

# FARMAKOTERAPIE KV CHOROB U GERIATRICKÝCH PACIENTŮ

Ondřej Ludka



Klinika interní, geriatricie a praktického lékařství

# Co platí u mladších neplatí u starších

- **Atypický** či odlišný **klinický obraz** (oligo či mikrosymptomatologie) s modifikovanou prognózou, hrozí nepoznání a prodlení.
- **Funkční rezervy** geriatrických pacientů **omezené** a terapeutická okna kratší.
- **Selhávání nejkřehčejšího orgánu** (zejména mozku) při jakékoli zátěži (SS při BPN, zmatenost při SS, steno při anémii).
- **Kaskádovitý efekt** (akutní onemocnění dekompenzuje chronické).
- Specifické **geriatrické komplikace** (delirantní stavy, rychlý rozvoj imobilizačního syndromu, ztráta soběstačnosti, nutnost ústavní péče, pokles kvality života).
- Geriatrictí pacienti považování za nadměrně obtěžující (podle studií ubývá ve stáří hypochondrie).

# Faktory ovlivňující farmakoterapii ve stáří

stárnutí orgánů

změny ve farmakokinetice/farmakodynamice

polypragmazie s rizikem nežádoucích lékových interakcí

polymorbidita, atypický průběh nemocí

vliv sociálních faktorů (osamělost, chudoba)

omezená soběstačnost (poruchy zraku, zhoršená pohyblivost)

přání nemocného

koordinace léčby



# Farmakokinetika

## **Zmenšený distribuční objem pro hydrosolubilní látky**

(klesá podíl vody na 60% a ve vodě rozpustná léčiva budou mít při stejném dávkování vyšší plazmatické koncentrace)

## **Zvětšený distribuční objem pro liposolubilní látky**

(zvyšuje se podíl tukové tkáně, léčiva rozpustná v tucích budou mít plazmatickou koncentraci nižší)

**snížená koncentrace albuminu** (jen menší část léku se váže na nosič a zvyšuje se volná frakce léčiva v krvi)

# Farmakokinetika

- snížení hmotnosti a perfuze jater
- pokles funkce CYP3A4
- snížená glukuronidace
- snížení průtoku krve ledvinami
- pokles glomerulární filtrace

- poškození jaterního parenchymu může ovlivnit odbourávání léčiva
- snížené vylučování léčiv ledvinami - prodloužení poločasu (amio, digoxin)
- nebezpečí toxicity
- u lidí s renální insuficiencí a s poruchou jaterních funkcí se musí používat redukční schémata při dávkování léčiv

# Farmakokinetika

vzestup žaludečního pH

snížení motility žaludku

snížené prokrvení GIT

zpomalené vstřebávání (pokles o 35% mezi 20-90.rokem)

zpomalení nástupu účinku léků podávaných per os

# Nejčastější problémy související s KV farmakoterapií u seniorů

Klinický problém u seniorů	Změny provázející stárnutí	Léky s negativním vlivem
Ortostatická hypotenze	snížená citlivost baroreceptorů v oblasti karotického sinu a v oblouku aorty, snížená citlivost beta-receptorů myokardu, omezená schopnost reflexní tachykardie jako reakce na vazodilataci periferie, pokles prokrvení CNS	centrální antihypertenziva, diuretika, beta-blokátory, tricyklická antidepresiva, fenothiazinová antipsychotika, benzodiazepiny, analgetika-anodyna a další
Posturální nestabilita, riziko pádu a zlomenin	sklon k ortostatické hypotenzi (viz výše), snížená propiocepce a posturální stabilita, snížený tonus kosterního svalstva	centrální antihypertenziva, diuretika, beta-blokátory, tricyklická antidepresiva, fenothiazinová antipsychotika, benzodiazepiny, analgetika-anodyna, myorelaxancia
Močová inkontinence/ retence	snížený tonus hladkého svalstva, vyšší citlivost k anticholinergním NÚL	diuretika, zejména kličková (zvýšení diurézy), anticholinergika (retence moči)
Erektilní dysfunkce, gynekomastie	pokles produkce pohlavních hormonů	alfa1-sympatolytika, sedativní léčiva, selektivní spasmolytika močových cest, spironolacton a digoxin

# Compliance a její změny ve stáří

závislost compliance na počtu užívaných léků

vliv příbuzných a pečovatelů

vliv ceny léku

uživatelský komfort

vzhled léku

znění příbalového letáku



# Polypragmázie

Nadměrné, nevhodné nebo neúčinné podávání více léčiv

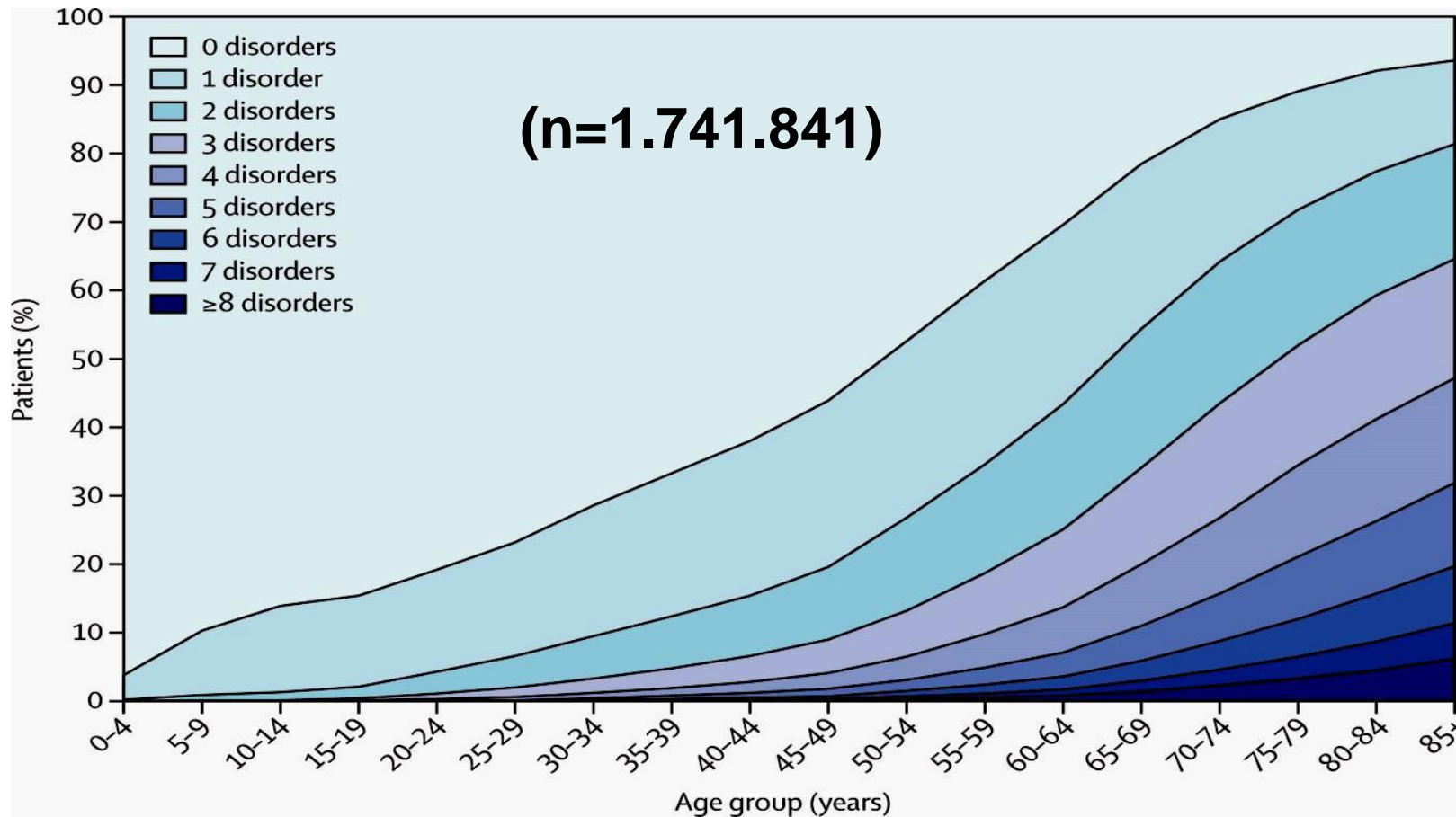


5 a více léků současně u nehospitalizovaných jedinců (léky na Rp nebo OTC)

75% evropských výdajů za zdravotní péči vynaloženo na chronická onemocnění  
- 700 miliard ročně

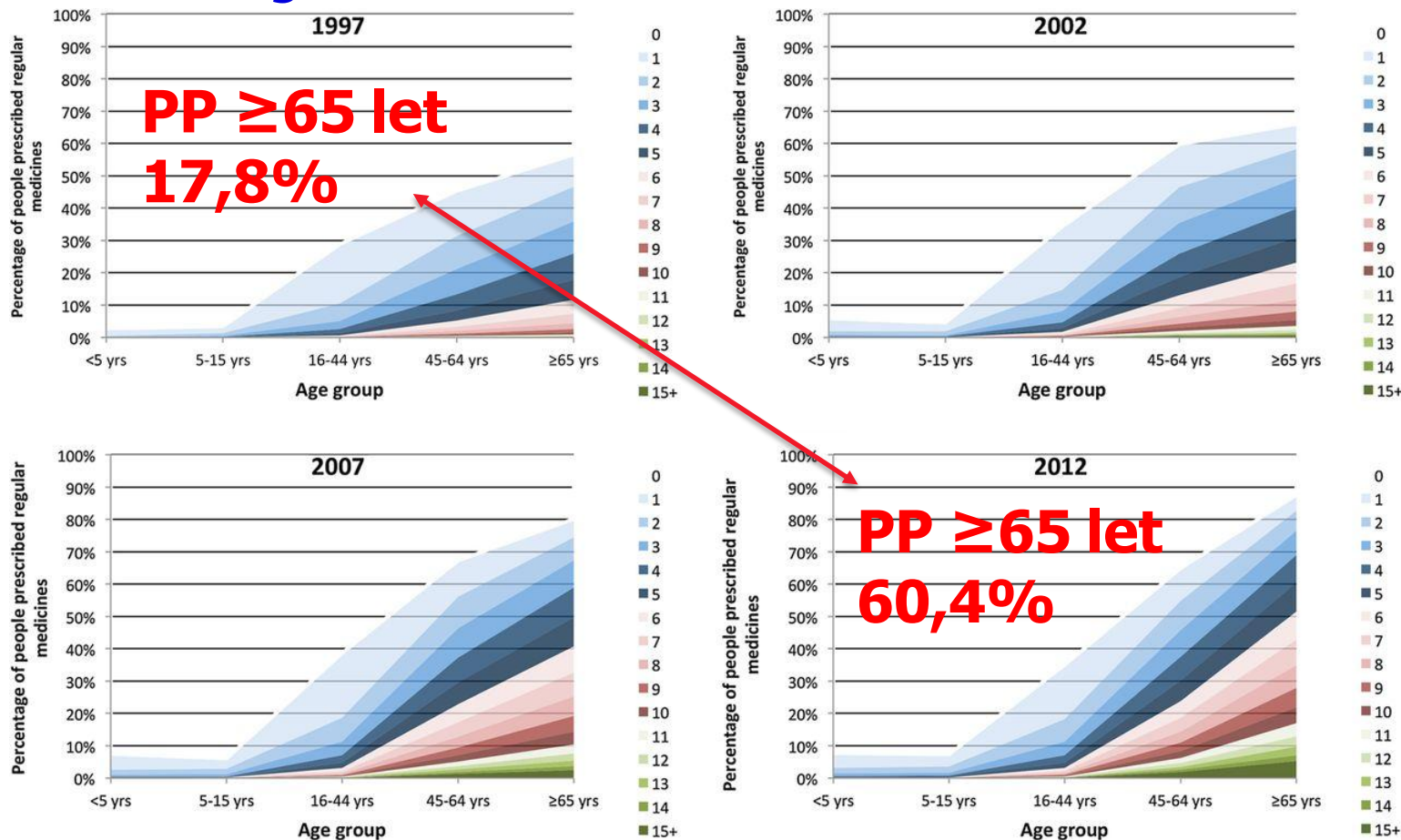
- Starší dospělí v EU spotřebují 60% všech předepsaných léků a nakoupí 40% volně prodejných léků (OTC), ambulantní/hospitalizovaní senioři užívají 4–6/5-8 léků denně

# S věkem stoupá počet chronických onemocnění



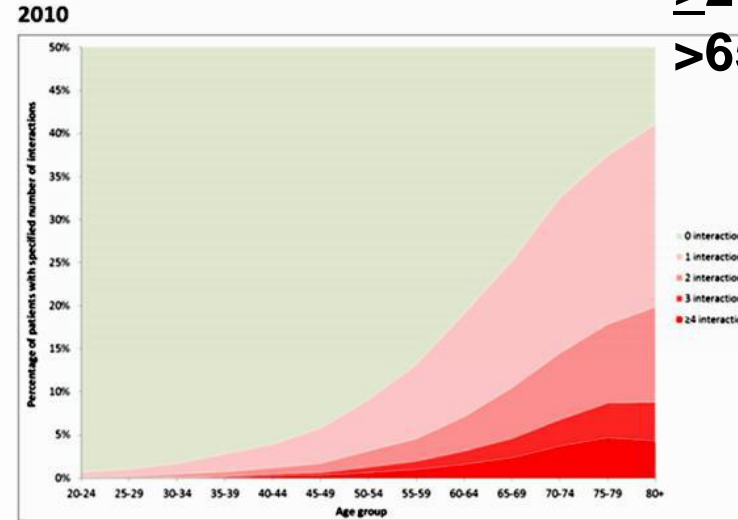
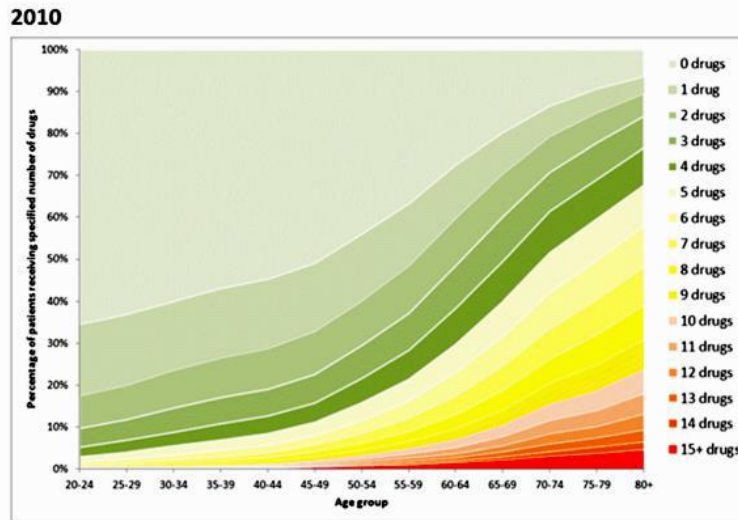
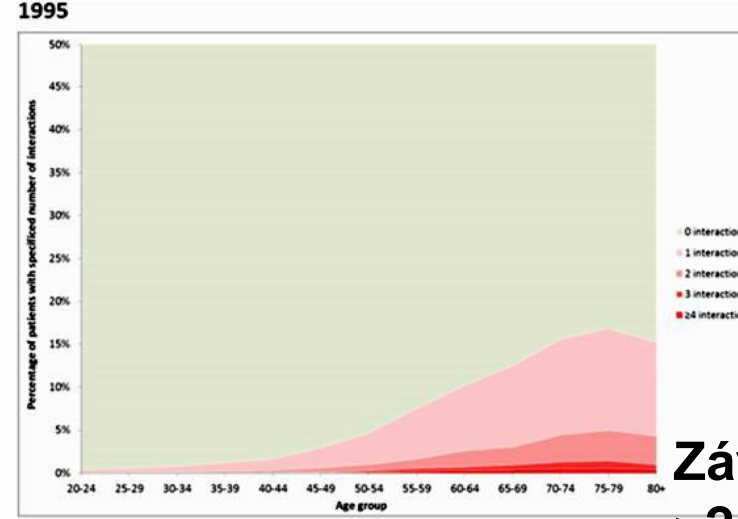
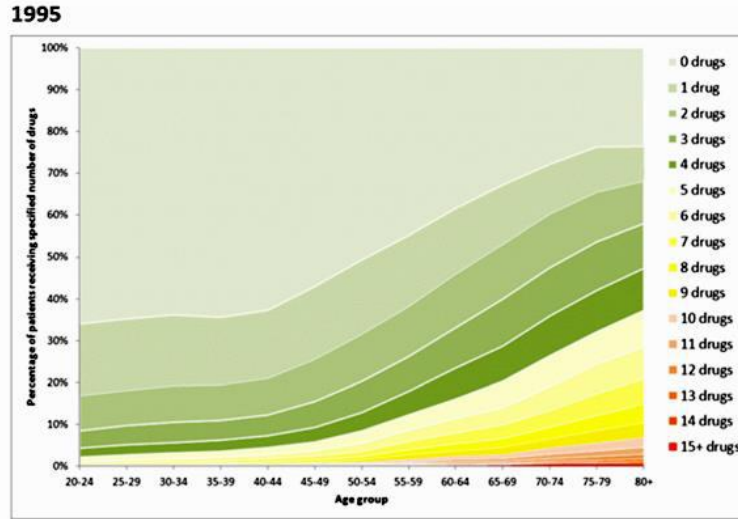
42,2% všech pacientů  $\geq 1$  onemocnění, 23,2% multimorbidních  
Multimorbidita se zvyšuje s věkem, přítomna u většiny  $\geq 65$  let

# Nárůst preskripce mezi lety 1997 a 2012 - zejména u starších osob



Prevalence potenciálně nevhodného předepisování 32,6%...37,3%

# Narůstající vlna polypragmazie, ale i lékových interakcí



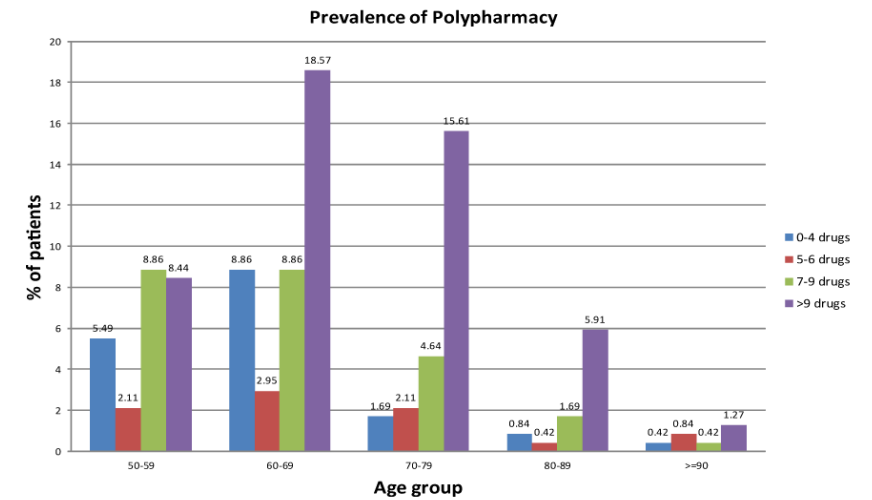
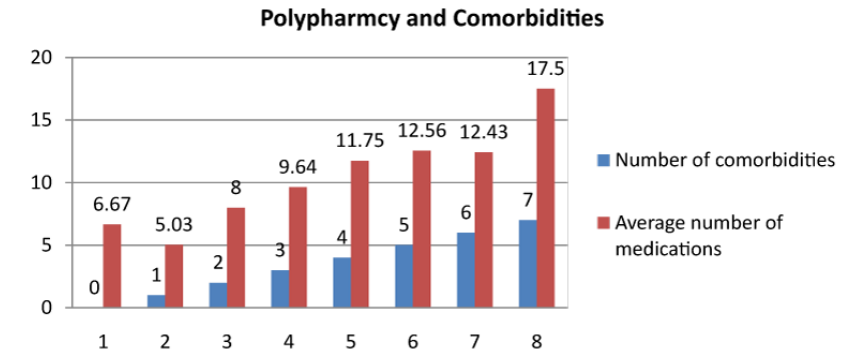
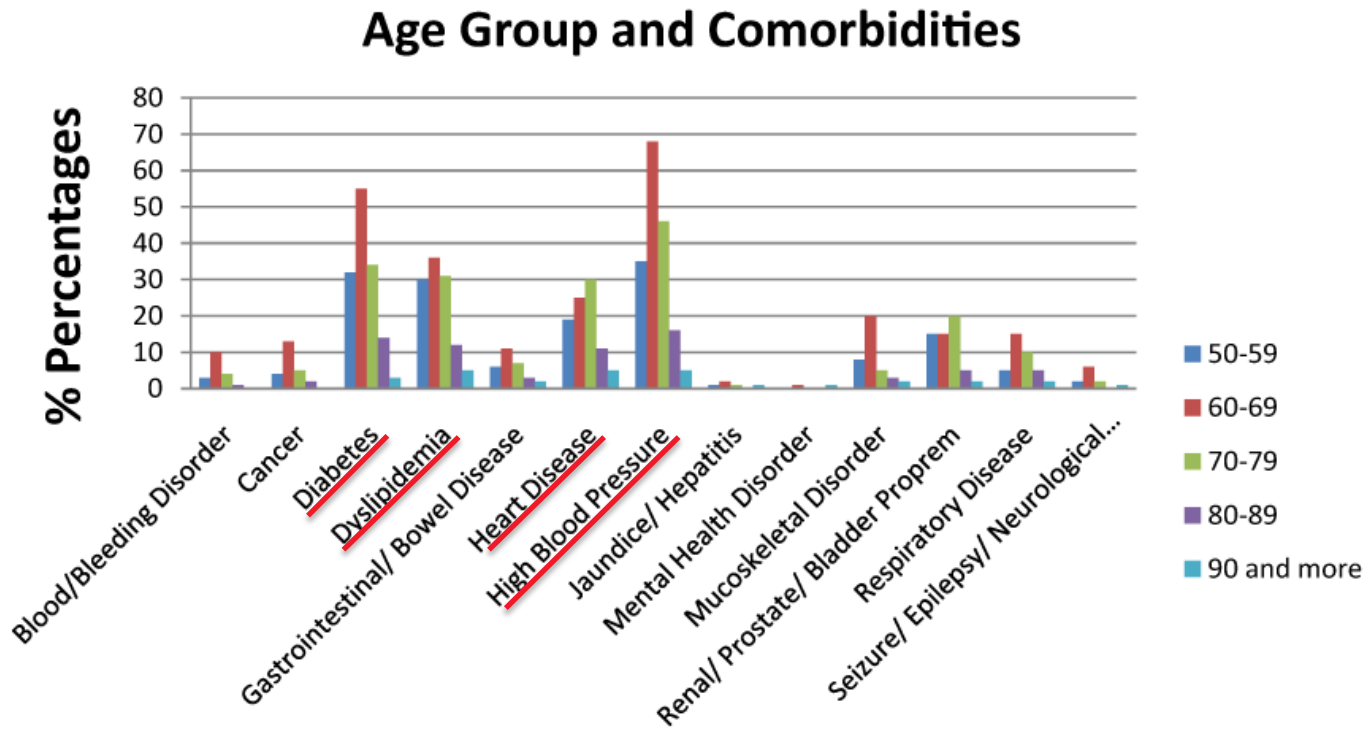
Number of drug classes dispensed in the 84-day period in 1995 and 2010 by age of patient.

Number of potentially serious drug-drug interactions in the 84-day period in 1995 and 2010 by age of patients.

1-4: 29.1%...36.7%  
 ≥5: 11.4%...20.8%  
 ≥10: 1.7%...5.8%

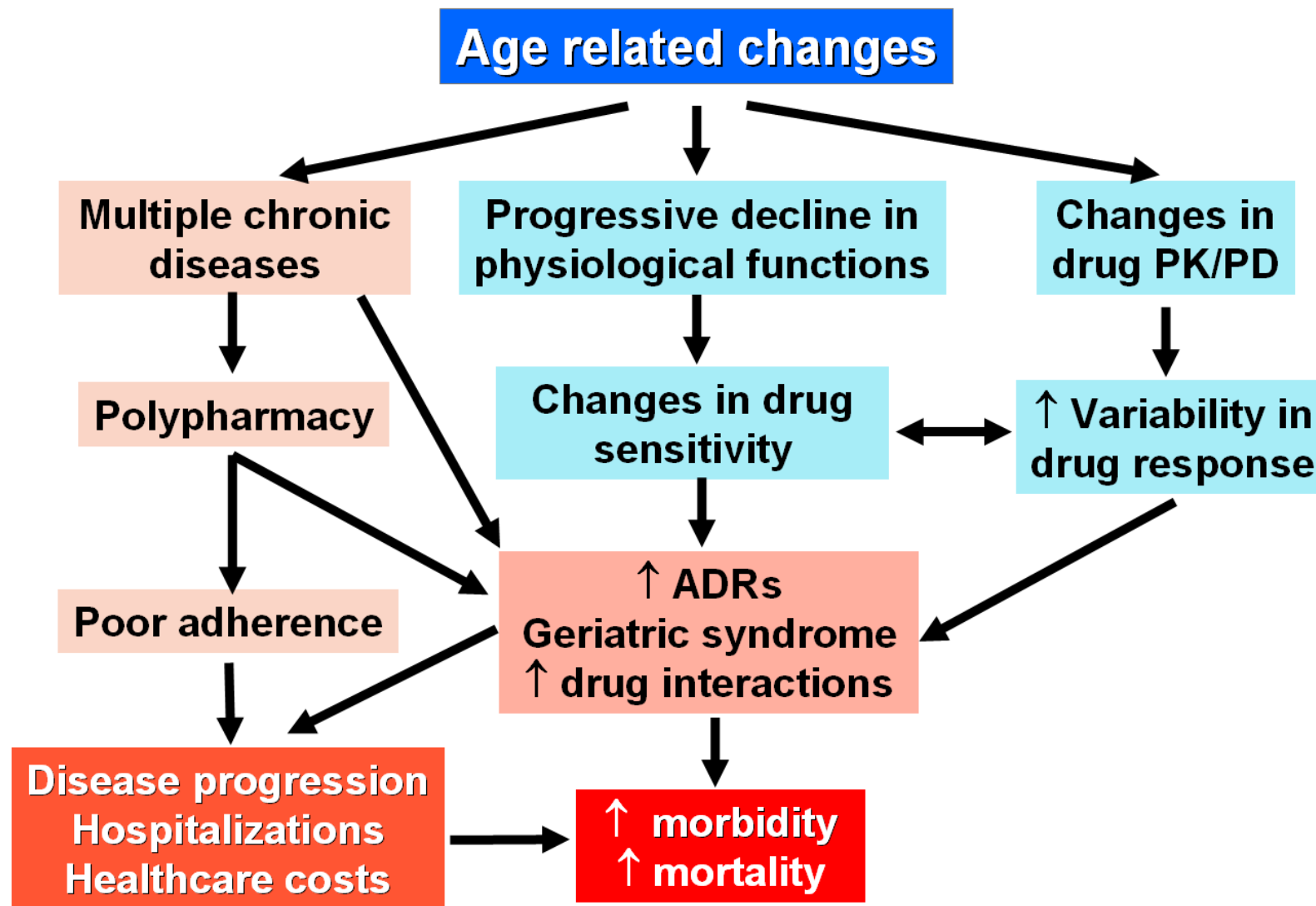
Závažné: 5.8%...13.1%  
 ≥2: 1.5%...5.6%  
 >65 let: 5.2%...34.1%

# Rozložení komorbidit mezi věkovými skupinami

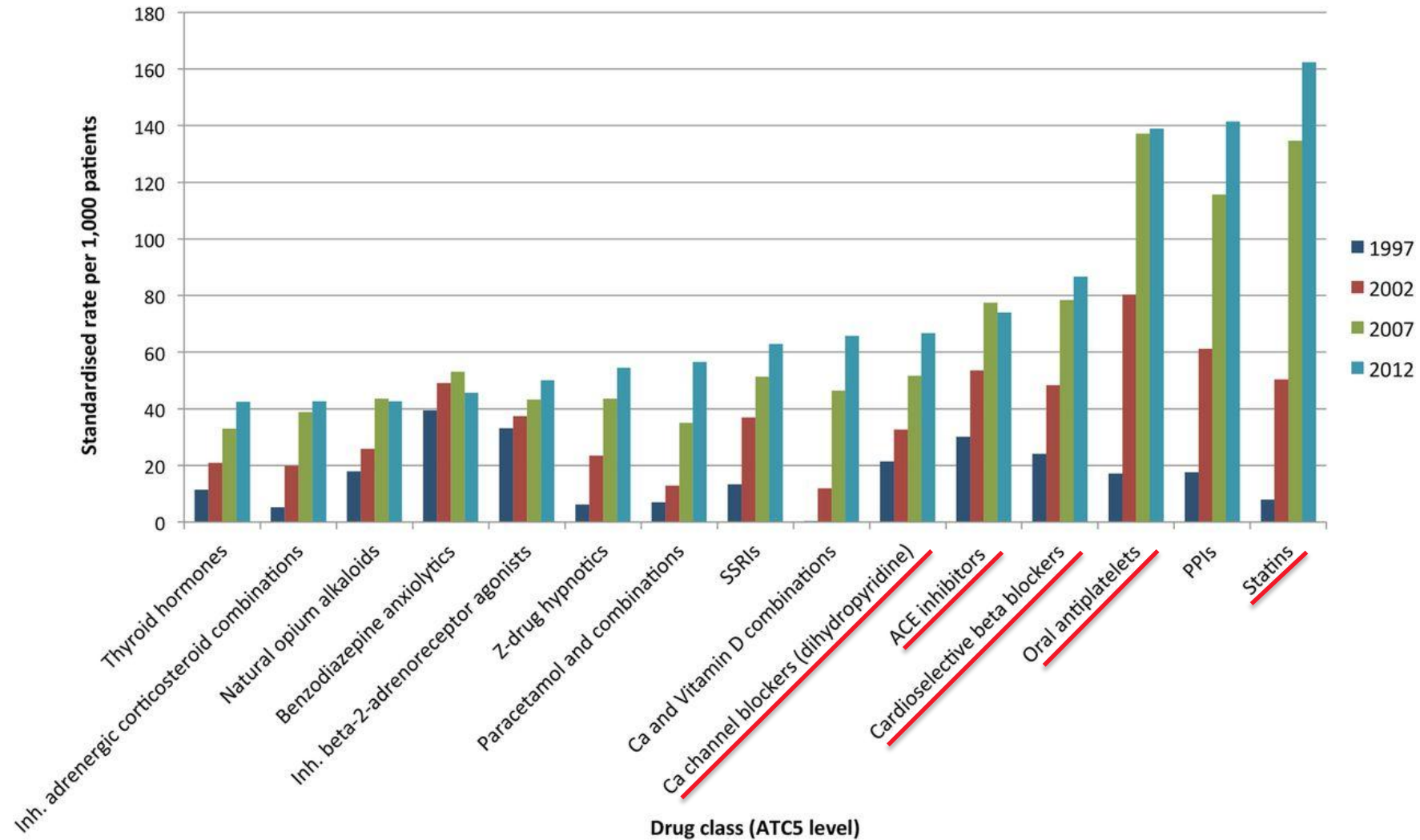


**Pokročilý věk je nejsilnějším rizikovým faktorem pro KVO**

# Farmakoterapie je u seniorů náročná



# Nejčastěji předepisované léky v roce 2012



# KVO ve stáří

Hlavní příčina úmrtí, funkčního poškození a ztráty nezávislosti + nejčastějším onemocněním.

**Prevalence KVO**, včetně HT, ICHS, SS a CMP **65-70%** ve věku 60-79 let a **79-86%** ve věku  $\geq 80$  let.

KV léky nejčastěji používanými skupinami léků - **15 z 20 nejčastěji užívaných léků** jsou **KV léky**.

Odhadovaná prevalence použití statinů **50,1%**, protideštičkových léků **43%**, ACEI **30,4%**, diuretik **29,5%**, ARB **13,2%**, CAA **10,5%** a antagonistů vitamínu K **6,4%**.

**Vysoká míra užívání KV léků odráží přínosy, které prokázal výzkum.**

Aplikovatelnost výsledků studií na starší s četnými chronickými onemocněními, proměnlivými sociálními okolnostmi a vysoce individualizovanými cíli zdravotní péče je z velké části neznámá.

Změny orgánových funkcí, PK a PD související s věkem zásadně mění rovnováhu mezi přínosy a riziky farmakoterapie.



# HT u geriatrických pacientů

**Definice stáří** (elderly, older) - >60 let v prvních studiích, poté 65 a 70 a nakonec 75 (SPRINT) a 80 let (HYVET)

Biologický věk se zvažováním křehkosti a nezávislosti - ovlivňuje pravděpodobnou snášenlivost AH léků

Guidelines - „starý“  $\geq 65$  let a „velmi starý“ jako  $\geq 80$  let

**Prevalence HT 60% ve věku >60 let a 75% ve věku >75 let**

Fyzicky a duševně křehcí a hospitalizovaní pacienti byli z většiny RCTs vyloučeni

Potřeba více údajů o výhodách léčby TK u velmi starých a křehkých pacientů

# Sekundární HT u geriatrických pacientů

Age group	Per cent with underlying cause	Typical causes
Young children (<12 years)	70 - 85	<ul style="list-style-type: none"><li>● Renal parenchymal disease</li><li>● Coarctation of the aorta</li><li>● Monogenic disorders</li></ul>
Adolescents (12–18 years)	10–15	<ul style="list-style-type: none"><li>● Renal parenchymal disease</li><li>● Coarctation of the aorta</li><li>● Monogenic disorders</li></ul>
Young adults (19–40 years)	5–10	<ul style="list-style-type: none"><li>● Renal parenchymal disease</li><li>● Fibromuscular dysplasia (especially in women)</li><li>● Undiagnosed monogenic disorders</li></ul>
Middle-aged adults (41–65 years)	5–15	<ul style="list-style-type: none"><li>● Primary aldosteronism</li><li>● Obstructive sleep apnoea</li><li>● Cushing's syndrome</li><li>● Pheochromocytoma</li><li>● Renal parenchymal disease</li><li>● Atherosclerotic renovascular disease</li></ul>
Older adults (>65 years)	5–10	<ul style="list-style-type: none"><li>● Atherosclerotic renovascular disease</li><li>● Renal parenchymal disease</li><li>● Thyroid disease</li></ul>

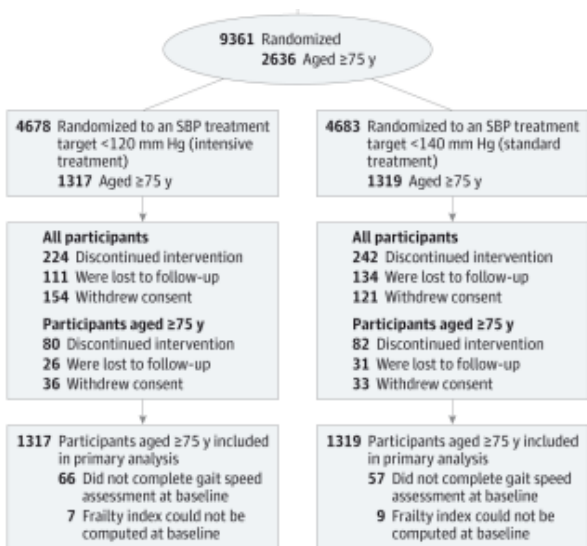
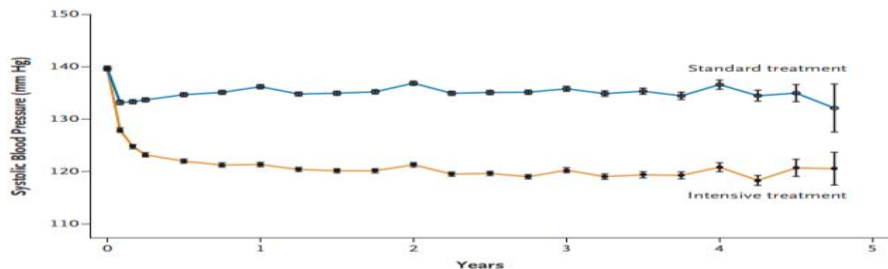
# AH terapie u starších pacientů

Most BP-lowering classes are equally effective in preventing risk of fatal and nonfatal cardiovascular events both in older and younger patients, whereas beta-blockers, though being equally effective as the other agents in patients younger than 65, lose some of their effectiveness at an older age.

41 RCTs - 349 726 individuals

Trial	Comparator	Type of patients	SBP difference (mmHg)	Outcomes [change in relative risk (%)]
<b>ACE inhibitor and diuretic combination</b>				
PROGRESS <sup>27</sup>	Placebo	Previous stroke or TIA	-9	-28% strokes ( $P < 0.001$ )
ADVANCE <sup>229</sup>	Placebo	Diabetes	-5.6	-9% micro/macrovascular events ( $P = 0.04$ )
HYVET <sup>220</sup>	Placebo	Hypertensive; $\geq 80$ years	-15	-34% CV events ( $P < 0.001$ )
<b>ARB and diuretic combination</b>				
SCOPE <sup>330</sup>	Diuretic + placebo	Hypertensive; $\geq 70$ years	-3.2	-28% non-fatal strokes ( $P = 0.04$ )
<b>CCB and diuretic combination</b>				
FEVER <sup>331</sup>	Diuretic + placebo	Hypertensive	-4	-27% CV events ( $P < 0.001$ )
<b>ACE inhibitor and CCB combination</b>				
Syst-Eur <sup>332</sup>	Placebo	Older with ISH	-10	-31% CV events ( $P < 0.001$ )
Syst-China <sup>333</sup>	Placebo	Older with ISH	-9	-37% CV events ( $P < 0.004$ )
<b>Beta-blocker and diuretic combination</b>				
Coope and Warrender <sup>322</sup>	Placebo	Older hypertensive	-18	-42% strokes ( $P < 0.03$ )
SHEP <sup>323</sup>	Placebo	Older with ISH	-13	-36% strokes ( $P < 0.001$ )
STOP-H <sup>324</sup>	Placebo	Older hypertensive	-23	-40% CV events ( $P = 0.003$ )
STOP-H 2 <sup>334</sup>	ACE inhibitor or conventional antihypertensive	Hypertensive	0	NS difference in CV events

# A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control - SPRINT



Subgroup	Intensive Treatment	Standard Treatment	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
	no. of patients with primary outcome/total no. (%)			
Overall	243/4678 (5.2)	319/4683 (6.8)	0.75 (0.64–0.89)	
Previous CKD				0.36
No	135/3348 (4.0)	193/3367 (5.7)	0.70 (0.56–0.87)	
Yes	108/1330 (8.1)	126/1316 (9.6)	0.82 (0.63–1.07)	
Age				0.32
<75 yr	142/3361 (4.2)	175/3364 (5.2)	0.80 (0.64–1.00)	
≥75 yr	101/1317 (7.7)	144/1319 (10.9)	0.67 (0.51–0.86)	
Sex				0.45
Female	77/1684 (4.6)	89/1648 (5.4)	0.84 (0.62–1.14)	
Male	166/2994 (5.5)	230/3035 (7.6)	0.72 (0.59–0.88)	
Race				0.83
Black	62/1454 (4.3)	85/1493 (5.7)	0.77 (0.55–1.06)	
Nonblack	181/3224 (5.6)	234/3190 (7.3)	0.74 (0.61–0.90)	
Previous cardiovascular disease				0.39
No	149/3738 (4.0)	208/3746 (5.6)	0.71 (0.57–0.88)	
Yes	94/940 (10.0)	111/937 (11.8)	0.83 (0.62–1.09)	
Systolic blood pressure				0.77
≤132 mm Hg	71/1583 (4.5)	98/1553 (6.3)	0.70 (0.51–0.95)	
>132 to <145 mm Hg	77/1489 (5.2)	106/1549 (6.8)	0.77 (0.57–1.03)	
≥145 mm Hg	95/1606 (5.9)	115/1581 (7.3)	0.83 (0.63–1.09)	

Intenzivnější snížení TK – nižší riziko KV příhod (IM, ACS, CMP, SS) a mortality.

# 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

In fit older patients with hypertension (even if aged >80 years), BP-lowering drug treatment and lifestyle intervention are recommended when SBP is $\geq 160$ mmHg. <sup>210,220,221</sup>	I	A
BP-lowering drug treatment and lifestyle intervention are recommended for fit older patients (>65 years but not >80 years) when SBP is in the grade 1 range (140–159 mmHg), provided that treatment is well tolerated. <sup>212</sup>	I	A
Antihypertensive treatment may also be considered in frail older patients if tolerated. <sup>215</sup>	IIb	B
It is recommended to initiate an antihypertensive treatment with a two-drug combination, preferably in an SPC. Exceptions are frail older patients and those at low risk and with grade 1 hypertension (particularly if SBP is <150 mmHg). <sup>342,346,351</sup>	I	B

<p>In older patients (aged <math>\geq 65</math> years) receiving BP-lowering drugs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>It is recommended that SBP should be targeted to a BP range of 130–139 mmHg.<sup>2,235,244</sup></li> <li>Close monitoring of adverse effects is recommended.</li> <li>These BP targets are recommended for patients at any level of CV risk and in patients with and without established CVD.<sup>2,8</sup></li> </ul>	I	A
	I	C
	I	A

## Méně konzervativní léčba TK u starších a velmi starých pacientů

- Nižší prahové hodnoty TK a léčebné cíle pro starší pacienty s důrazem na zohlednění biologického spíše než chronologického věku (tj. důležitost křehkosti, nezávislosti a snášenlivosti léčby)
- Doporučení, že léčba by nikdy neměla být odepřena nebo ukončena na základě věku, pokud je léčba tolerována

# Farmakoterapie HT u geriatrických pacientů

- Léčba většinou dobře tolerována
- Komorbidita, jako je RI, aterosklerotické vaskulární onemocnění mohou být zhoršeny AH léky
- Interakce s jinými léky
- RCT nezahrnovaly velmi křehké pacienty, závislé pacienty a pacienty s posturální hypotenzí
- Rozhodnutí o léčbě hypertenze musí brát v úvahu klinický stav pacienta, souběžnou léčbu a křehkost
- Lepší adherence k antihypertenzní léčbě spojena se sníženým rizikem KV příhod a úmrtnosti, i když věk > 85 let ( průměr 90 let)

Table 1. Recommendations in the elderly (≥ 65 years) and old (≥ 80 years).

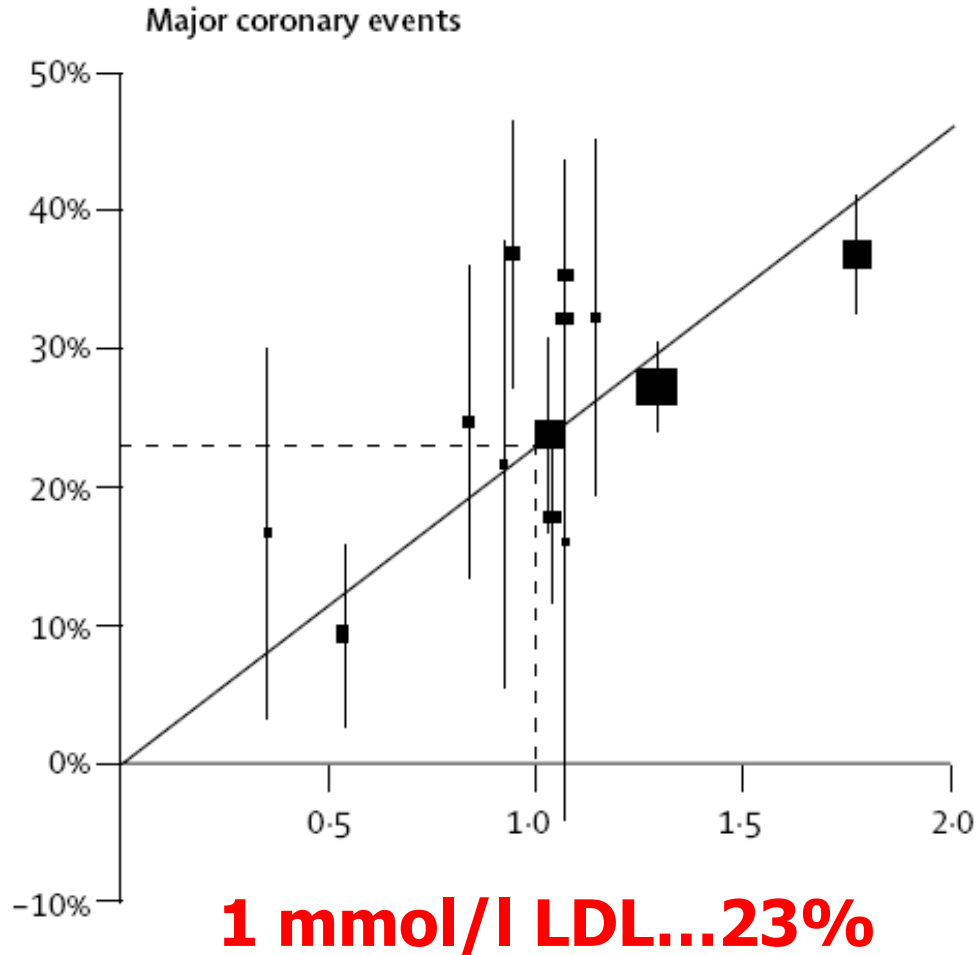
	Class	Level
In elderly hypertensives with SBP ≥160 mmHg there is solid evidence to recommend reducing SBP to between 140 mmHg and 150 mmHg	I	A
In fit elderly patients less than 80 years old, treatment may be considered at SBP ≥140 mmHg with a target SBP <140 mmHg if treatment is well tolerated	IIb	C
In fit individuals older than 80 years with an initial SBP ≥160 mmHg, it is recommended to reduce SBP to between 150 mmHg and 140 mmHg	I	B
In frail elderly patients, it is recommended to base treatment decisions on comorbidity and carefully monitor the effects of treatment	I	C
Continuation of well-tolerated antihypertensive treatment should be considered when a treated individual becomes octogenarian	IIa	C
All hypertensive agents are recommended and can be used in the elderly, although diuretics and calcium antagonists may be preferred in isolated systolic hypertension	I	A

Age group	Office SBP treatment target ranges (mmHg)					Office DBP treatment target range (mmHg)
	Hypertension	+ Diabetes	+ CKD	+ CAD	+ Stroke <sup>3</sup> /TIA	
18 - 65 years	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to <140 to 130 if tolerated	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	70–79
65 - 79 years <sup>b</sup>	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	70–79
≥80 years <sup>b</sup>	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	70–79
Office DBP treatment target range (mmHg)	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79	

# 2013 vs 2018 ESC/ESH Guidelines

Changes in recommendations	
2013	2018
<b>Diagnosis</b>	<b>Diagnosis</b>
<b>Treatment thresholds</b> <b>Older patients</b> Antihypertensive drug treatment may be considered in the elderly (at least when younger than 80 years) when SBP is in the 140–159 mmHg range, provided that antihypertensive treatment is well tolerated.	<b>Treatment thresholds</b> <b>Older patients</b> BP-lowering drug treatment and lifestyle intervention is recommended in fit older patients (>65 years but not >80 years) when SBP is in the grade 1 range (140–159 mmHg), provided that treatment is well tolerated.
<b>BP treatment targets in older patients (65–80 years)</b>	<b>BP treatment targets in older patients (65–80 years)</b>
An SBP target of between 140–150 mmHg is recommended for older patients (65–80 years).	In older patients ( $\geq 65$ years), it is recommended that SBP should be targeted to a BP range of 130–139 mmHg.
<b>BP treatment targets in patients aged over 80 years</b>	<b>BP treatment targets in patients aged over 80 years</b>
An SBP target between 140–150 mmHg should be considered in people older than 80 years, with an initial SBP $\geq 160$ mmHg, provided that they are in good physical and mental condition.	An SBP target range of 130–139 mmHg is recommended for people older than 80 years, if tolerated.
<b>Initiation of drug treatment</b>	<b>Initiation of drug treatment</b>
Initiation of antihypertensive therapy with a two-drug combination may be considered in patients with markedly high baseline BP or at high CV risk.	It is recommended to initiate an antihypertensive treatment with a two-drug combination, preferably in a SPC. The exceptions are frail older patients and those at low risk and with grade 1 hypertension (particularly if SBP is <150 mmHg).

# Léky snižující hladinu lipidů u starších osob

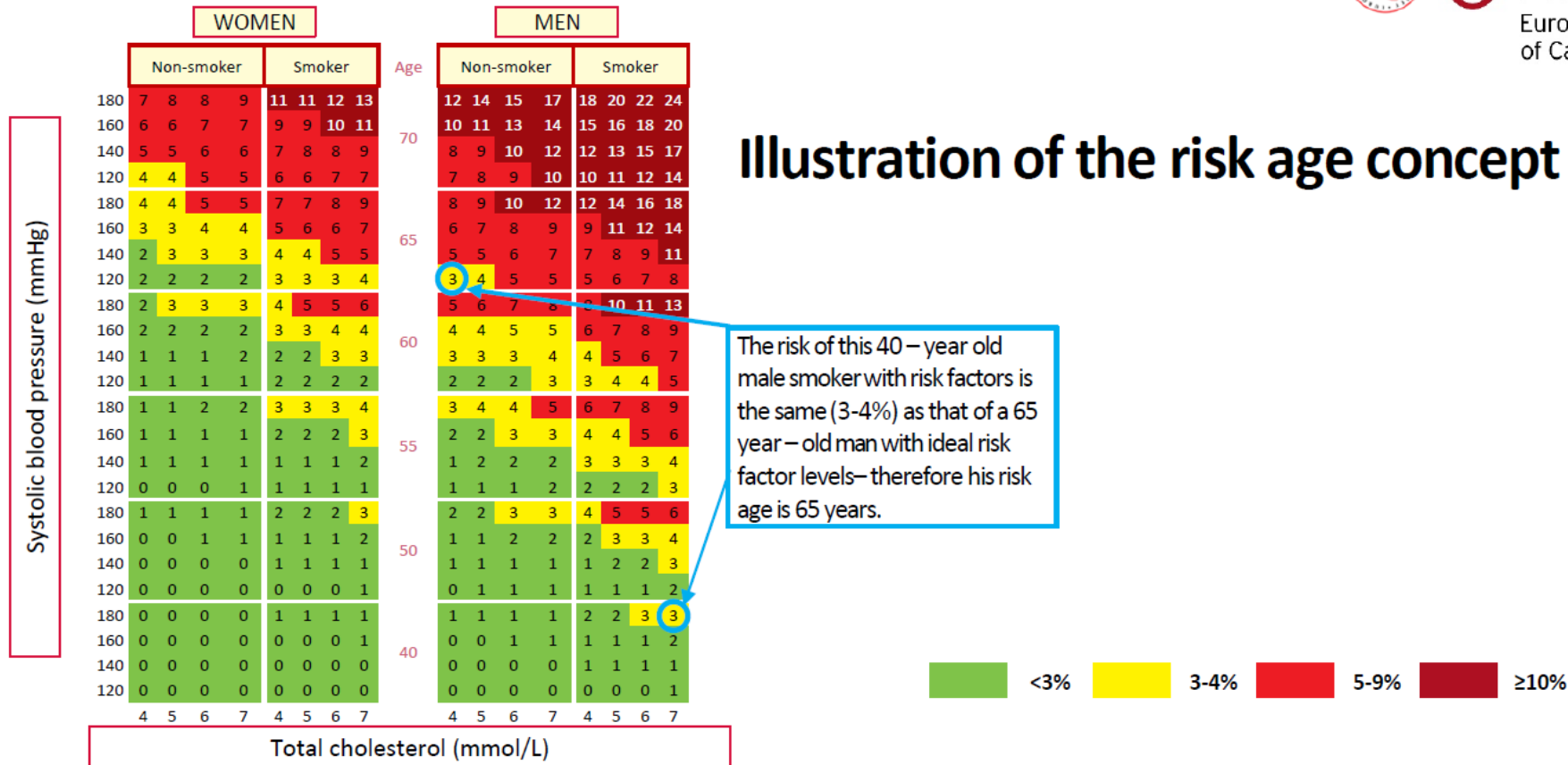


Groups	Events (%)		RR (CI)	Heterogeneity/ trend test
	Treatment (45 002)	Control (45 054)		
<b>Age &lt; 65: Absolute risk reduction 2.4%, NNT 40</b>				
Age (years):				
≤65	1671 (6.1%)	2344 (8.5%)	0.74 (0.69-0.79)	$\chi^2=6.6; p=0.01$
>65	1666 (9.5%)	2076 (11.9%)	0.81 (0.76-0.88)	
<b>Age &gt; 65: Absolute risk reduction 2.4%, NNT 40</b>				
Treated hypertension:				
Yes	2038 (8.2%)	2596 (10.4%)	0.79 (0.74-0.84)	$\chi^2=1.6; p=0.2$
No	1299 (6.4%)	1824 (9.1%)	0.75 (0.70-0.81)	

- 80% jedinců, kteří zemřou na KVO, je starších 65 let
- Podíl pacientů s IM > 85 let se několikanásobně zvýšil
- Vyšší TC je spojen se zvýšenou mortalitou na ICHS v každém věku



**10-year risk of fatal CVD**  
Low-risk regions of Europe (age interactions included)



# Léky snižující hladinu lipidů u starších osob

- Použití statinů (zejména v PP) klesá s rostoucím věkem - **preskripce** + compliance
- **Nejistota ohledně účinku** - relativně malý počet lidí > 75 let ve studiích se statiny
- 186 854 účastníků ve 28 studiích - 14 483 (8%) ve věku > 75 let
- Relativní snížení velkých cévních příhod podobné, bez ohledu na věk, u pacientů s již existujícím cévním onemocněním
- Méně přímých důkazů o přínosu u pacientů > 75 let, kteří nemají známky okluzivního vaskulárního onemocnění
- **Statins in Reducing Events in the Elderly (STAREE)**
- Bezpečnost a nežádoucí účinky statinů
- Poškození ledvin a/nebo potenciál lékových interakcí – zahájit statin v nízké dávce

# Statiny u starších 2018 AHA/ACC Guidelines

COR	LOE	Recommendations
IIb	B-R	1. In adults 75 years of age or older with an LDL-C level of 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L), initiating a moderate-intensity statin may be reasonable. <sup>S4.4.4.1-54.4.4.1-8</sup>
IIb	B-R	2. In adults 75 years of age or older, it may be reasonable to stop statin therapy when functional decline (physical or cognitive), multimorbidity, frailty, or reduced life-expectancy limits the potential benefits of statin therapy. <sup>S4.4.4.1-9</sup>
IIb	B-R	3. In adults 76 to 80 years of age with an LDL-C level of 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L), it may be reasonable to measure CAC to reclassify those with a CAC score of zero to avoid statin therapy. <sup>S4.4.4.1-10, S4.4.4.1-11</sup>
IIa	B-R	7. In patients older than 75 years of age with clinical ASCVD, it is reasonable to initiate moderate- or high-intensity statin therapy after evaluation of the potential for ASCVD risk reduction, adverse effects, and drug-drug interactions, as well as patient frailty and patient preferences. <sup>S4.1-23-S4.1-31</sup>
IIa	C-LD	8. In patients older than 75 years of age who are tolerating high-intensity statin therapy, it is reasonable to continue high-intensity statin therapy after evaluation of the potential for ASCVD risk reduction, adverse effects, and drug-drug interactions, as well as patient frailty and patient preferences. <sup>S4.1-3, S4.1-10, S4.1-23, S4.1-26, S4.1-31-S4.1-36</sup>

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	
<b>CLASS I (STRONG)</b>	Benefit >>> Risk
Suggested phrases for writing recommendations:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is recommended</li> <li>■ Is indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>■ Should be performed/administered/other</li> <li>■ Comparative-Effectiveness Phrases†:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>○ Treatment A should be chosen over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	
<b>CLASS IIa (MODERATE)</b>	Benefit >> Risk
Suggested phrases for writing recommendations:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is reasonable</li> <li>■ Can be useful/effective/beneficial</li> <li>■ Comparative-Effectiveness Phrases†:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	
<b>CLASS IIb (WEAK)</b>	Benefit ≥ Risk
Suggested phrases for writing recommendations:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ May/might be reasonable</li> <li>■ May/might be considered</li> <li>■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established</li> </ul>	

LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡	
<b>LEVEL A</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT</li> <li>■ Meta-analyses of high-quality RCTs</li> <li>■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies</li> </ul>	
<b>LEVEL B-R</b>	(Randomized)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs</li> <li>■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs</li> </ul>	
<b>LEVEL B-NR</b>	(Nonrandomized)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies</li> <li>■ Meta-analyses of such studies</li> </ul>	
<b>LEVEL C-LD</b>	(Limited Data)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution</li> <li>■ Meta-analyses of such studies</li> <li>■ Physiological or mechanistic studies in human subjects</li> </ul>	
<b>LEVEL C-EO</b>	(Expert Opinion)
Consensus of expert opinion based on clinical experience	

# Statiny u starších 2018 AHA/ACC Guidelines

RCTs + metaanalýzy podporují primární prevenci statiny u starších do 79 let

≥80 let - důkazy řídké

U některých starších pacientů mohou souhrnná rizika spojená se statiny převyšovat jejich pravděpodobný přínos

Omezená délka života může zkrátit minimální dobu pro pravděpodobný přínos statinů

Rozhodnutí nezahájit léčbu statiny nebo ji dokonce přerušit je rozumné u starších dospělých, pokud souhrnná rizika převažují nad potenciálem významného přínosu

Individuální rozhodnutí s pravidelným přehodnocováním v průběhu času

# Statiny u starších 2019 ESC/EAS Guidelines

## Recommendations for the treatment of dyslipidaemias in older people (aged >65 years)



Recommendations	Class	Level
Treatment with statins is recommended for older people with ASCVD in the same way as for younger patients.	I	A
Treatment with statins is recommended for primary prevention, according to level of risk, in older people aged $\leq 75$ .	I	A
Initiation of statin treatment for primary prevention in older people aged $> 75$ may be considered, if at high risk or above.	IIb	B
It is recommended that the statin is started at a low dose if there is significant renal impairment and/or the potential for drug interactions, and then titrated upwards to achieve LDL-C treatment goals.	I	C

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 -doi: 10.1093/eurheartj/ehz455)

# Statiny u starších 2019 ESC/EAS Guidelines

## Recommendations for the management of dyslipidaemias in patients with severe mental illness



Recommendations	Class	Level
It is recommended that SMI is used as a modifier for estimating total ASCVD risk.	I	C
It is recommended that the same guidelines for the management of total ASCVD risk are used in patients with SMI as are used in patients without such disease.	I	C
It is recommended that in patients with SMI intensified attention is paid to adherence to lifestyle changes and to compliance with drug treatment.	I	C

©ESC

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 -doi: 10.1093/eurheartj/ehz455)

# Statiny u starších 2019 ESC/EAS Guidelines

## New recommendations

### Treatment of dyslipidaemias in older people

Treatment with statins is recommended for primary prevention, according to the level of risk, in older people aged  $\leq 75$ .

### Treatment of dyslipidaemias in older people

Initiation of statin treatment for primary prevention in older people aged  $>75$  may be considered, if at high risk or above.

## Changes in recommendations

### Upgrades

2016

### Treatment of dyslipidaemias in older adults

Since older people often have comorbidities and have altered pharmacokinetics, lipid-lowering medication should be started at a lower dose and then titrated with caution to achieve target lipid levels that are the same as in younger people.

### Lipid-lowering therapy in patients with ACS

If the LDL-C target is not reached with the highest tolerated statin dose and/or ezetimibe, PCSK9 inhibitors may be considered on top of lipid-lowering therapy; or alone or in combination with ezetimibe in statin-intolerant patients or in whom a statin is contraindicated.

2019

### Treatment of dyslipidaemias in older people

It is recommended that the statin is started at a low dose if there is significant renal impairment and/or the potential for drug interactions, and then titrated upwards to achieve LDL-C treatment goals.

### Lipid-lowering therapy in patients with ACS

If the LDL-C goal is not achieved after 4-6 weeks despite maximal tolerated statin therapy and ezetimibe, addition of a PCSK9 inhibitor is recommended.

## Recommendation grading

Class I

Class IIa

Class IIb

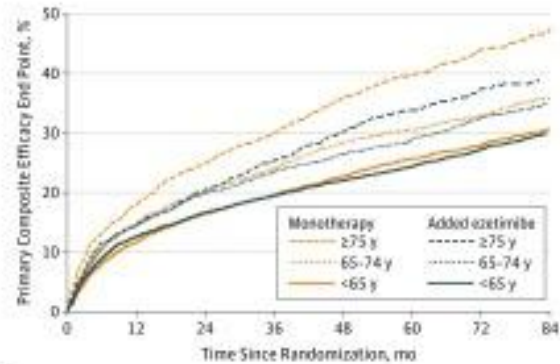
Class III

MUNI  
MED

FAKULTNÍ  
NEMOCNICE  
BRNO

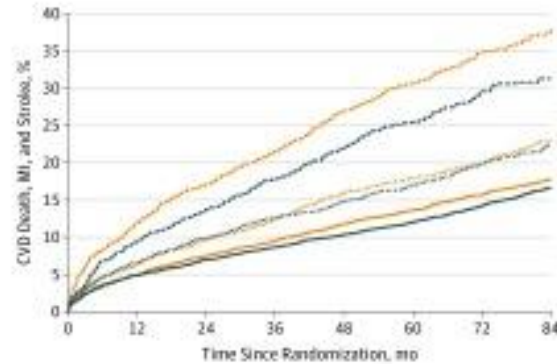
# Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older

**A** Primary composite efficacy end point



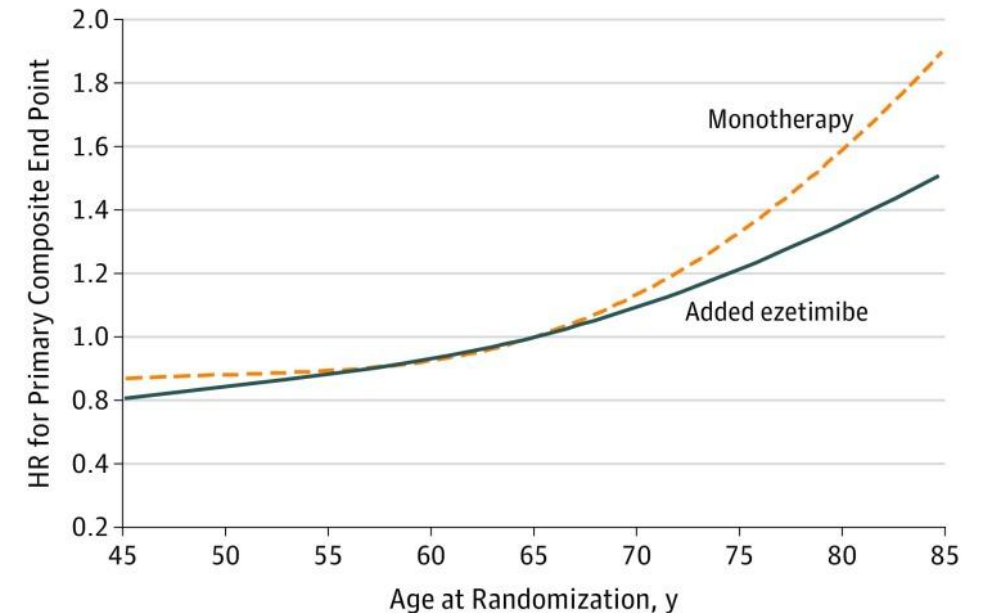
No. at risk		0	12	24	36	48	60	72	84
<b>Monotherapy</b>									
≥75 y	1428	1084	946	852	730	511	349	190	
65-74 y	2520	2043	1864	1725	1550	1093	851	487	
<65 y	5129	4328	3989	3750	3458	2602	2084	1189	
<b>Added ezetimibe</b>									
≥75 y	1370	1078	964	873	774	527	389	225	
65-74 y	2653	2130	1954	1818	1653	1164	860	500	
<65 y	5044	4163	3883	3684	3421	2593	2052	1181	

**B** CVD death, MI, and stroke



No. at risk		0	12	24	36	48	60	72	84
<b>Monotherapy</b>									
≥75 y	1428	1165	1048	959	838	592	404	224	
65-74 y	2520	2240	2105	1967	1820	1305	1029	582	
<65 y	5129	4654	4418	4220	3950	3016	2429	1408	
<b>Added ezetimibe</b>									
≥75 y	1370	1142	1046	961	869	596	435	245	
65-74 y	2653	2324	2193	2080	1914	1363	1036	603	
<65 y	5044	4530	4353	4182	3941	3030	2442	1417	

**A** Association between continuous age and outcome by assigned treatment





# Antitrombotická teraie u starších dospělých

Odborné stanovisko | Expert consensus statement

**Akutní, periprocedurální a dlouhodobá antitrombotická terapie u starších dospělých.**

**Aktualizace Pracovní skupinou ESC pro trombózu z roku 2022. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností**

(Acute, periprocedural and longterm antithrombotic therapy in older adults: 2022 Update by the ESC Working Group on Thrombosis. Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

**Miloš Tábořský<sup>a</sup>, Zuzana Mořovská<sup>b</sup>, Petr Ošťádal<sup>c</sup>**

<sup>a</sup> I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

<sup>b</sup> Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

<sup>c</sup> Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

---

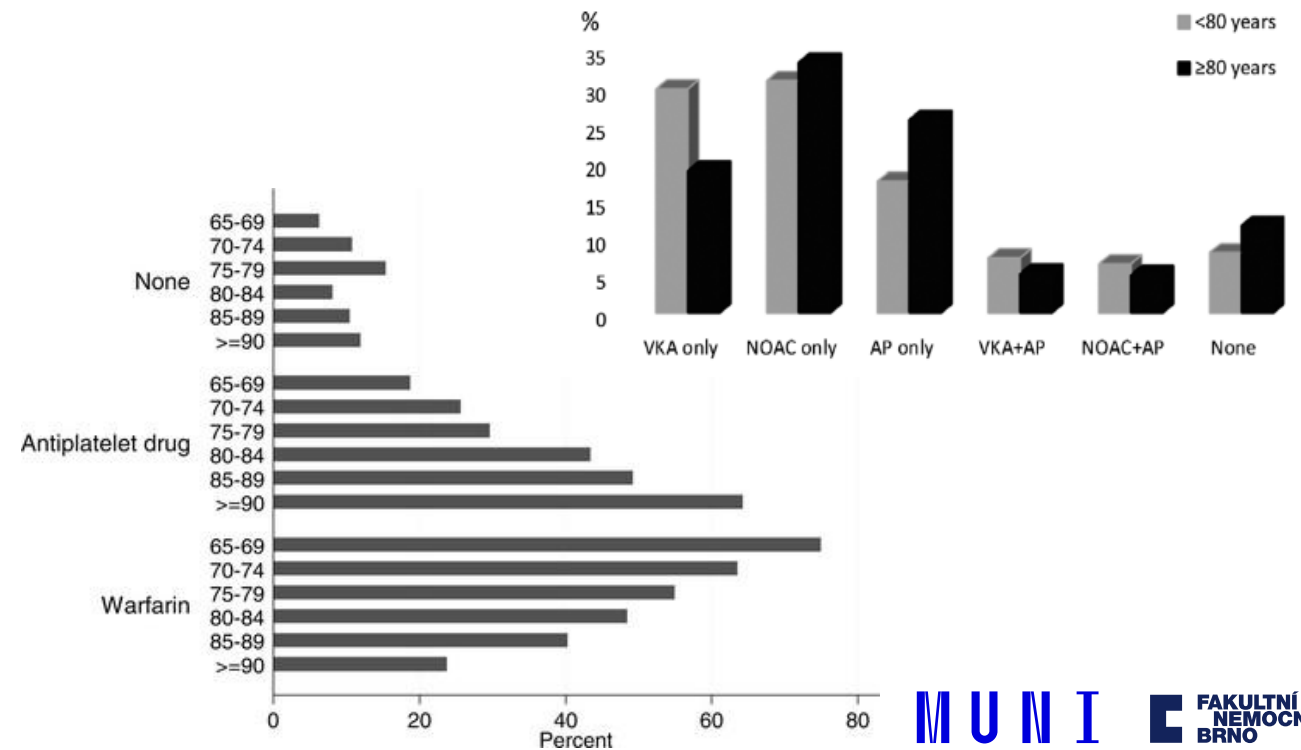
**Autoři originálního textu European Society of Cardiology (ESC):<sup>1</sup>  
F. Andreotti, T. Geisler, J. P. Collet et al.**

# Antikoagulační léčba u starších osob

- Prevalence FS se progresivně zvyšuje s věkem a věk je nezávislým rizikovým faktorem pro nepříznivé výsledky u FS
- U starších osob méně pravděpodobné, že budou dostávat OAC, navzdory dostatečným důkazům podporujícím užívání OAC - nezávislý prediktor pro nepodání OAC u indikovaných pacientů především věk, přítomnost kognitivního deficitu a historie pádů

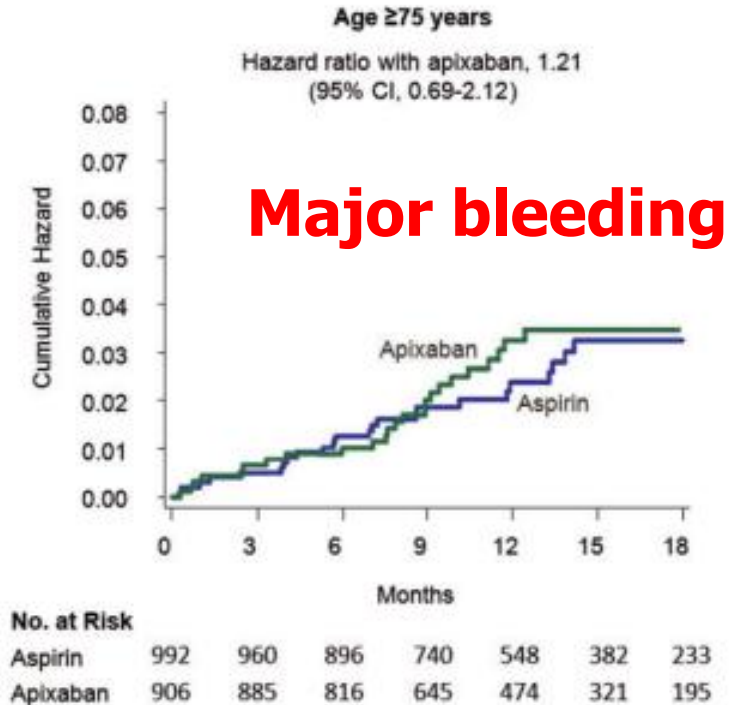
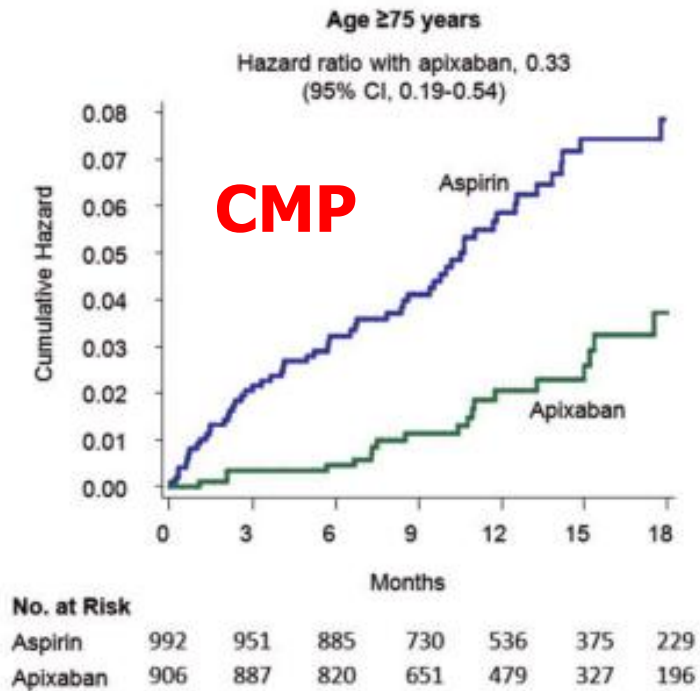
**TABLE 2. Independent Predictors of Not Receiving Warfarin Among Hospitalized Patients With AF**

Variable	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value
Age, per decade	1.49 (1.08–2.06)	0.015
Female	1.56 (0.98–2.47)	0.059
Cognitive impairment	6.35 (2.74–14.74)	<0.001
History of falling	5.61 (2.50–12.57)	<0.001
History of hemorrhage	3.22 (1.87–5.56)	<0.001
History of ischemic stroke	1.19 (0.59–2.40)	0.63
Advanced malignancy	4.57 (1.82–11.46)	0.001
Renal dysfunction	1.45 (0.86–2.45)	0.16



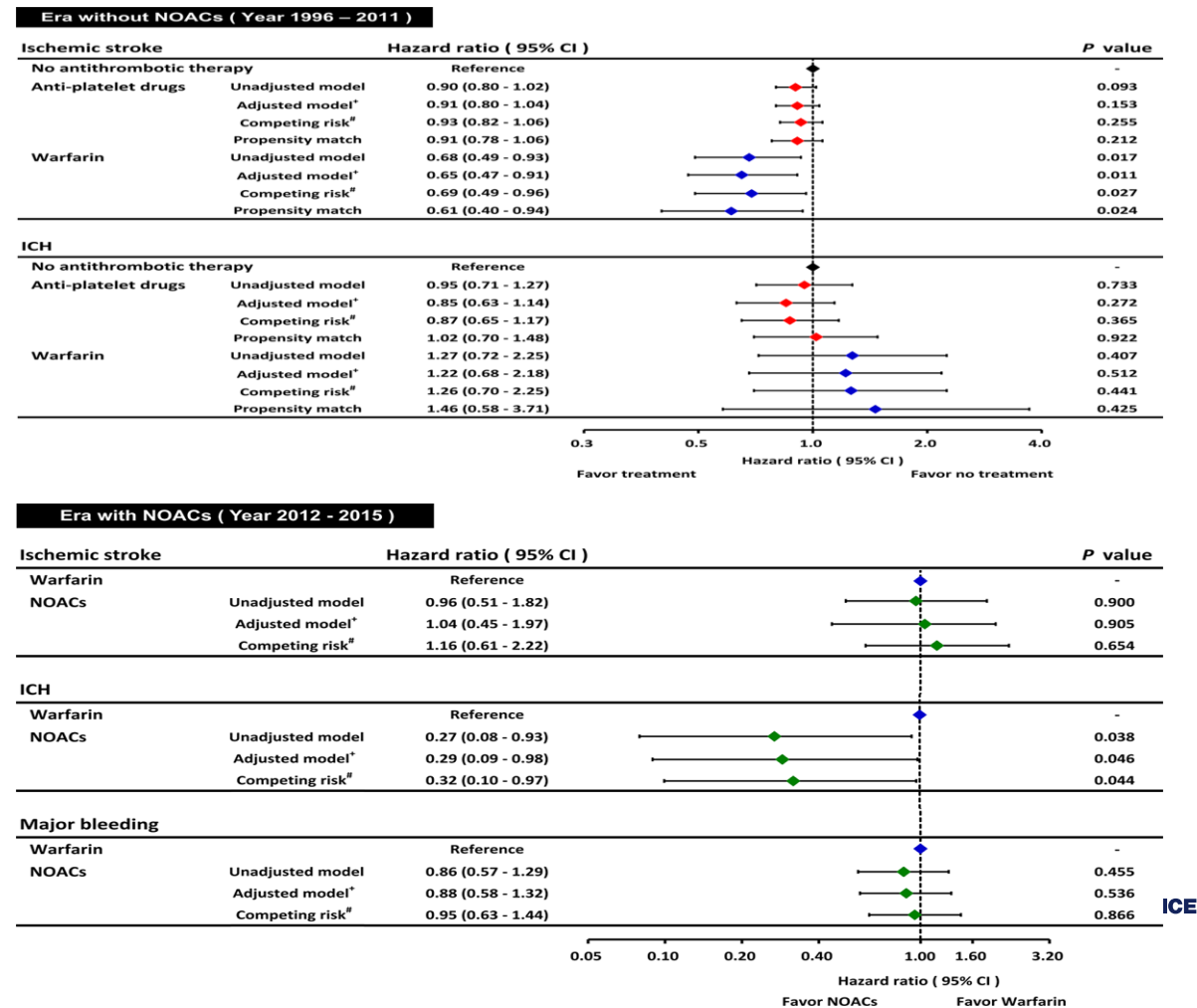
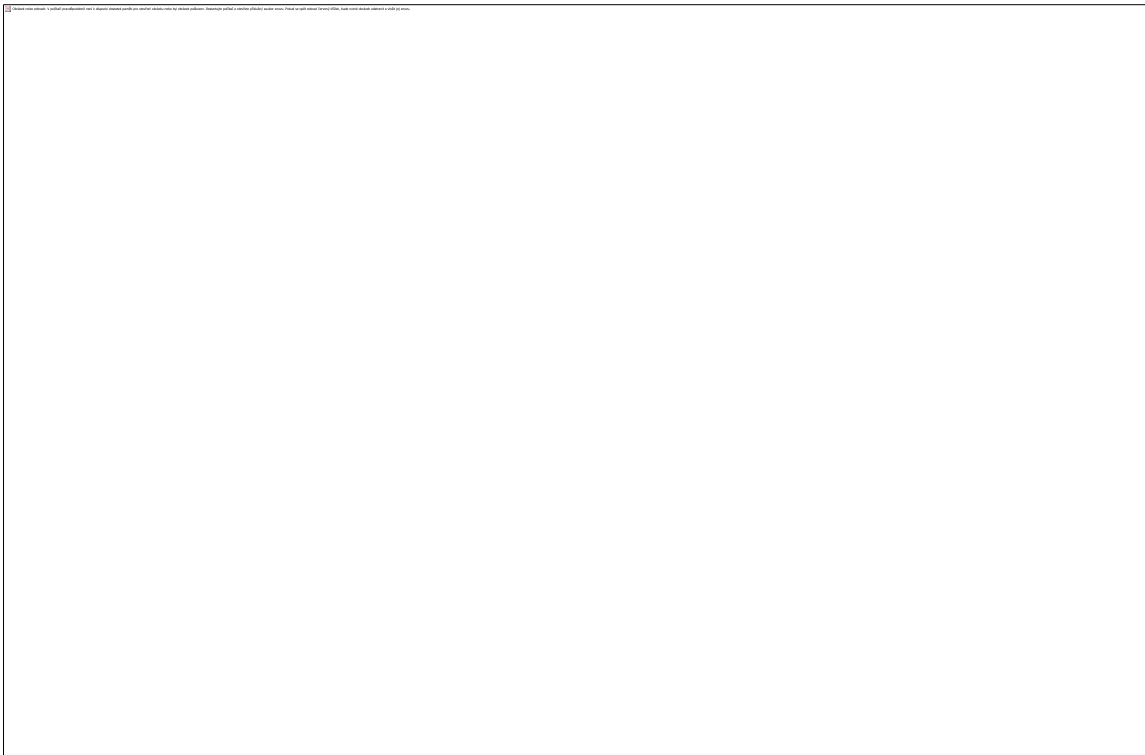
# Antikoagulační léčba u starších osob

- Protidestičkové léky nejsou ani účinnější, ani bezpečnější, naopak potenciálně škodlivé



# Antikoagulační léčba u starších osob

- Křehkost, komorbidity a zvýšené riziko pádů nepřeváží přínosy OAC vzhledem k malému absolutnímu riziku krvácení u starších pacientů - RCTs, metaanalýzy a velké registry



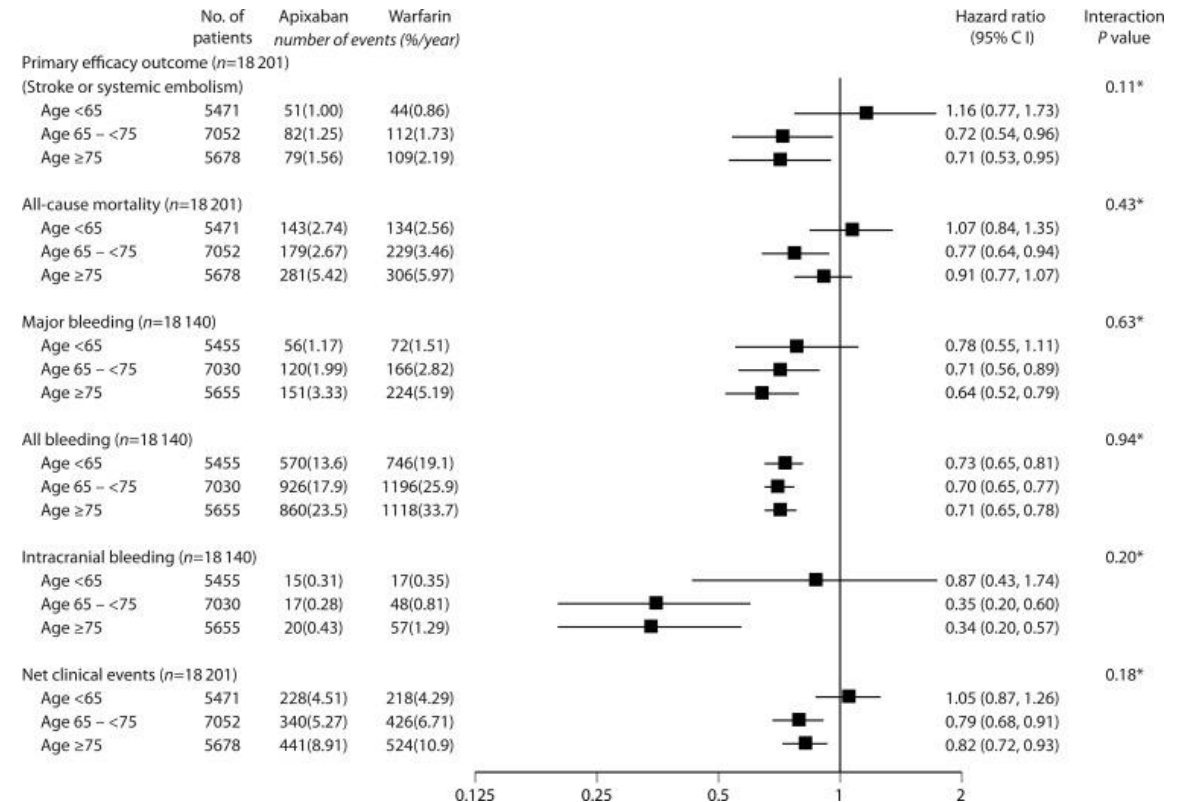
# Antikoagulační léčba u starších osob

- NOAC mají lepší celkový profil rizika a přínosu ve srovnání s warfarinem

Mean age and percentage of participants ≥ 75 years old in pivotal studies of NOACs.

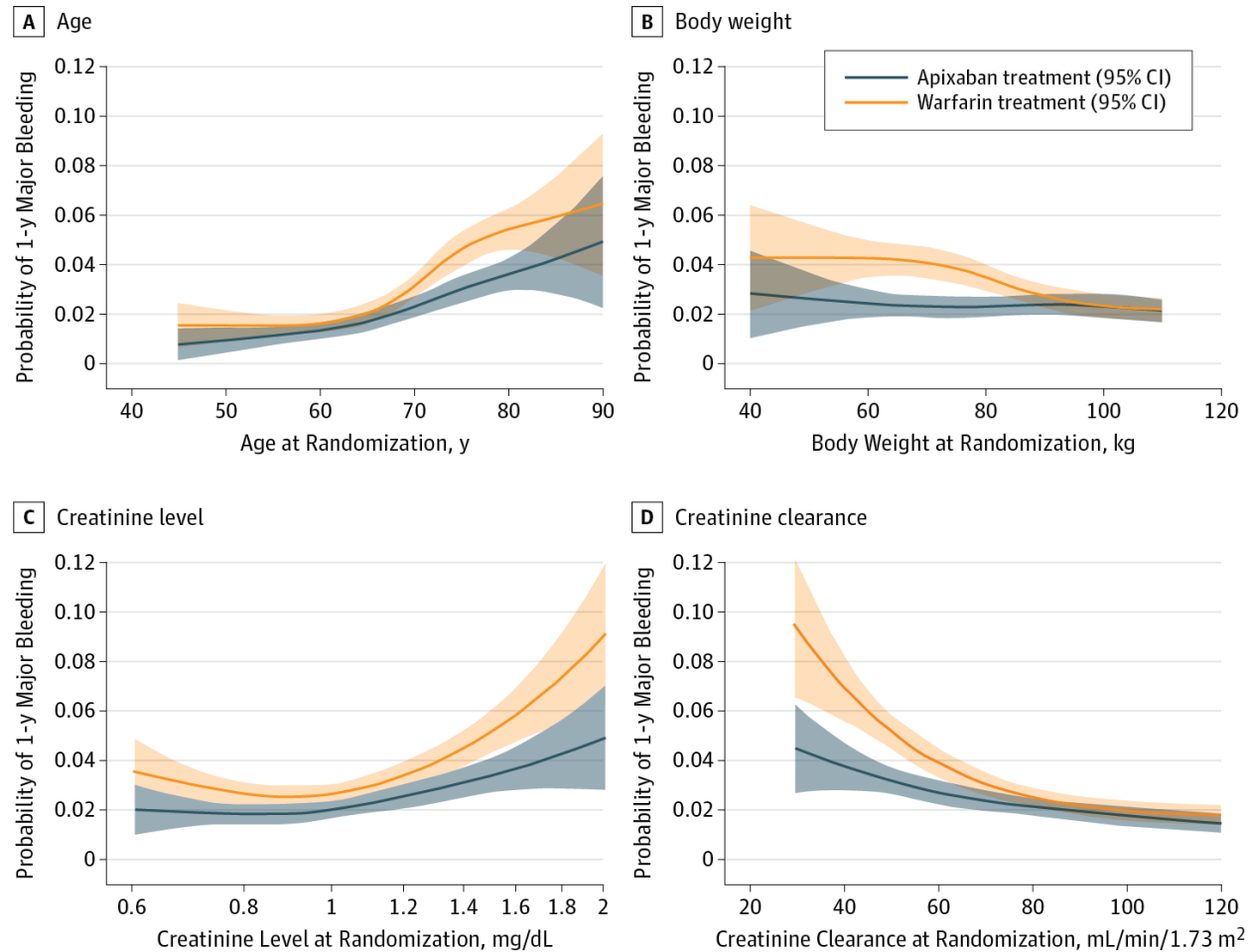
	RE-LY <sup>[18]</sup>			ROCKET-AF <sup>[19]</sup>		ARISTOTLE <sup>[20]</sup>		ENGAGE AF-TIMI 48 <sup>[21]</sup>		
	Dabigatran			Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban		
	D150 mg (n = 6076)	D110 mg (n = 6015)	W (n = 6022)	R (n = 7131)	W (n = 7133)	A (n = 9120)	W (n = 9081)	E60 mg (n = 7035)	E30 mg (n = 7034)	W (n = 7036)
Age (years)	71.5 ± 8.8	71.4 ± 8.6	71.6 ± 8.6	73 (65– 78)	73 (65– 78)	70 (63– 76)	70 (63– 76)	72 (64– 68)	72 (64– 78)	72 (64– 78)
≥75 yrs	40%	38%	39%	43%	43%	31%	31%	41%	40%	40%

A: apixaban; D: dabigatran; E: edoxaban; NOACs: new oral anticoagulants; R: rivaroxaban; W: warfarin.



# Antikoagulační léčba u starších osob

- Předepsání snížené dávky OAC je méně účinné v prevenci nepříznivých výsledků FS



# Antikoagulační léčba u starších osob

- Přetrvávání léčby NOAC je vyšší než u VKA - lepší farmakokinetický profil + bezpečnost a účinnost, zejména u zranitelných pacientů
- Nedostatečné zastoupení rizikových skupin ( $\geq 90$  let, kognitivní porucha/demence, nedávné krvácení nebo předchozí ICH, terminální selhání ledvin, porucha jater) - vysoké riziko iCMP a úmrtí - mnozí by z OAC profitovali

# Antikoagulační léčba u starších osob

Perorální antikoagulace u starších dospělých s FS	Pokročilý věk nesmí být důvodem pro nedostatečné používání VKA nebo NOAC. U pacientů bez těžké CKD, mechanických chlopní nebo mitrální stenózy je obecně druhou volbou léčby po NOAC podávání VKA.
	Dabigatran je vhodnější než VKA (pokud není kontraindikován). U pacientů ve věku $\geq 80$ let je dávkování schválené agenturou EMA 110 mg dvakrát denně.
	Inhibitory FXa mají u starších pacientů s FS příznivý profil účinnosti a bezpečnosti, a dává se jim tak přednost před VKA (pokud nejsou inhibitory FXa kontraindikovány).

<i>Apixaban</i> 5 mg 2x denně	FS	Nepodávat při CrCl < 15 ml/min. 2,5 mg 2x denně při $\geq 2$ : věk $\geq 80$ let hmotnost $\leq 60$ kg sérová koncentrace Cr =133 $\mu$ mol/l nebo CrCl 15–29 ml/min jako jediném kritériu	Monitorovat renální funkce
<i>Dabigatran</i> 150 nebo 110 mg 2x denně	FS	Nepodávat při CrCl < 30 ml/min. 110 mg 2x denně pro věk $\geq 80$ let. Zvážit 110 mg 2x denně pro věk 75–79 let	Monitorovat renální funkce
<i>Edoxaban</i> 60 mg 1x denně	FS	Nepodávat při CrCl < 15 ml/min. 30 mg od při CrCl 15–50 ml/min, hmotností < 60 kg nebo sou- běžném podávání cyklosporinu, dronedaronu, erythromycinu nebo ketoconazolu	Monitorovat renální funkce
<i>Rivaroxaban</i> 20 mg 1x denně	FS	Nepodávat při CrCl < 15 ml/min. 15 mg od při CrCl 15–49 ml/min	Monitorovat renální funkce
<i>Rivaroxaban</i> 2,5 mg 2x denně s kyselinou acetylsalicylovou 100 mg 1x denně	Pacienti s ICHS a/nebo ICHDK <sup>b</sup>	Nepodávat při CrCl < 15 ml/min	Důkladně posoudit riziko ischemie vs. krvácení
<i>Nepřímě působící antikoagulancia (antagonisté vitaminu K)</i>	FS, mechanická srdeční chlopeč	S přibývajícím věkem jsou pro dosažení cílové hodnoty INR nutné nižší dávky	Častější monitorování INR s přibývajícím věkem



# Farmakoterapie SS u geriatrických pacientů

**Malé zastoupení starších pacientů v klinických studiích (HF<sub>r</sub>EF) s ACEI a BB**

Střední věk ve studiích s ACEI 60 let

Třetina s BB byla „starší“ (59-71 let)

**SENIORS** ( $\geq 70$  let) - střední věk zařazených 75 let, muži 63% a LVEF  $\leq 35\%$  (64,5 %)

HF<sub>p</sub>EF - vyšší střední věk s vyšším podílem žen a vyšší LVEF

**Snížení primárního cílového parametru mortality ze všech příčin nebo přijetí do nemocnice z KV příčin [HR 0,86, 95% CI 0,74-0,99; p=0,039]**

**Snížení mortality nevýznamné (HR 0,88, 95% CI 0,71-1,08; P=0,21)**

**Menší přínos betablokátorů u pac. s HF<sub>p</sub>EF + riziko úmrtí na jiné komorbidity**

# Farmakoterapie SS u geriatrických pacientů

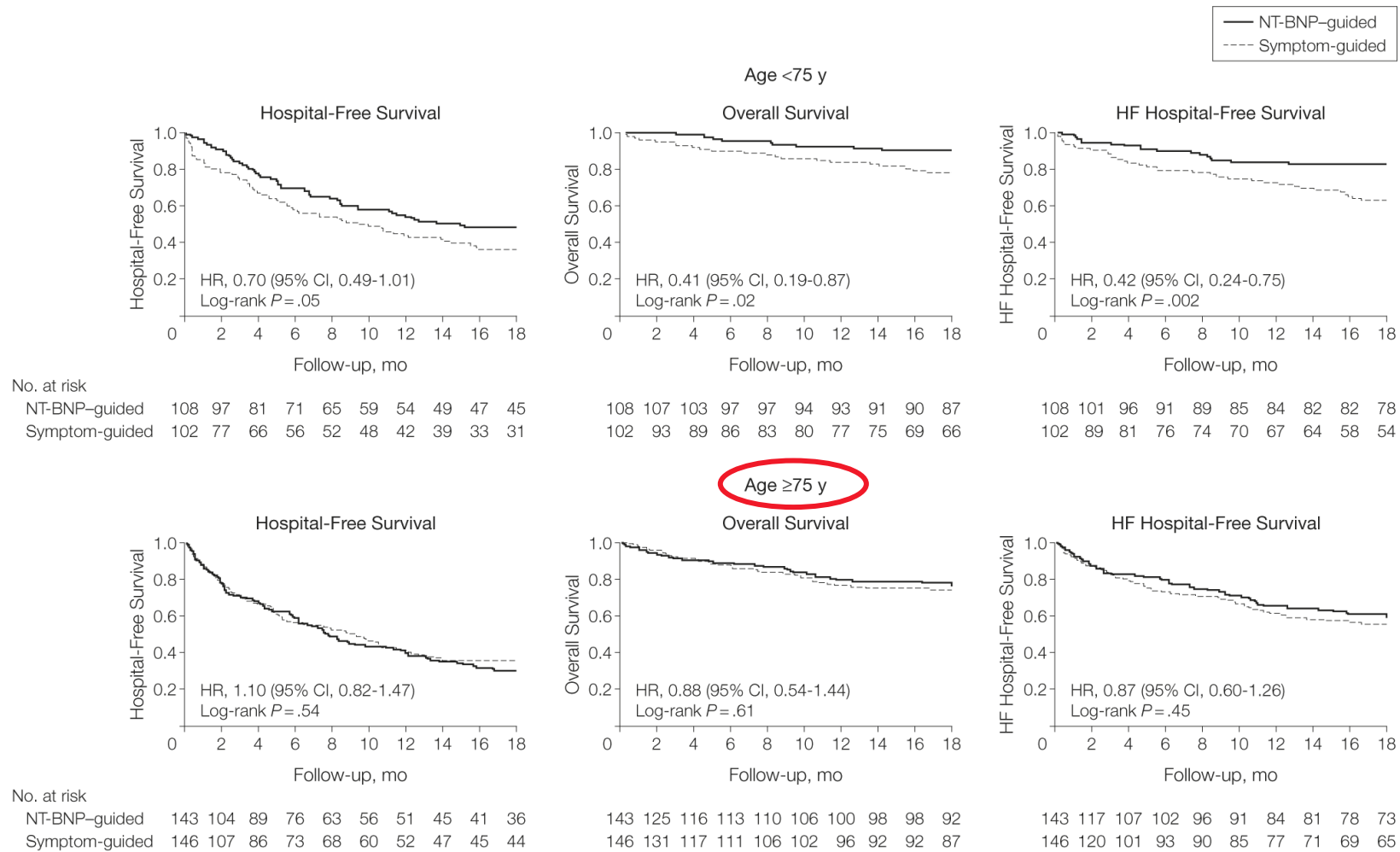
Žádná z velkých RCT provedených u HFpEF nedosáhla svých primárních cílových parametrů - PEP-CHF (perindopril), CHARM-Preserved (candesartan), I-PRESERVE (irbesartan), TOPCAT (spironolakton), DIG-Preserved (digoxin) a PARAGON-HF (sakubitril/valsartan)

Počet hospitalizací pro SS snížen candesartanem a spironolaktonem a trend ke snížení u sakubitrilu/valsartanu

**SENIORS** (nebivolol) významné snížení kombinovaného primárního cílového ukazatele úmrtnosti ze všech příčin nebo KV hospitalizace  
(**pouze 15% pac. s LVEF >50%**)

**Studie zaměřené na dráhu NO-cGMP také selhaly** ve zlepšení zátěžové kapacity nebo QOL u HFpEF (NEAT-HFpEF, INDIE-HFpEF, VITALITY-HFpEF a CAPACITY-HFpEF (praliciguat))

# BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial



The differences between treatment groups were observed only in younger but not older patients.

# A Pre-Specified Meta-Analysis of DELIVER and EMPEROR-Preserved

Muthiah Vaduganathan, MD MPH  
Brigham and Women's Hospital  
Harvard Medical School



<https://www.thelancet.com/>

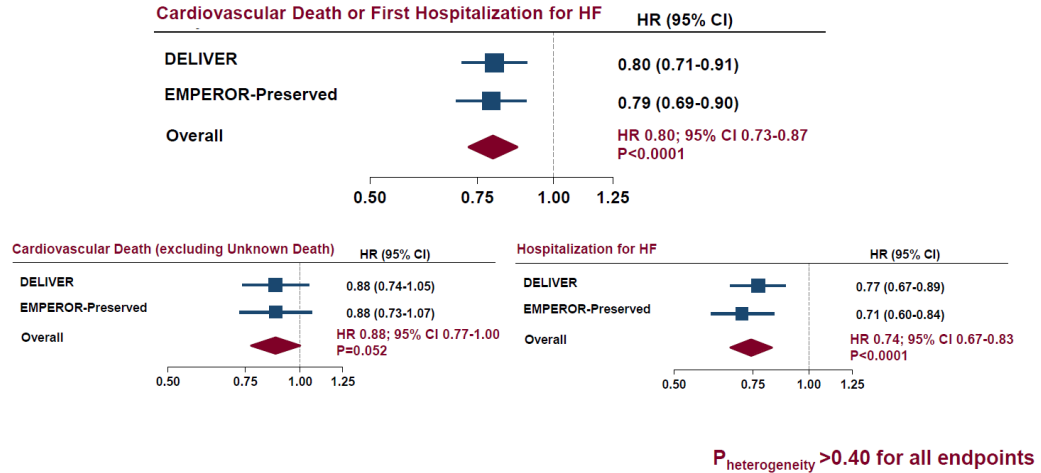
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)



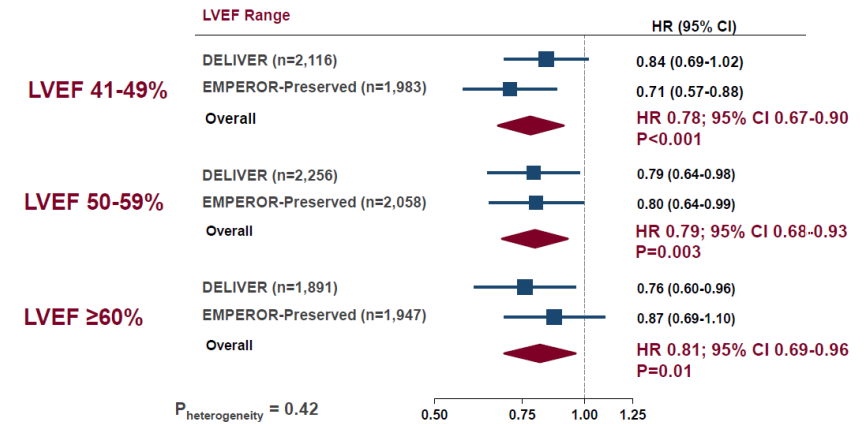
## Baseline Characteristics & Background Medical Therapy

	DELIVER (N=6,263)	EMPEROR-Preserved (N=5,988)
Enrollment Period	2018-2021	2017-2020
Sites	350 sites in 20 countries	622 sites in 23 countries
Median Follow-up (years)	2.3	2.2
Complete Follow-up (%)	99%	97%
Age (years)	72 ± 10	72 ± 9
Women	44%	45%
Systolic BP (mmHg)	128 ± 15	132 ± 16
BMI, kg/m <sup>2</sup>	30 ± 6	30 ± 6
LVEF (%)	54 ± 9	54 ± 9
NYHA Class 2	75%	82%
NYHA Class 3 or 4	25%	18%
History of Atrial Fibrillation or Flutter	57%	51%
Diabetes Mellitus	45%	49%
Hospitalization for HF within Last 12mo	26%	23%
Loop Diuretics	77%	68%
ACEi/ARB/ARNI	77%	81%
β-blockers	83%	86%
MRA	43%	37%

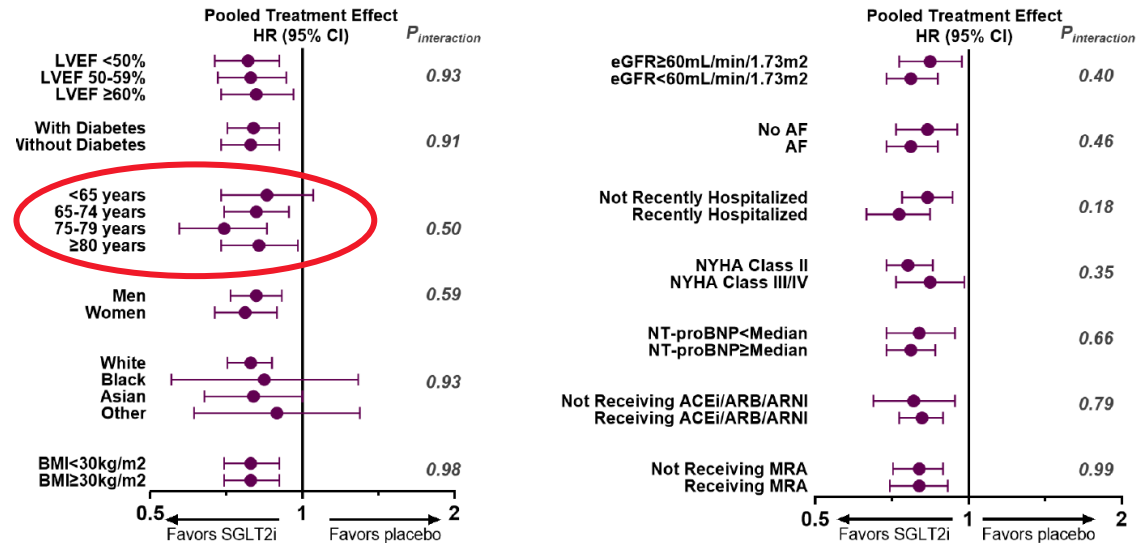
**DELIVER and EMPEROR-Preserved Meta-Analysis:**  
 ↓ 20% (13-27%) Relative Risk Reduction of Primary Endpoint with Consistent Reductions in Both Components



**DELIVER and EMPEROR-Preserved Meta-Analysis:**  
 Consistent Reductions in Primary Endpoint across LVEF Range, including among LVEF ≥60%



**DELIVER and EMPEROR-Preserved Meta-Analysis:**  
 No Significant Heterogeneity in Primary Endpoint across 13 Subgroups



# Sacubitril/Valsartan has no significant effect on cognition: PERSPECTIVE



By Leah Kosyakovsky, MD on August 26, 2022

---

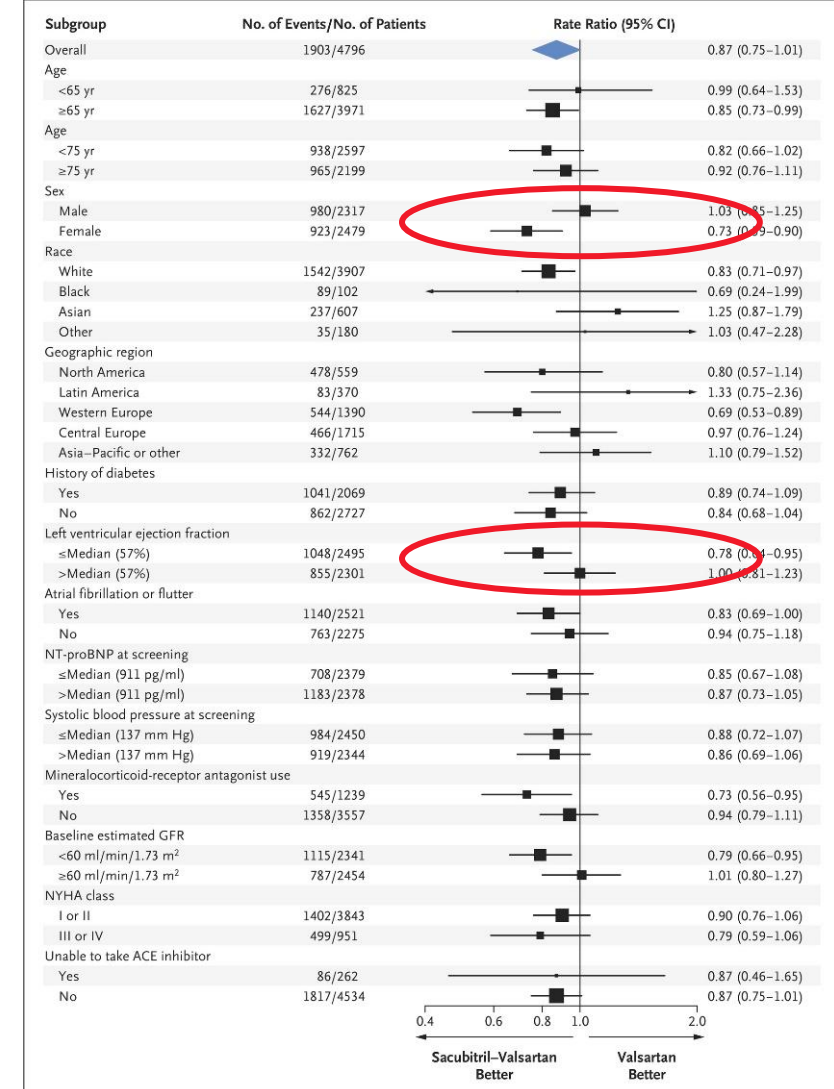
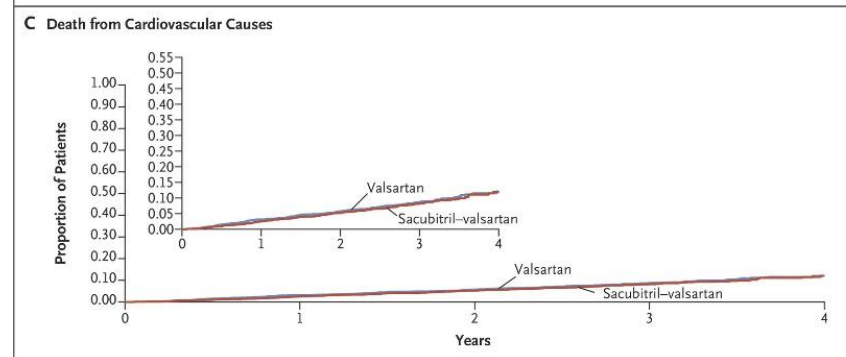
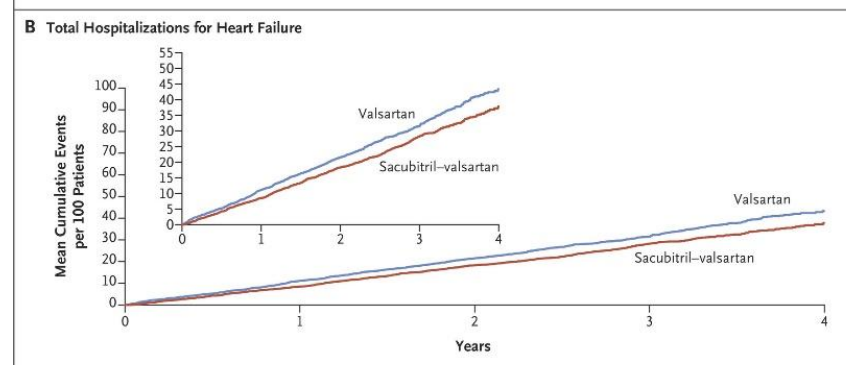
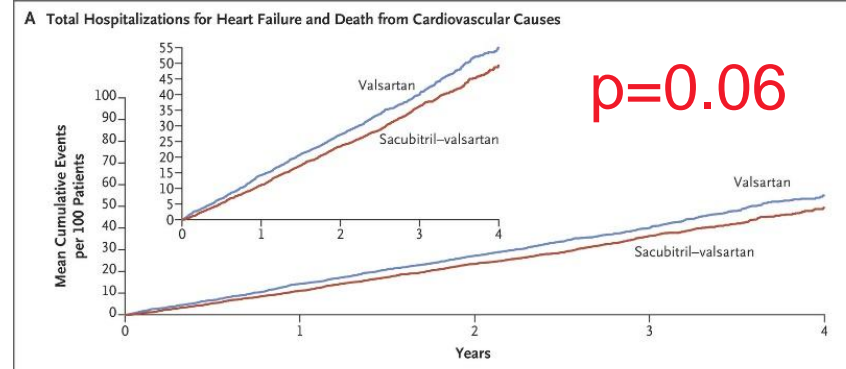
## Key Points

- There has been a theoretical concern of potential increased amyloid deposition via nepriylsin inhibition in patients using sacubitril/valsartan. In the PERSPECTIVE study, patients with HFpEF and HFmrEF were treated with either sacubitril/valsartan or valsartan. Their cognitive function (as assessed by comprehensive CogState testing) as well as brain amyloid peptide deposition by PET and MRI were determined at three years.
- Treatment with sacubitril/valsartan was not associated with any significant differences in cognitive function via CogState testing or in global amyloid deposition as determined by PET scan at three years.

# Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (45%) PARAGON-HF

**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	Sacubitril–Valsartan (N = 2407)	Valsartan (N = 2389)
Age — yr	72.7±8.3	72.8±8.5
Female sex — no. (%)	1241 (51.6)	1238 (51.8)
Race — no. (%)†		
White	1963 (81.6)	1944 (81.4)
Black	52 (2.2)	50 (2.1)
Asian	297 (12.3)	310 (13.0)
Other	95 (4.0)	85 (3.6)
Geographic region — no. (%)		
North America	288 (12.0)	271 (11.3)
Latin America	191 (7.9)	179 (7.5)
Western Europe	699 (29.0)	691 (28.9)
Central Europe	856 (35.6)	859 (36.0)
Asia–Pacific or other	373 (15.5)	389 (16.3)
Systolic blood pressure — mm Hg‡	130.5±15.6	130.6±15.3
Heart rate — beats/min‡	70.6±12.3	70.3±12.2
Body-mass index‡	30.2±4.9	30.3±5.1
Serum creatinine — mg/dl‡	1.1±0.3	1.1±0.3
Estimated GFR — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	63±19	62±19
Clinical features of heart failure		
Ischemic cause — no. (%)	899 (37.4)	824 (34.5)
Left ventricular ejection fraction — %	57.6±7.8	57.5±8.0
Median NT-proBNP (interquartile range) — pg/ml	904 (475–1596)	915 (453–1625)
NYHA functional class at randomization — no. (%)‡		
I	73 (3.0)	64 (2.7)
II	1866 (77.5)	1840 (77.0)
III	458 (19.0)	474 (19.8)
IV	8 (0.3)	11 (0.5)
Missing data	2 (0.1)	0
Medical history — no. (%)		
Hypertension	2304 (95.7)	2280 (95.4)
Diabetes	1046 (43.5)	1016 (42.5)
Atrial fibrillation or flutter	775 (32.2)	777 (32.5)
Stroke	266 (11.1)	242 (10.1)
Hospitalization for heart failure	1135 (47.2)	1171 (49.0)
Myocardial infarction	561 (23.3)	522 (21.9)
Treatment — no. (%)		
Diuretic agent at randomization	2294 (95.3)	2291 (95.9)
ACE inhibitor or ARB at screening	2074 (86.2)	2065 (86.4)
Mineralocorticoid-receptor antagonist at randomization	592 (24.6)	647 (27.1)
Beta-blocker at randomization	1922 (79.9)	1899 (79.5)



M E D



# Desatero pro preskripci u starších nemocných

1. Definovat zásadní problémy nemocného
2. Definovat léčebné cíle
3. Zvážit terapeutické alternativy včetně edukace a nefarmakologických metod
4. Zvážit rizikovost nemocného, případně zda užívá rizikový lék
5. Určit optimální dávkování “start low go slow”
6. Zvolit co nejjednodušší dávkovací schema
7. Zvážit nebezpečí kumulace u retardovaných léků
8. Připravit nemocnému tabulku s doporučenými léky a přezkoušet nemocného, zda rozumí
9. Optat se nemocného, zda užívá nějaké další léky kromě předepsaných
10. Při opakovaných návštěvách uvážit, zda je možno léčbu některým z léků ukončit

# Děkuji za pozornost

