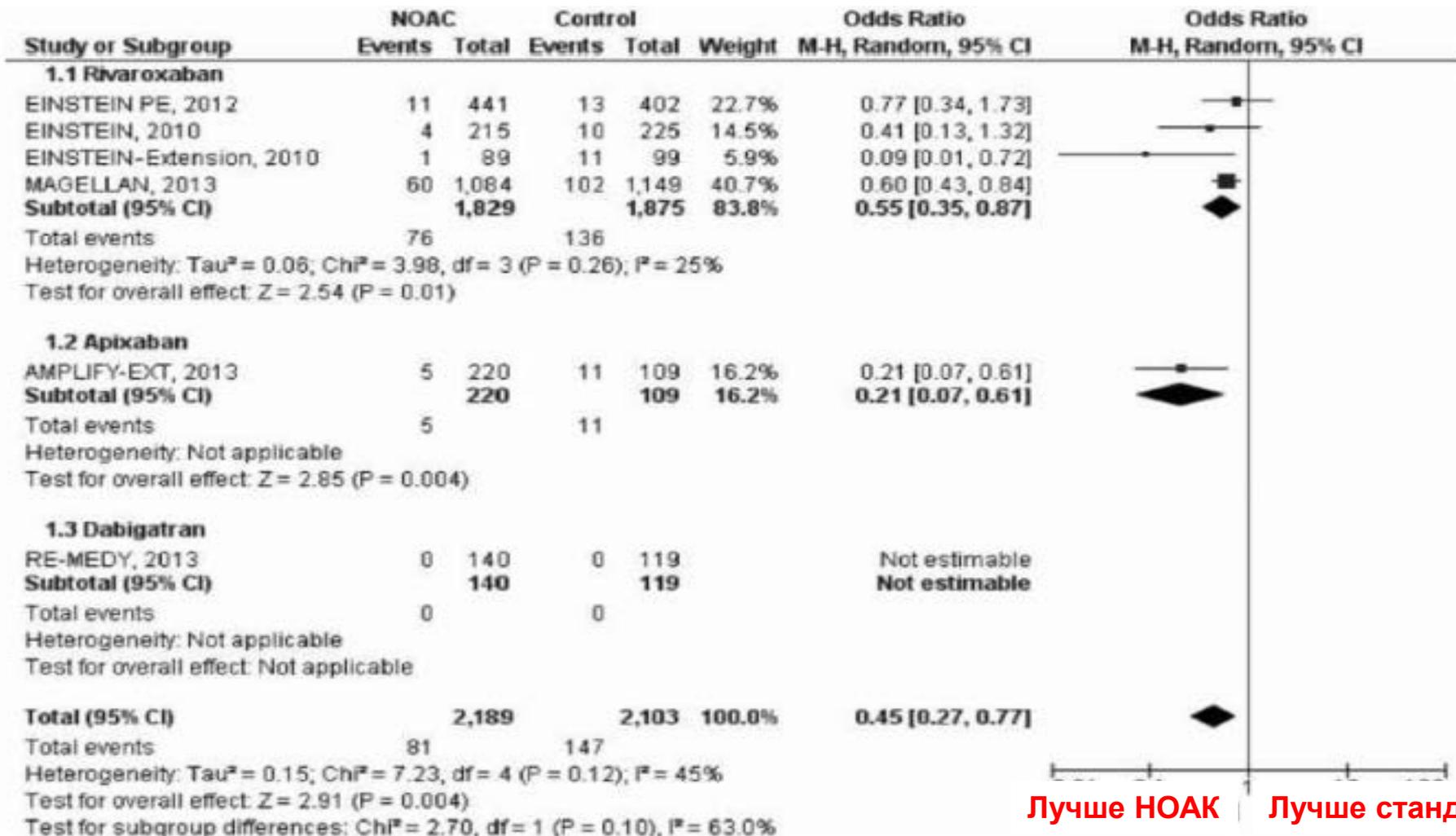
# Терапевтическая доза варфарина с возрастом снижается



# Причины повышенной чувствительности к варфарину у пожилых

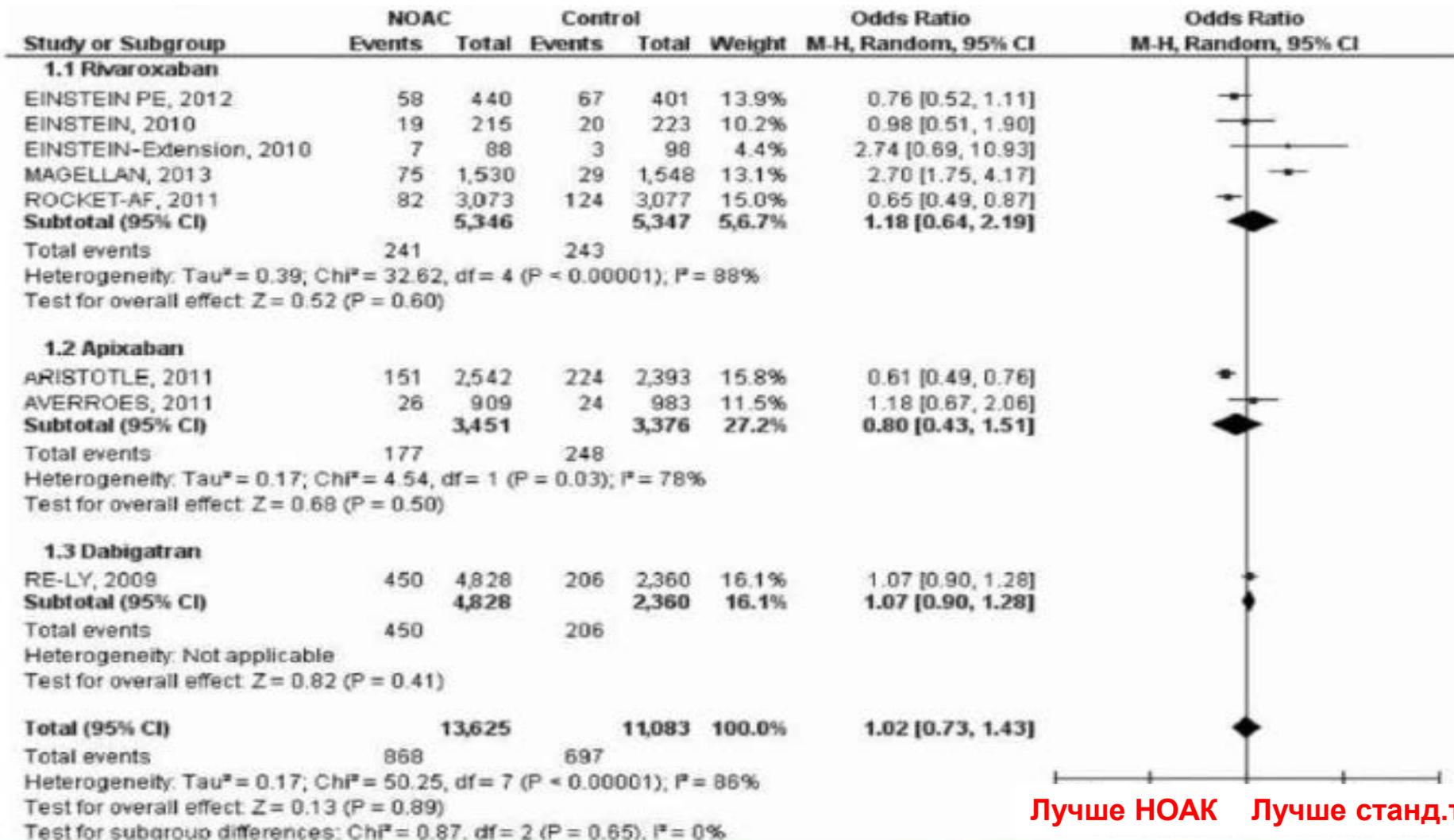
- Гипоальбуминемия (уменьшение распределения препарата)
- Снижение потребления витамина К (снижение синтеза факторов свертывания)
- Снижение абсорбции витамина К
- Полипрагмазия (лекарственные взаимодействия с варфарином)
- Снижение активности цитохрома P450 с возрастом, уменьшение метаболизма варфарина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

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



Лучше НОАК | Лучше станд.тер

# 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 варфарином<sup>1</sup> ”**

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:



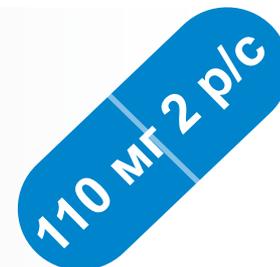
<75 лет  
с  $\geq 1$  фактором  
риска\*

рекомендованная  
доза дабигатрана  
составляет

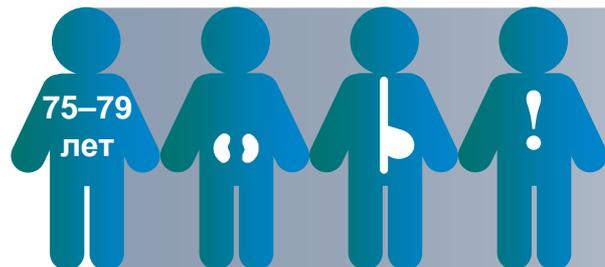


$\geq 80$  лет или  
получающих  
верапамил

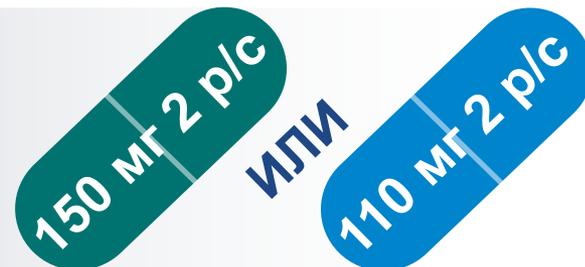
рекомендованная  
доза дабигатрана  
составляет



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

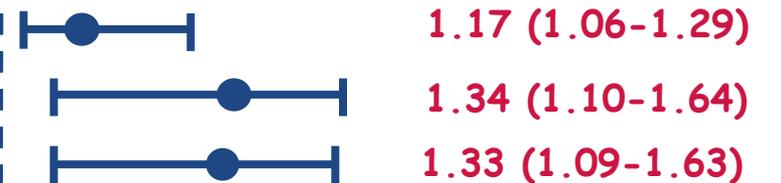
## Старше 75 лет

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  $\geq 65$  лет, средняя длительность наблюдения <4 месяцев
- N = 118 891 (52 240 - дабигатран, 66 651 - ривароксабан)



## Недостатки

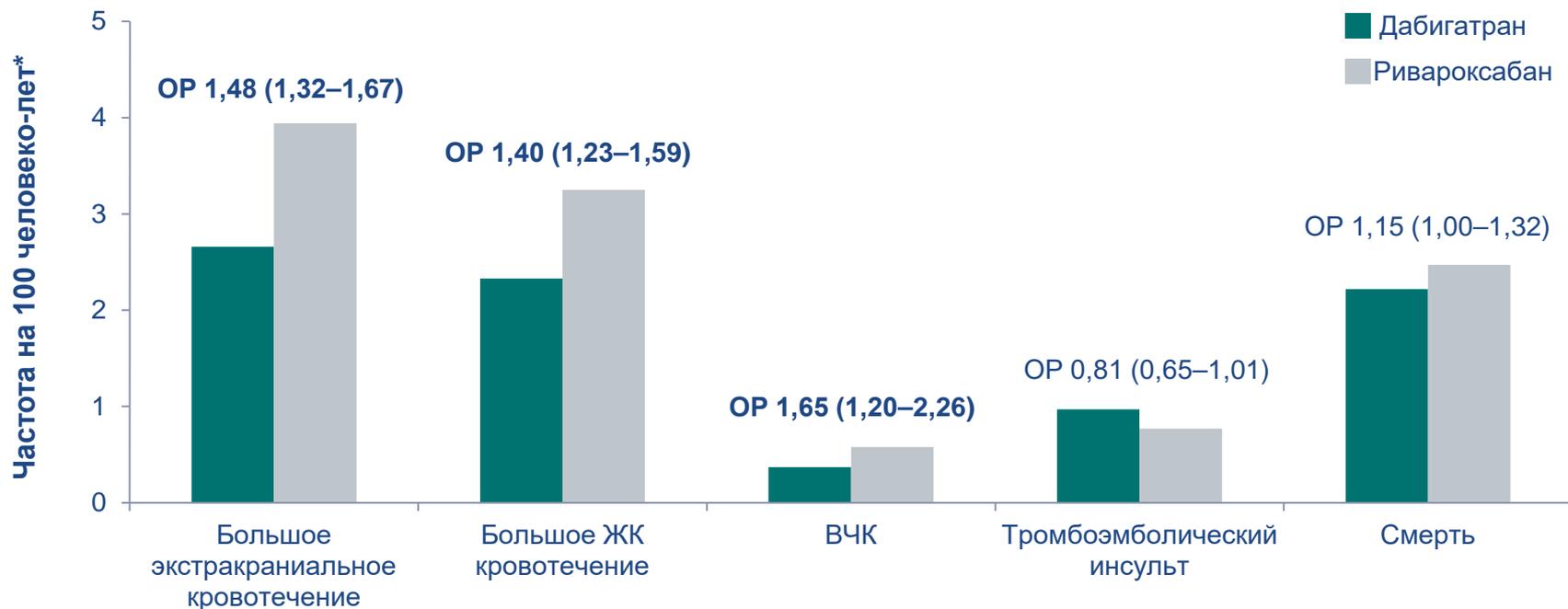
- Не выявлено значительных недостатков



## 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

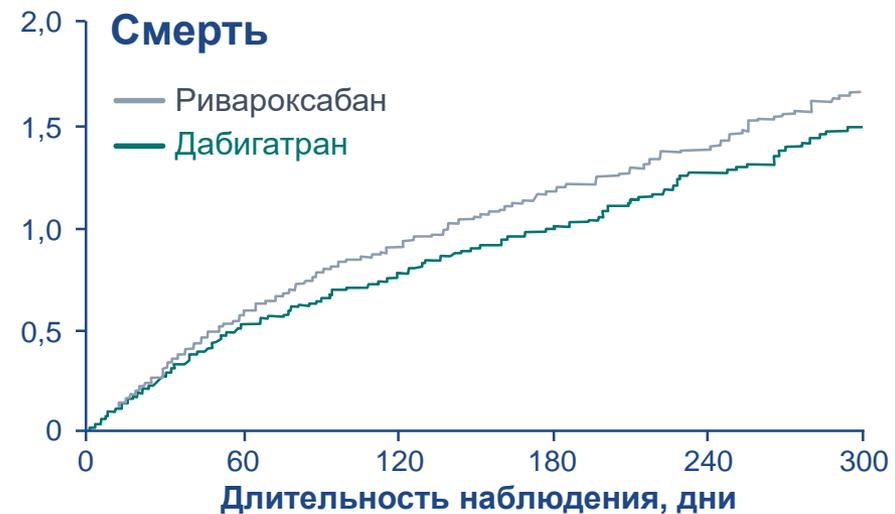
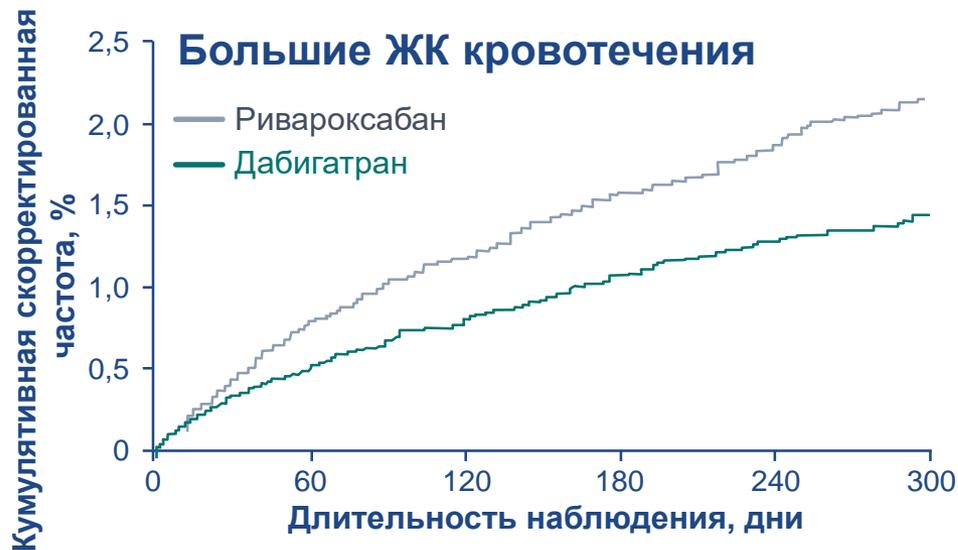


**Дабигатран ассоциировался со статистически достоверно более низким риском больших экстракраниальных кровотечений, больших ЖК кровотечений и ВЧК по сравнению с ривароксабаном**

\*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**