

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Dizertační práce

2016

MUDr. Martina Ondráková

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Doktorandská dizertační práce

Prevence ischemických a krvácivých komplikací pacientů
s kardiovaskulárním onemocněním ve vztahu k vysazení a
znovu-nasazení antitrombotické léčby v perioperačním
období velké nekardiální operace

Prevention of ischemic and bleeding complications in patients with known cardiovascular disease in relation
to interruption and re-administration of antithrombotic therapy during non-cardiac surgery

MUDr. Martina Ondráková

III. Interní - kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV v Praze

Školitel: Doc. MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D.

Autor práce: MUDr. Martina Ondráková

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Preventivní medicína

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Zuzana Mořovská, PhD.

Pracoviště vedoucího práce: III. Interní-kardiologická klinika, FNKV a 3. LF UK

Předpokládaný termín obhajoby: 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem dizertační práci na téma „Prevence ischemických a krvácivých komplikací pacientů s kardiovaskulárním onemocněním ve vztahu k vysazení a znovu-nasazení antitrombotické léčby v perioperačním období velké nekardiální operace“ zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 25. 10. 2016

MUDr. Martina Ondráková

Podpis

Identifikační záznam:

Pro tvorbu identifikačního záznamu se řiďte normami ČSN ISO 690 a ČSN ISO 690-2.

ONDRÁKOVÁ, Martina. *Prevence ischemických a krvácivých komplikací pacientů s kardiovaskulárním onemocněním ve vztahu k vysazení a znovu-nasazení antitrombotické léčby v perioperačním období velké nekardiální operace* [Prevention of ischemic and bleeding complications in patients with known cardiovascular disease in relation to interruption and re-administration of antithrombotic therapy during non-cardiac surgery] Praha, 2016. Počet stran 87, počet příloh 0. Dizertační práce; Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, III. Interní-kardiologická klinika FNKV. Školitel: Doc. MUDr. Zuzana Motřovská, Ph.D.

Klíčová slova: fibrilace síní, antitrombotika, nekardiální operace, kardiovaskulární a krvácivé komplikace

Key words: atrial fibrillation, antithrombotics, non-cardiac surgery, cardiovascular and bleeding complications.

Poděkování

Na tomto místě bych ráda v první řadě poděkovala své školitelce doktorandského studia, paní Doc. Zuzaně Mořovské, Ph.D., za velkou trpělivost, inspiraci, její odborné vedení, cenné rady a v neposlední řadě za čas, který mi věnovala. Ráda bych také poděkovala profesoru Petru Widimskému, DrSc. přednostovi III. Interní kardiologické kliniky 3. LF u UK za jeho odborné vedení v klinické i vědecké oblasti. Chtěla bych rovněž poděkovat všem kolegům, kteří se podíleli na této práci, ať už sběrem dat nebo statistickou analýzou. V neposlední řadě děkuji své rodině a svým blízkým za trpělivost a velkou podporu po celou dobu mého postgraduálního studia.

Obsah

1	Hypotéza a cíle práce	3
2	Úvod, východiska	5
2.1	Studie zabývající se perioperačním vedením antitrombotické medikace.....	5
2.2	Mortalita a perioperační komplikace provázející velké nekardiální operace	9
2.3	Antitrombotická léčba	11
2.3.1	Protidestičková léčba.....	11
2.3.2	Antikoagulační terapie	17
3	Prevence perioperačních komplikací	26
3.1	Riziková stratifikace pacienta před velkou nekardiální operací – ověření operačního rizika kardiálních příhod	26
3.1.1	Stanovení operačního rizika kardiálních příhod - faktory spojené s pacientem	27
3.1.2	Stanovení operačního rizika kardiálních příhod - faktory spojené s operací	28
3.1.3	Skórovací modely sloužící ke stratifikaci rizika před nekardiální operací	28
3.2	Strategie snížení rizika perioperačních kardiálních komplikací.....	32
3.3	Pooperační riziková stratifikace	35
4	Vedení protidestičkové léčby v perioperačním období.....	36
4.1	Kyselina acetylsalicylová	36
4.2	Duální protidestičková léčba	36
4.3	Krvácení a protidestičková léčba.....	39
5	Vedení antikoagulační léčby v perioperačním období.....	40
5.1	Odhad rizika tromboembolické příhody u pacienta na antikoagulační terapii	41
5.2	Odhad rizika perioperačního velkého krvácení u pacientů užívajících antikoagulační terapii.....	43
5.3	Rozhodnutí o načasování přerušování antikoagulační medikace	44
5.4	Přemostňující „bridging“ antikoagulační terapie	45
5.5	Urgentní intervence ke zrušení antikoagulačního efektu – antidota	46
6	Původní práce.....	47
6.1	Studie PRAGUE 14 jako východisko původní práce	47
6.2	Původní práce	54
6.2.1	Východiska.....	54
6.2.2	Stratifikace rizikovosti pacientů s fibrilací síní s indikací k užívání protidestičkové terapie pro akutní koronární syndrom	54
6.3	Subanalýza studie PRAGUE 14	60
6.3.1	Východiska.....	60

6.3.2	Metodika práce	61
6.3.3	Statistická analýza	62
6.3.4	Výsledky.....	62
6.3.5	Diskuze.....	69
6.3.6	Závěr.....	72
	Shrnutí závěrů práce.....	73
	Literatura	76

Seznam použitých zkratk:

ACC/AHA	The American College of Cardiology /American Heart Association
ACE-I	inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin
ADP	adenosindifosfát
AIM	akutní infarkt myokardu
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Tromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ASPIRE	the Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism
AVERROES	Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment
BRIDGE	Maintenace of Platelet inhibition With cangrelor After discontinuation of Thienopyridines in Patients Undergoing surgery
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
CMP	cévní mozková příhoda
CURRENT OASIS	Dose Comparisons of Copidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Ischemic Events
DAPT	duální antiagregační terapie
DM	Diabetes mellitus
ESC	Evropská kardiologická společnost
FiS	Fibrilace síní
GUSTO	Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
INSPIRE	the Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism
LMWH	Nízkomolekulární heparin
NOAC	nová perorální přímá antikoagulancia
NT-proBNP	N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B
PCI	perkutánní koronární intervence
PEGASUS-TIMI 54	Prevention of cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin – Thrombolysis in Myocardial Infarction
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcomes
RE-LY	Randomised Evaluation of Long term anticoagulant therapy
ROCKET-AF	Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

STRATAGEM	Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled
TRITON-TIMI 38	Trial to Access Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel
RCRI	the Revised Cardiac Risk Index
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
UFH	Nefrakcionovaný heparin
VISION	The prediction of postoperative stroke or death in patients with preoperative atrial fibrillation undergoing non-cardiac surgery: a VISION sub-study
WARFASA	Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism - the Warfarin and Aspirin Study

1 Hypotéza a cíle práce

Pacienti s kardiovaskulárními chorobami (kardiaci) představují vysoce rizikovou populaci pacientů podstupujících velké nesrdeční (nekardiální) operace. Úspěchy zejména intervenční kardiologie přispěly k tomu, že se stále více pacientů se srdečními chorobami dožívá vyššího věku a tím i chorob vyžadujících jiné (nesrdeční) operační zákroky. Při velkých nesrdečních operacích vyvstává složitá otázka, jak postupovat s předoperačním vysazováním antitrombotické medikace, kterou nemocný užívá nejčastěji z kardiologické indikace (aspirin v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, duální protidestičková léčba rok po akutním koronárním syndromu nebo 1-12 měsíců po implantaci stentu, warfarin při fibrilaci síní (FiS), plicní embolii či umělých chlopních, atd.), stejně jako otázka ideálního načasování zpětného nasazení této medikace pooperačně.

Přerušování podávání antitrombotické medikace ohrožuje pacienta vznikem perioperačních tromboembolických nebo ischemických příhod (infarkt myokardu, trombóza stentu, cévní mozková příhoda, apod.), na druhé straně při nepřerušování nebo nedostatečně dlouhém přerušování terapie je pacient vystaven riziku vážného perioperačního krvácení. Toto složitě rozhodování je každodenní praxí operujícího chirurga a anesteziologa v ideálním případě ve spolupráci s kardiologem nebo internistou. Vodítkem v tomto rozhodování mohou být doporučené postupy odborných společností, jako je Evropská kardiologická společnost (ESC guidelines), které doporučují jak načasování přerušování terapie u jednotlivých antitrombotik, ale i její znovu-nasazení, které je však mnohem více individuální a záleží na postoperačním stavu pacienta a rozhodnutí ošetřujícího chirurga.

Cílem naší práce a následně výzkumu bylo v první fázi analyzovat současné přístupy k antitrombotické léčbě (zda a na jak dlouho antitrombotickou léčbu přerušovat), výskyt perioperačních komplikací - ischemických a krvácivých ve vztahu k přerušování či

nepřerušenu podávání antitrombotické léčby. Východiskem pro tuto práci byla data z prospektivní multicentrické studie - registru PRAGUE 14¹, která se uskutečnila na souboru kardiologických pacientů podstupujících velké nesrdeční operace na 5 chirurgických klinikách Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze mezi lety 2011-2013. Ve druhé fázi výzkumu jsme se soustředili na subpopulaci pacientů s FiS jakožto vysoce rizikovou populaci kardiologických pacientů stran rizika tromboembolických příhod. Sledovali jsme, zda a kdy byla pacientům s FiS po velké nekardiální operaci znovu-nasazena jejich antitrombotická medikace a současně jsme se pokusili identifikovat prediktory nenavrácení této medikace při propuštění. Pokud bychom znali tyto prediktory, mohli bychom se zaměřit na prevenci rizika tromboembolismu u nejvíce ohrožené populace nemocných. Dalším cílem bylo porovnat jednorocní mortalitu pacientů s FiS a bez FiS, propuštěných po velké nekardiální operaci, verifikovat příčiny a prediktory mortality a zhodnotit vliv nenasazení antitrombotické medikace při propuštění z nemocnice na mortalitu těchto pacientů.

2 Úvod, východiska

2.1 Studie zabývající se perioperačním vedením antitrombotické medikace

Chirurgové většinou doporučují přerušení antitrombotické medikace týden před plánovaným velkým operačním výkonem, jakožto prevenci krvácivých perioperačních komplikací. Tento postup současně zvyšuje riziko perioperačních kardiovaskulárních komplikací (ischemických nebo tromboembolických). Metaanalýza šesti studií prokázala, že předoperační vysazení aspirinu (kyseliny acetylsalicylové) bylo spojeno s 3x vyšším rizikem vážných perioperačních kardiovaskulárních komplikací. Někteří autoři i proto doporučují nepřerušené podávání protidestičkové léčby v průběhu perioperačního období u kardiaků, vyjma případů, kdy je riziko krvácení u pacienta výrazně vyšší, jiní autoři doporučují přerušení antitrombotické medikace 5-10 dní před nesrdeční operací.² Urgentní operace u pacientů užívajících protidestičkovou léčbu sebou nesou vždy vysoké riziko krvácení.³ Při monoterapii aspirinem nebo clopidogrelem je riziko krvácení vyšší o 20%, u duální protidestičkové léčby až 50%.⁴ Studie STRATAGEM (Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery⁵) neprokázala rozdíl ve výskytu velkých komplikací, krvácivých nebo trombotických mezi pacienty s vysazeným nebo nepřerušeně podávaným aspirinem před elektivním chirurgickým výkonem. Studie POISE-2 (Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery⁶) byla velká multicentrická studie srovnávající efektivitu aspirinu a klonidinu versus placebo u 10,000 pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), podstupujících velkou nesrdeční operaci. V této studii užívali pacienti buď aspirin, nebo placebo již před chirurgickým výkonem a pokračovali v pooperačním období. Studie zahrnovala 5628 pacientů, kteří užívali aspirin nově a 4382 pacientů, kteří užívali aspirin dlouhodobě, ale přerušili jeho užívání v průměru 7 dní před operačním výkonem. Cílem této studie bylo poskytnout data pro

rozhodování vedení terapie aspirinem v perioperačním období. Výsledky práce dokumentovaly, že podávání aspirinu před nesrdeční operací a po celé časné pooperační období nemělo signifikantní vliv na výskyt smrti nebo nefatálního infarktu myokardu (IM), a současně nezvyšovalo riziko krvácivých komplikací. Výsledky studie byly obdobné i v podskupině 3271 pacientů se známou kardiovaskulární chorobou. Přítomnost ohrožujícího nebo velkého krvácení byla nezávislým prediktorem IM (hazard ratio; 1,82; 95% CI 1,40 - 2,36). Incidence IM a incidence velkého krvácení byla identická (6,3%). Studie zabývající se perioperačním přerušением aspirinu u pacientů před velkou nekardiální operací jsou představeny v **tabulce 1**. Role clopidogrelu byla prověřována u pacientů s kritickou končetinovou ischemií, podstupujících chirurgickou revaskularizaci. Perioperační podávání clopidogrelu zredukovalo výskyt aterotrombozy, bez toho aby vedlo k nepřijatelnému krvácení.⁷

Rozhodnutí o vedení antikoagulační léčby v perioperačním období je obdobně komplikované. Jedna ze studií, do které bylo zařazeno 556 pacientů s mechanickou chlopenní náhradou, hodnotila riziko trombotických a krvácivých komplikací. Podávání warfarinu bylo přerušeno 4-5 dní před operačním výkonem a znovu nasazeno po normalizaci hemostázy. Tříměsíční incidence tromboembolismu byla 0,9%, přičemž žádná z těchto příčin nebyla fatální. Celková incidence velkých krvácivých příhod byla 3,6% a byla fatální v 0,2% případů.⁸ Douketis a kolegové⁹ analyzovali 650 konsekutivních pacientů s mechanickou chlopenní náhradou, chronickou FiS nebo kardioembolizační mozkovou příhodou, kterým byla před invazivním výkonem přerušena terapie warfarinem. Podávání warfarinu bylo přerušeno 5-6 dní před invazivním výkonem a pacienti po dobu přerušení warfarinu užívali subkutánně dalteparin, jehož podávání začalo 3 dny před výkonem. Zjistilo se, že 2 pacienti zemřeli v důsledku tromboembolické příhody, 2 pacienti prodělali nefatální

tromboembolickou komplikaci, bylo zde 6 velkých krvácivých epizod a 32 pacientů mělo zvýšené perioperační krevní ztráty.

Balancování mezi ischemickým a krvácivým rizikem je součástí perioperační přípravy každého kardiologického pacienta užívajícího antitrombotickou medikaci. Vzhledem k velkému množství faktorů ovlivňujících toto složité rozhodování, by měl být přístup individuální a v ideálním případě by se měl operační výkon provést v době, kdy lze antitrombotika vysadit s co nejnižším rizikem trombotických/ischemických komplikací a s co nejlepší strategií přemost'ovací terapie a s výhledem co nejrychlejšího znovu-nasazení léčby.

Tabulka 1. Studie zabývající se perioperačním přerušením aspirinu u pacientů před velkou nekardiální operací

<i>Název studie</i>	<i>STRATAGEM</i>	<i>POISE-2</i>	<i>PRAGUE 14</i>
Charakteristika	Multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná	Multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná	Multicentrická, observační, nerandomizovaná
Pacienti	N= 291 (skupina s aspirinem n=145, s placebem 146)	N= 10 010 (skupina s aspirinem n=4998, s placebem = 5012)	N =1200
Vstupní kritéria	Věk ≥ 18 , podstoupení elektivní středně a ž více rizikové nekardiální operace, užívání protidestičkové terapie v sekundární prevenci	Věk ≥ 45 , podstoupení nekardiální operace, vaskulární riziko	Pacienti s alespoň jednou velkou kardiovaskulární nemocí podstupující velkou nekardiální operaci
Dávka aspirinu	10 dní předoperačně aspirin/placebo 75mg denně, léčba zpět poperačně	Předoperačně 200mg denně aspirin/placebo, dále 100mg denně 30 dní po operaci	100mg denně ve většině případů
Doba sledování	30 dní	30 dní	Hospitalizace
Primární sledovaný ukazatel	Smrt, velké trombotické/krvácivé komplikace v 30 dnech od provedené operace	Smrt nebo nefatální IM v 30 dnech postoperačně	Krvácivé vs. kardiovaskulární komplikace/smrt
Bezpečnostní ukazatel (velké krvácení)	Aspirin n=10 (6,9%) vs. placebo n=10 (6,8%) p=0,04	Aspirin n=229 (4,6%) vs. placebo n=187 (3,7%) p=1,0	Vysazení aspirinu nemělo vliv na výskyt krvácivých komplikací
Výskyt kardiovaskulárních příhod	Smrt - aspirin n = 2(1,4%) vs. placebo n=2(1,4%); p=1,0 Trombotické příhody aspirin 6(4,1%) vs. placebo 5(3,4%);p=0,8	Aspirin n=351 (7%) vs. placebo n=355 (7.1%); p=0,92	Vysazení aspirinu nemělo vliv na výskyt kardiovaskulárních komplikací

2.2 Mortalita a perioperační komplikace provázející velké nekardiální operace

Chirurgické zákroky a s nimi související anestezie jsou spojeny s aktivací sympatického nervového systému, zánětu, hyperkoagulací, mohou být provázeny také krvácením, hypotermií a hemodynamickou nestabilitou (hypotenze, tachykardie). Všechny tyto faktory zvyšují riziko velkých kardiovaskulárních příhod, prodlužují hospitalizaci a v neposlední řadě zvyšují náklady na péči.¹⁰

Uvádí se, že ročně je provedeno více než 230 milionů velkých chirurgických výkonů.¹¹ Celková mortalita při těchto výkonech se pohybuje mezi 0,8% a 1,5%. 30-denní mortalita asociována se středně až více rizikovými nesrdečními operacemi se pohybovala ve velkých kohortových a populačních studiích kolem 2%¹²⁻¹⁴ a ve vysoce rizikových skupinách pacientů stoupala až na 5%.¹⁵ Až 42% z těchto perioperačních příhod je způsobeno kardiologickými komplikacemi.¹⁵

V průběhu minulých dekád se díky rozvoji méně invazivních chirurgických metod, zlepšení anesteziologických technik a rozšíření a zkvalitnění perioperačního monitorování, snížila frekvence kardiologických stresorů vznikajících v reakci na chirurgický výkon a anestezii,¹⁶⁻¹⁹ s čím souvisel i pokles sledované operační mortality, tj. mortality přímo na operačním sále. Trend postoperační mortality se významně nemění.

Faktorem, který významně ovlivňuje ukazatele charakterizující prognózu pacientů v perioperačním období, je stárnutí populace. Starší lidé podstupují chirurgické operace 4x častěji než zbytek populace.²⁰ V Evropě se předpokládá, že počet pacientů podstupujících chirurgické výkony stoupne o 25% v roce 2020. Za stejné období vzroste populace starších pacientů o 50%. Celkový počet chirurgických zákroků může stoupnout dokonce rychleji, vzhledem ke zvyšující se frekvenci intervencí s rostoucím věkem pacientů.²¹

Komplikace jako je nefatální IM, srdeční selhání, komorová tachykardie nebo smrt z kardiovaskulární příčiny se vyskytuje až u 5 % pacientů nad 45 let věku, kteří podstupují velké nekardiální operace.²² Nejčastěji se v klinické praxi setkáváme s perioperačně vzniklým IM, jehož incidence se v nízké rizikových skupinách pacientů bez anamnézy ICHS pohybuje mezi 0,3-3%, ale ve vysoce rizikových skupinách s anamnézou ICHS to může být až 33%.²³ Největší riziko akutního IM je v prvních 3 pooperačních dnech a většina příhod se vyskytuje velmi časně pooperačně. Ve studii Kikury a kol.²⁴ se 57,4% IM vyskytovalo v operační den nebo 1. den pooperačně. Z toho tři čtvrtiny pacientů mělo IM bez elevací ST segmentů. Riziko IM bylo vysoké především u mužů, kteří podstoupili vysoce rizikový chirurgický výkon, měli anamnézu ICHS nebo srdečního selhání. Diagnóza perioperačního IM je složitá, protože v 50-61% případů pacienti vlivem sedace či analgetik neudávají bolesti na hrudi, navíc nespecifické změny na elektrokardiogramu (EKG) lze částečně přisoudit elektrolytové dysbalanci, hyperventilaci, efektu různých léků. Zvýšené hodnoty ultrasenzitivního troponinu provázejí i pneumonii, sepsi, plicní embolii, dekompenzované srdeční selhání.²⁶ Mortalita perioperačního IM se uvádí až 30-50%.²⁴

Recentní práce analyzující prognózu kardiaků propuštěných z nemocnice po nekardiální operaci identifikovaly jako jeden z indikátorů suboptimální péče neplánovanou re-hospitalizaci pacientů. Její příčiny se týkaly vlastních chirurgických komplikací, ale značná část kardiaků byla re-hospitalizována pro některou z kardiovaskulárních komplikací. Výsledky retrospektivní studie Glance a kolegů²⁵ ukázaly, že z 143 232 pacientů, kteří prodělali velkou nekardiální operaci, jich bylo 6.8% neplánovaně přijato v období 30 dní od propuštění. Pacienti, kteří měli známé vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací, měli 10x vyšší pravděpodobnost re-hospitalizace ve srovnání s pacienty s nízkým rizikem.

Pacienty se srdečním selháním se zabýval Hernandez s kolegy²⁶. Jejich studie zkoumala výsledky pacientů se srdečním selháním po propuštění z nemocnice. Cílem bylo zhodnotit mortalitu a re-hospitalizace. Výsledky prokázaly, že pacienti se srdečním selháním starší 65 let měli vyšší mortalitu i přes velké pokroky v perioperační péči, zatímco pacienti s ICHS bez projevů srdečního selhání měli stejnou mortalitu ve srovnání s běžnou populací.

Klinická evidence o pacientech se srdečními chorobami, podstupujícími velké nesrdeční operace je i přes výše zmíněné studie nedostatečná. Jde o velmi různorodou skupinu pacientů s variabilně vysokým rizikem vzniku komplikací. Díky nestále se zvyšujícímu počtu nekardiálních operací a současně neustále se zvyšujícímu počtu kardiaků, nabývá tato problematika na stále větší důležitosti. V klinické praxi se v současnosti chirurgická pracoviště řídí častěji klinickou zkušeností a empirií.

2.3 Antitrombotická léčba

2.3.1 Protideštičková léčba

Esenciální součástí vzniku trombu jsou krevní destičky a vlákna fibrinu, kterými jsou trombocyty vzájemně propojeny. Součástí antitrombotické léčby je proto léčba antiagregační (tj. protideštičková) a antikoagulační (tj. antitrombinová).

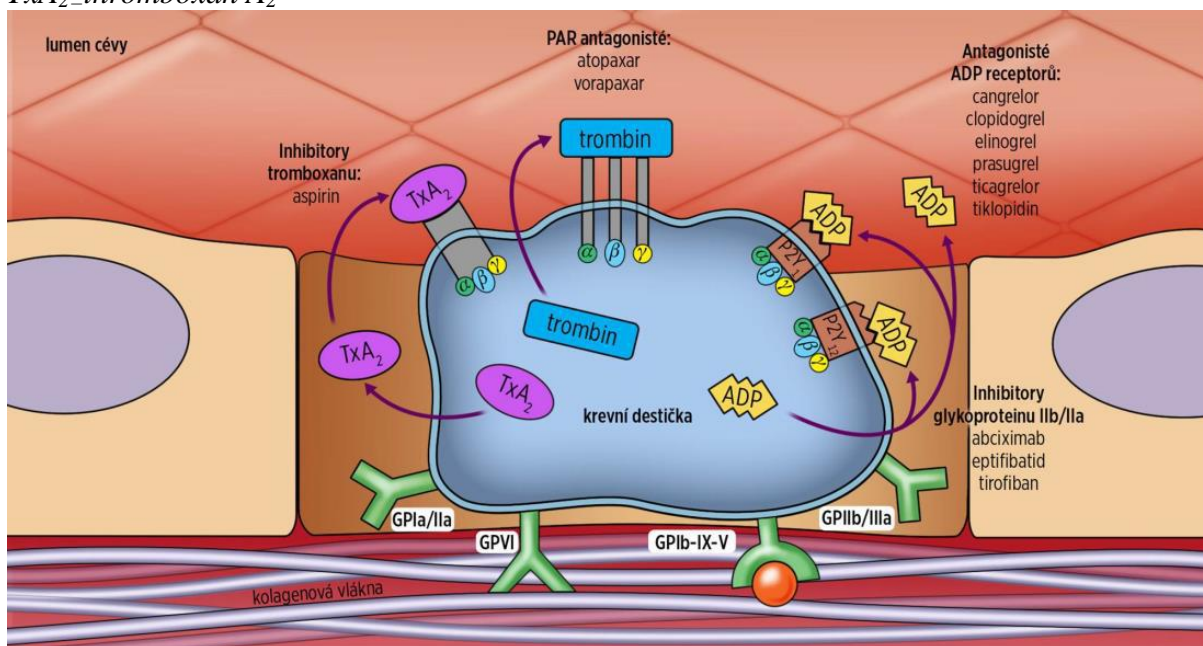
Krevní destičky se podílí na primární hemostáze, základním obranném mechanismu organismu při poškození cévní stěny. Hlavní roli v tomto složitém systému hraje endotel, krevní destičky, destičkami exprimované regulační proteiny a koagulační faktory krevní plazmy. Krevní destičky adherují k obnaženému endoteliálnímu matrix, následuje jejich aktivace, které finální změnou je aktivace destičkového receptoru pro vlákna fibrinu, kterým je glykoprotein (GP) IIb/IIIa. Aktivace tohoto receptoru a současně syntéza fibrinu umožňují

následné formování primárního trombu. Z pohledu kardiovaskulárních nemocí je role krevních destiček důležitá ve vzniku trombu, který je součástí procesu aterotrombózy, t.j. při formování trombu nasedajícího na spontánní (akutní koronární syndrom) nebo iatrogenní (implantace stentu) disrupci či erozi aterosklerotického plátu.

Kromě vzniku trombu mají krevní destičky zásadní úlohu v procesu aterogeneze, tj. v iniciaci a progresi aterosklerotické léze - adherují na místa s aktivovanými endotelovými buňkami, uvolňují adhesivní ligandy, které přitahují monocyty a makrofágy, iniciují tvorbu agregátů destiček s monocyty a lokálně uvolňují mediátory zánětu a mitogeneze.

V současné době máme k dispozici léky, které ovlivňují 4 cesty aktivace destiček (**Obrázek 1**): a) syntézu tromboxanu (aspirin), b) inhibici receptoru P2Y₁₂ pro adenosindifosfát (tiklopidin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), inhibici receptoru GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatid, tirofiban) a inhibici receptoru PAR1 (proteázami aktivované receptory) pro trombin (vorapaxar).

Obrázek 1. Primární hemostáza a místa působení jednotlivých léků (Meadows TA, Bhatt DL Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. [Circ Res.](#) 2007;100(9):1261-75) ADP- adenosin difosfát; GP- glykoprotein, PAR- proteázami aktivované receptory; TxA₂=thromboxan A₂



Aspirin působí v krevních destičkách ireverzibilní inhibicí cyklooxygenázy-1 (COX-1), enzymu, který zodpovídá za syntézu tromboxanu A₂, inhibuje tak agregaci destiček a místní vazokonstrikci. Účinek aspirinu je ireverzibilní tj. po celou dobu života destičky (asi 10 dní). Maximální koncentraci aspirinu lze zjistit za 30-40 minut. Měřit jeho účinek stanovením inhibice destiček se doporučuje za 60 minut po vstřebání.

Inhibitory receptoru P₂Y₁₂ dělíme na tienopyridiny (clopidogrel, prasugrel) a netienopyridiny, přímé inhibitory P₂Y₁₂ receptorů - ticagrelor a cangrelor. Základní charakteristika perorálních inhibitorů receptoru P₂Y₁₂ je v **tabulce 2**.

Tabulka 2. Základní charakteristika perorálních inhibitorů receptoru P₂Y₁₂

<i>Charakteristika</i>	<i>Clopidogrel</i>	<i>Prasugrel</i>	<i>Ticagrelor</i>
	Thienopyridin	Thienopyridin	Nethienopyridin
<i>Ovlivnění receptoru P₂Y₁₂</i>	Po metabolické přeměně	Po metabolické přeměně	Přímo
<i>Inhibice receptoru P₂Y₁₂</i>	Ireverzibilní	Ireverzibilní	reverzibilní
<i>Nástup účinku</i>	1-2 hodiny	30 minut	30 minut
<i>Maximum účinku</i>	4-5 hodiny	2-4 hodiny	1-3 hodiny
<i>Odeznění účinku/plazmatický poločas</i>	7-10 dní	5-7 dní	6-13 hodin
<i>Vylučování léku</i>	50% renální, 46% gastrointestinální trakt	Převážně renální	Převážně jaterní
<i>Nasycovací dávka</i>	600mg	60mg	180mg
<i>Chronická dávka</i>	75mg 1xdenně	10(5)mg 1x denně	2x90mg denně
<i>Zvláštní charakteristika</i>	Interindividuální variabilita	Hmotnost pod 60kg- redukce dávky	Nežádoucí účinky - dušnost, bradykardie
<i>Kontraindikace</i>		Anamnéza CMP/TIA, jaterní selhání Child C	Anamnéza mozkového krvácení, jaterní selhání Child B+C

Tienopyridiny jsou charakteristické svojí potřebou metabolizace na aktivní formu léku, a ireverzibilní inhibicí. Limitací clopidogrelu je relativně pomalý nástup účinku a velká interindividuální variabilita s nedostatečným protideštičkovým působením až u jedné třetiny pacientů, jež je důsledkem pozdního nástupu účinku v důsledku nutnosti jeho biotransformace

na aktivní formu. Mluvíme o tzv. vysoké reziduální agregabilitě (reaktivitě) krevních destiček (High on Treatment Platelet reactivity). Prasugrel má v porovnání s clopidogrelem rychlý nástup účinku a vysokou efektivitu bez variability u jednotlivých pacientů.

Netienopyridiny působí přímou a reverzibilní inhibicí receptorů P2Y₁₂, řadíme mezi ně ticagrelor a cangrelor. Účinek jediného intravenózního léku této skupiny - cangreloru nastupuje velmi rychle (biologický poločas 3-5 minut) a stejně tak rychle i odeznívá (cca 20 minut). Ve srovnání s inhibicí destiček po tienopyridinech, po podání cangreloru dochází až k 100% inhibici agregace ve srovnání s pouze 60 % inhibicí způsobenou tienopyridiny. Kontraindikace nových inhibitorů P2Y₁₂ je a anamnéza hemoragické cévní mozkové příhody (CMP), středně těžká a těžká hepatální dysfunkce a pacienti s vysokým rizikem krvácení nebo těžkou anemií.

Hlavní indikací užití intravenózních inhibitorů GP IIb/IIIa je periprocedurální prevence a léčba trombotických komplikací intervencí v koronárním řečišti při akutním koronárním syndromu. Řadíme mezi ně - monoklonální protilátku (abciximab), cyklický heptapeptid (eptifibatid) a malé molekuly peptidomimetika (tirofiban- nonpeptidický derivát tyrozinu). Dávku eptifibatidu a tirofibanu je nutno redukovat při renálním selhání.

Protideštičková léčba je indikována jak při léčbě akutních koronárních syndromů, po perkutánní koronární intervenci (PCI) s implantací stentu pro jednu z forem chronické ICHS, tak na prevenci aterotrombotických příhod. V primární prevenci kardiovaskulárních příhod byl přínos podávaného aspirinu anulován zvýšeným rizikem krvácivých komplikací, zejména gastrointestinálních. Naopak v sekundární prevenci, tj. u pacientů s chronickou ICHS nebo po proběhlém IM, se chronické užívání aspirinu podílí na zlepšení prognózy pacientů (spolu s dalšími zásadami sekundární prevence jako je úprava životního stylu, kontrola rizikových faktorů, léčba betablokátory, inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin - ACE-inhibitory, statiny). Tito pacienti jsou ve vysokém riziku jak rekurence IM, tak jiné aterosklerotické

vaskulární příhody - CMP. Opakované velké kardiovaskulární příhody jsou příčinou vysoké mortality. V několika randomizovaných placebem kontrolovaných studiích, ve kterých byli nemocní náhodně vybráni mezi 1 týdnem a 7 lety po IM, metaanalýza prokázala u pacientů na chronické terapii aspirinem snížení kardiovaskulární mortality o 13 %, snížení nefatálního IM o 31 % a nefatálních CMP o 42 %.^{27,28} Ve studiích bylo prokázáno, že chronická dávka aspirinu 75-100mg denně je stejně efektivní a současně bezpečnější než vyšší dávka (studie CURRENT OASIS- Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes²⁹). Ve studii CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events³⁰) byl jako alternativa aspirinu v sekundární prevenci aterotrombotických příhod prověřován clopidogrel. Do této studie bylo zařazeno 19 185 pacientů s anamnézou CMP v posledních 6 měsících, IM v posledních 35 dnech nebo symptomatické ischemické choroby dolních končetin. Pacienti byli léčeni buď aspirinem v dávce 325 mg denně nebo clopidogrelem v dávce 75 mg denně. Bylo prokázáno, že monoterapie clopidogrelem vedla k signifikantně větší redukci rizika velkých kardiovaskulárních příhod (CMP, IM nebo vaskulární příčiny smrti). Z léčby clopidogrelem profitovali více ti pacienti, kteří měli na začátku studie těžší a rozsáhlejší vaskulární postižení. Významným zjištěním bylo také to, že čím déle pacienti užívali clopidogrel, tím vyšší byl jeho přínos na snížení rizika smrti z kardiovaskulární příčiny (IM a CMP). Rozdíl ve výskytu intrakraniálního krvácení mezi aspirinem a clopidogrelem nebyl statisticky signifikantní. Na základě výsledků studie CAPRIE je proto dle doporučení ESC schválen clopidogrel jako alternativa aspirinu v sekundární prevenci kardiovaskulárních nemocí u pacientů, kteří aspirin netolerují.

V léčbě a prevenci aterotrombotických příhod je základem duální protideštičková léčba. Ta těží s aditivního efektu kombinace dvou protideštičkových léků, které ovlivňují rozdílné cesty aktivace krevních destiček. Základem kombinované duální protideštičkové léčby je aspirin a inhibitor receptoru P2Y₁₂.

Přínos kombinované terapie aspirin + clopidogrel na snížení rizika velkých kardiovaskulárních příhod byl u pacientů s skutečným koronárním syndromem bez elevací segmentu ST prokázán ve studii CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Ischemic Events³¹), významným zjištěním bylo, že pacienti z léčby profitovali po celých 12 měsících, bez nárustu velkého nebo život ohrožujícího krváčení a i zde platilo, že čím déle duální protideštičková terapie byla užívána, tím větší bylo snížení rizika velkých kardiovaskulárních příhod.

Limitace clopidogrelu, jako jeho pomalejší nástup účinku a interindividuální variabilita, vedly k vývoji nových inhibitorů receptoru P2Y₁₂, které prokázaly v porovnání s clopidogrelem vyšší efektivitu, resp. vyšší snížení výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem (s elevací i bez elevací segmentu ST) bez ohledu na zvolenou léčebnou strategii- ticagrelor ve studii PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes³²), nebo u pacientů, kteří podstoupili PCI pro akutní koronární syndrom – prasugrel ve studii TRITON (Trial to Access Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel³³). U obou nových inhibitorů P2Y₁₂ byl přínos na redukci ischemických příhod doprovázen významně vyšším rizikem krváčení, nicméně analýza přínosu léčby – 30 dnů až 12-15 měsíců prokázala, že nové léky snižují relativní riziko ischemických příhod o 20% a pacienti s akutním koronárním syndromem z dlouhodobého užívání této duální protideštičkové terapie profitují. Clopidogrel se v léčbě akutních koronárních syndromů využívá pouze v případě že prasugrel či ticagrelor nejsou dostupné nebo v případě, že existuje kontraindikace k jejich podávání. Indikace k podání protideštičkové léčby aspirin a clopidogrel zůstává po provedené PCI z indikace stabilní ICHS, kdy se doporučuje nejméně jeden měsíc po implantaci kovového stentu, šest měsíců po implantaci lékového stentu, tři měsíce po implantaci lékových stentů 2. generace u pacientů

ve vysokém riziku krvácení a více jak šest měsíců u pacientů s vysokým ischemickým rizikem a nízkým rizikem krvácení.

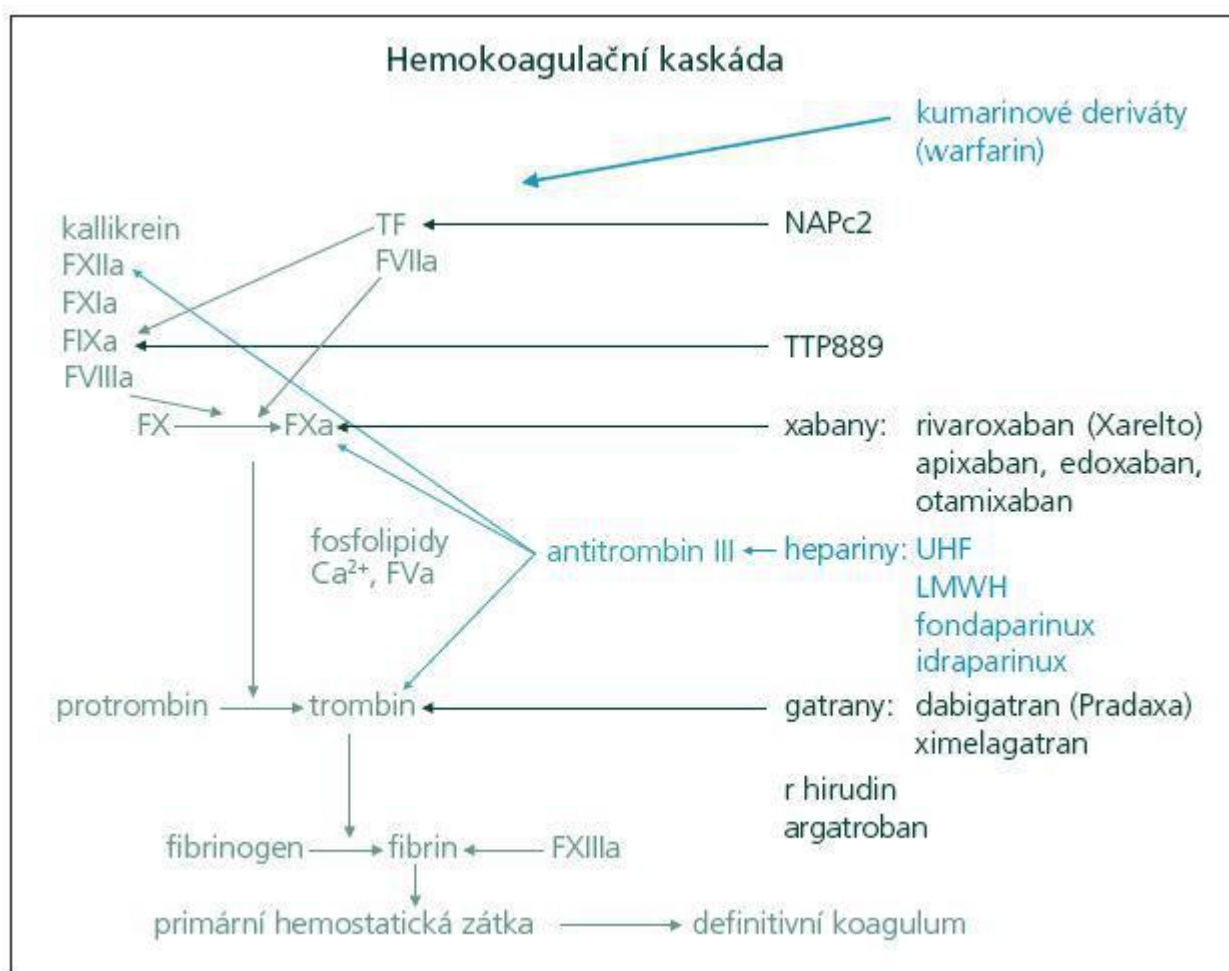
Přínos a rizika z dlouhodobé (více než 12 měsíců po IM) duální protideštičkové terapie (aspirin a ticagrelor) u pacientů po akutním koronárním syndromu testovala studie PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin - Thrombolysis in Myocardial Infarction³⁴), do které bylo zařazeno více než 21 000 pacientů 1-3 roky po IM a současně minimálně s jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Pacienti byli randomizováni do tří skupin: aspirin spolu s ticagrelorem v dávce 2 x 90mg, aspirin s ticagrelorem v redukované dávce 2 x 60mg a monoterapie aspirinem. Studie ukázala, že pacienti léčení kombinovanou terapií aspirin a ticagrelor měli významně nižší riziko recidivy velké kardiovaskulární příhody. Obě dávky ticagreloru měly současně srovnatelný efekt na snížení výskytu ischemických příhod. Nicméně podávání ticagreloru zvyšovalo riziko nefatálního krvácení, přičemž redukováná dávka ticagreloru byla bezpečnější. Čím delší dobu byla duální protideštičková terapie s ticagrelorem užívána, tím větší byl její přínos na redukcii rizika velkých kardiovaskulárních příhod. S ohledem na výsledky této studie, by proto ve skupině pacientů po IM s vysokým rizikem rekurence koronární příhody, či jiných ischemických příhod, mělo být zváženo pokračování duální protideštičkové léčby déle než 12 měsíců, zejména pokud je riziko ischemických/trombotických komplikací vyšší než riziko krvácivých komplikací.

2.3.2 Antikoagulační terapie

Sekundární hemostáza je podmíněna aktivací koagulačních faktorů, což jsou převážně v játrech produkované proteiny, cirkulující ve své inaktivní formě v plazmě. Cílem procesu hemokoagulace je tvorba nerozpustných vláken fibrinu, jejichž cílem je stabilizace a fixace trombu (**Obrázek 2**). V novém modelu byla koagulace rozdělena do tří

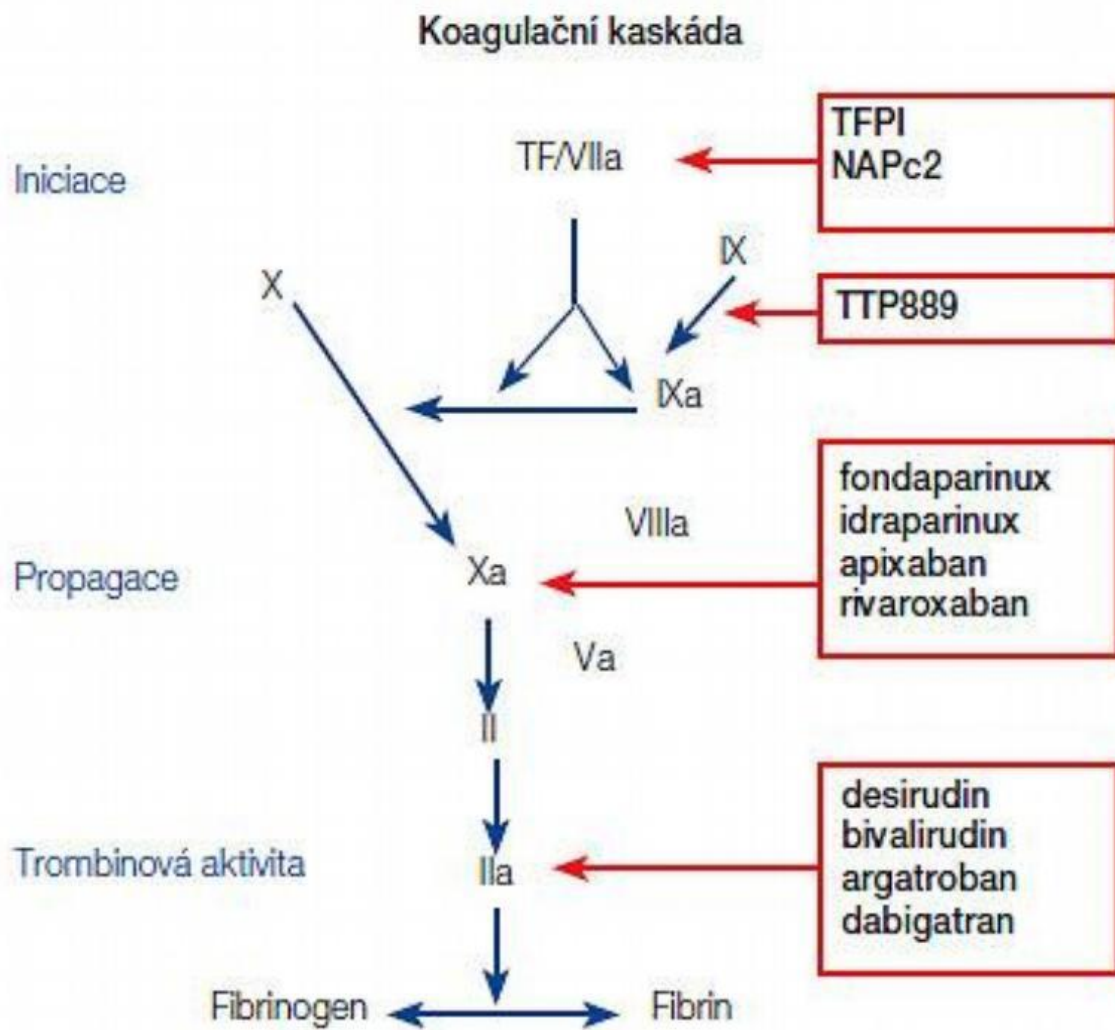
fází a to, a) iniciace, b) amplifikace a c) propagace. Iniciační fáze koagulace je zahájena pomocí tkáňového faktoru a f. VII, v amplifikační fázi dochází k aktivaci a degranulaci krevních destiček. Fáze propagace je determinována tvorbou tzv. tenázového komplexu, v konečném důsledku pak dochází k aktivaci protrombinového komplexu a tvorbě fibrinu. Antikoagulační léčba proto zasahuje v koagulačním systému s cílem zabránit syntéze trombinu a fibrinu a tím vzniku trombózy nebo zastavit progresi již vzniklé žilní či arteriální trombozy. V kardiologii se využívá jednak v prevenci CMP/žilního tromboembolismu u FiS, dále při léčbě a sekundární prevenci akutních koronárních syndromů, a v léčbě venózního tromboembolismu, či jako profylaxe trombózy u pacientů s mechanickými srdečními náhradami.

Obrázek 2. Hemokoagulační kaskáda (Cesk Slov Neurol N 2010; 73/106(5): 480-491)



Antikoagulancia můžeme rozdělit na perorální a parenterální a podle způsobu inhibice, resp. ovlivnění koagulační kaskády na antagonisty vitamínu K (warfarin), nepřímé inhibitory trombinu/faktoru Xa – nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH) a fondaparinux, přímé inhibitory trombinu (parenterální bivalirudin, perorální dabigatran), perorální selektivní inhibitory faktoru Xa – rivaroxaban, apixaban a edoxaban (**obrázek 3**).

Obrázek 3. Nová antikoagulancia a místo jejich inhibičního účinku (Nové léky v prevenci a léčbě tromboz. Postgraduální medicína;2010)



Hepariny se jen omezeně vstřebávají z gastrointestinálního traktu, proto se podávají parenterálně. UFH se vyznačují takřka okamžitým nástupem účinku, nevýhodou je krátký plazmatický poločas a nutnost laboratorního monitorování (APTT= aktivovaný parciální tromboplastinový čas). LMWH se podává subkutánně, má delší biologický poločas a lépe predikovaný antikoagulační efekt.

Parenterální antikoagulační léčba má zásadní místo v léčbě akutního koronárního syndromu, podává se do doby, než je provedena revaskularizace. Dle doporučení ESC lze využít UFH, LMWH (nejvíce dat je pro enoxaparin) a bivalirudin, který je v České republice v této indikaci nedostupný.

Antagonisté vitamínu K, zastoupené v klinické praxi warfarinem, inhibují syntézu vitamín K dependentních faktorů v játrech (faktorů II, VII, IX a X, proteinu C a proteinu S). Nevýhodou je nutnost monitorace pomocí měření protrombinového času, respektive více standardizovaného INR. Warfarin je vzhledem ke své minimální renální eliminaci (<1%) lékem volby u pacientů s terminálním selháním ledvin.

V poslední dekádě byly v oblasti orální antikoagulační léčby představeny nové léky – tzv. nová generace orálních antikoagulačních léků (NOAC), kterými jsou přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a orální přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Na rozdíl od warfarinu se NOAC vyznačují rychlým nástupem účinku, předpokladatelným antikoagulačním efektem a nízkým předpokladem interakce s léky či potravinami. Každý z nových perorálních antikoagulancií ovlivňuje pouze jeden faktor – enzym koagulační kaskády. Oproti warfarinu je významnou výhodou farmakokinetika NOAC, která umožňuje fixní dávkování bez potřeby rutinní monitorace antikoagulačního účinku. Apixaban, edoxaban a rivaroxaban lze podat v redukováných dávkách pacientů s chronickým selháním ledvin a clearance kreatininu nad 30 ml/min. Základní charakteristika perorálních antikoagulancií je **v tabulce 3.**

Tabulka 3. Základní charakteristika perorálních antikoagulancií

	<i>Warfarin</i>	<i>Dabigatran</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Apixaban</i>	<i>Edoxaban</i>
Mechanismus účinku	Syntéza f. II, VII, IX, X	IIa (thrombin prodrug)	Xa	Xa	Xa
Dávka	Variabilní dle INR	150(110)mg	20(15)mg	5(2,5)mg	30,60mg
Frekvence	1x denně	2x denně	1x denně	2x denně	1x denně
Maximální koncentrace	72-96 hodin	2 hodiny	2-4,5 hodiny	1-3 hodiny	1-2 hodiny
Biologický poločas	40	12-14	9-13	8-15	8-10
Interakce	Léky, strava	P-gP	CYP3A4/2J2, P-gP	CYP3A4/2J2, P-gP	P-gP
Renální eliminace	<1%	80%	33%	25%	35%
Antidota	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano
Měření antikoagulačního efektu	INR	Hemoclot	Rotachrom- anti-Xa	Rotachrom- anti-Xa	Rotachrom- anti-Xa

NOAC jsou preferovanou antikoagulační léčbou u pacientů s nevalvulární FiS. Preference NOAC před warfarinem se opírá o výsledky studií – RE-LY (Randomised Evaluation of Long term anticoagulant therapy³⁵), ROCKET;-AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation³⁶), ARISTOTLE(Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation³⁷) a ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation³⁸). V těchto studiích bylo prokázáno, že NOAC mají u pacientů s nevalvulární FiS minimálně stejnou účinnost v prevenci CMP a tromboembolický příhod jako vysoce efektivní warfarin, ve srovnání s ním vyšší bezpečnost, zejména významně nižší výskyt intrakraniálního krvácení a jejich užívání by mělo být doporučeno pro většinu pacientů s FiS (**Tabulka 4, obrázek 4 A, 4B**).

Tabulka 4. Studie porovnávající efektivitu a bezpečnost warfarinu a NOAC u pacientů s FS

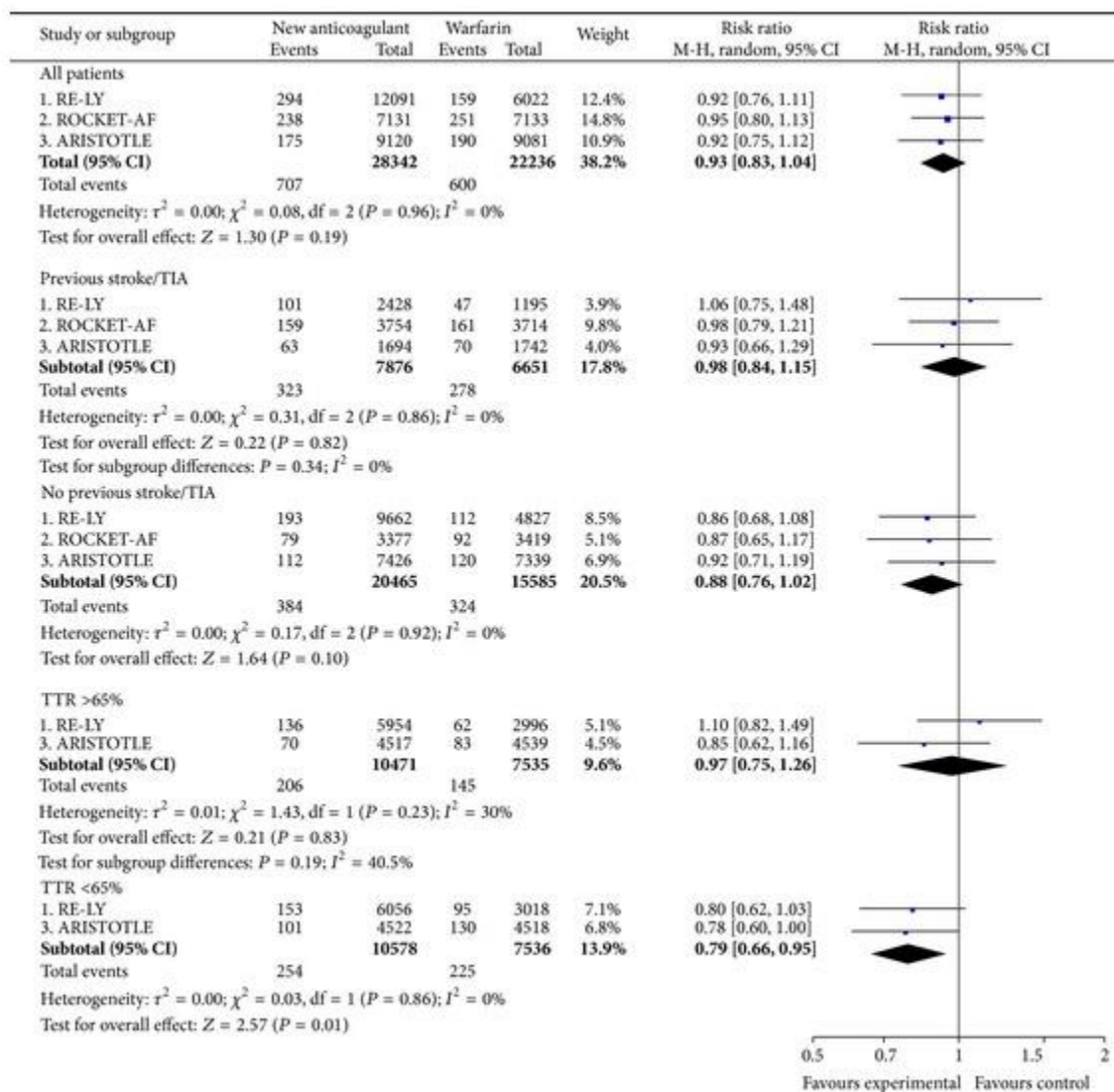
<i>Název studie</i>	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE
Sledované skupiny	Dabigatran vs. warfrin	Rivaroxaban vs. warfarin	Apixaban vs. warfarin
Design	Nezaslepená Non-inferiorita	Dvojitě zaslepená Non-inferiorita	Dvojitě zaslepená Non-inferiorita
Pacienti	18 113; 44 zemí	14 264; 45 zemí	18 201; 39 zemí
Rizikovitost populace	Průměrný věk 71,5, CHADS VASc skóre 2,1; (32%>3); st.p. CMP/SE= 20%	Průměrný věk 73, CHADS VASc skóre 3,5; (87%>3); st.p. CMP/SE= 55%	Průměrný věk 70 CHADS VASc skóre 2,1; (30%≥3); st.p. CMP/SE= 20%
Median délky sledování studijní populace	730 dní	589 dní	1,8 roku
Procento z pacientů s nasazeným warfarinem, bez dřívější anamnézy jeho užívání	50%	38%	43%
TTR (median)	64%	58%	66%

Pozn.: TTR = Time in therapeutic INR range, procento času, ve kterém byla hodnocena INR v terapeutickém rozmezí

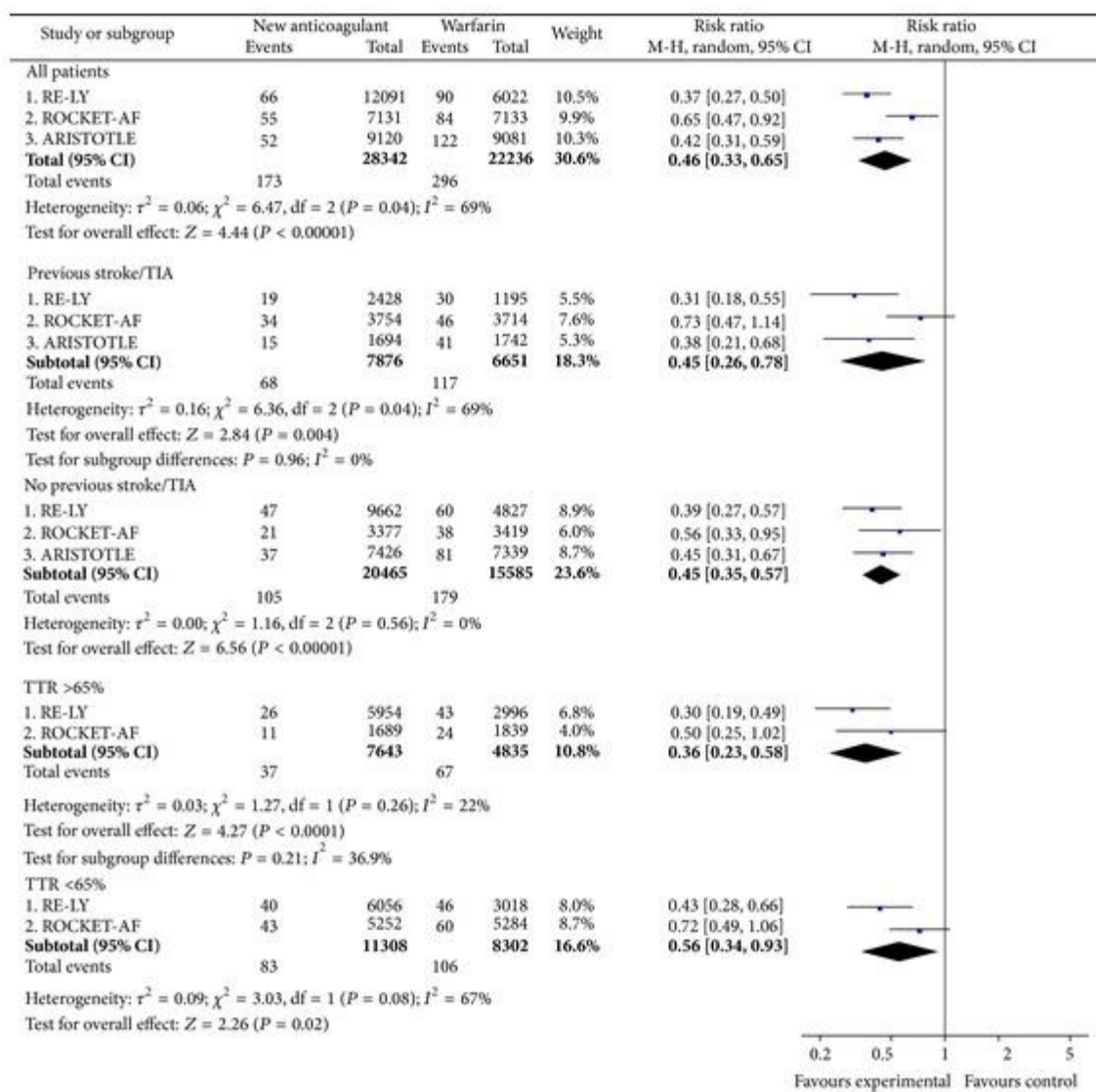
Zdroj: Mořovská a kol., Novinky v akutní kardiologii. Mladá fronta.;2016, 383s

Obrázek 4. NOAC versus warfarin (Gómez-Outes, Antonio et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis*. 2013)

4A. Ischemická CMP a systémová embolizace.



Obrázek 4B. Výskyt intrakraniální krvácení



Dle platných doporučení ESC z roku 2014 jsou nové perorální léky doporučovány rovněž jako alternativa warfarinu u nemasivní plicní embolie (střední a nízké riziko).

3 Prevence perioperačních komplikací

3.1 Riziková stratifikace pacienta před velkou nekardiální operací – ověření operačního rizika kardiálních příhod

Kardiovaskulární, tj. ischemické nebo tromboembolické komplikace v perioperačním období velké nekardiální operaci souvisí jednak s faktory spojenými přímo s pacientem, s typem chirurgického výkonu a v neposlední řadě jsou závislé na okolnostech prováděného výkonu.³⁹ Dle výše kardiologického rizika si můžeme chirurgické výkony rozdělit do skupin s nízkým, středním nebo vysokým chirurgickým rizikem s odhadovaným 30-denním rizikem závažných nežádoucích kardiálních příhod (tzn. úmrtí z kardiální příčiny a infarkt myokardu) <1%, 1-5% a > 5%³⁹ (**Tabulka 5**).

Tabulka 5. Operační riziko, odhad podle typu chirurgického výkonu nebo intervence^{1,2}

Nízké riziko (<1%)	Střední riziko (1-5%)	Vysoké riziko (>5%)
Chirurgická léčba povrchových lézí	Intraperitoneální operace (splenektomie, operace hiátové hernie, cholecystektomie)	Operace aorty a velkých tepen
Operace prsu	Výkony na karotidách u sympt. Nemocných (CEA nebo CAS)	Otevřená revaskularizace dolní končetiny nebo amputace nebo tromboemboliktomie
Stomatologické výkony	PTA periferních tepen	Operace pankreatu a duodena
Operace štítné žlázy	Endovaskulární léčba aneuryzmatu aorty	Resekce jater, operace žlučovýchodů
Operace oka	Operace hlavy a krku	Ezofagektomie
Rekonstrukční výkony	Velké neurologické nebo ortopedické výkony (kyčel.kloub, páteř)	Operace střevní perforace
Výkony na karotidách u asympt. Pacientů (CEA nebo CAS)	Velké urologické nebo ortopedické operace	Resekce nadledvin
Malé gynekologické zákroky	Transplantace ledviny	Totální cystektomie
Malé ortopedické operace (např. Menisektomie)	Menší operace v dutině hrudní	Pneumoektomie
Malé urologické operace typu TURP		Transplantace plic nebo jater

CAS- implantace stentu do karotických tepen; CEA- endartektomie karotid; PTA – perkutánní transluminální angioplastika;

TURP – transuretrální resekce prostaty

¹ Operační riziko = odhad 30-denního vzniku kardiovaskulárního úmrtí a infarktu myokardu,

který se váže pouze ke specifickému chirurgickému výkonu, ne k přidruženým onemocněním

² Zpracováno podle Glanceho a spol. Zdroj tabulky – Skalická S., Mořovská Z., Toušek F. Souhrn Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro nekardiální operace.

Identifikace pacientů ve vyšším riziku a s ní související rozlišení mezi benefitem operace a případným rizikem, má za cíl provést intervence, které sníží výskyt kardiovaskulárních komplikací a tím sníží také perioperační mortalitu a morbiditu. Zhodnocení rizika perioperačních kardiovaskulárních komplikací by mělo být stabilní součástí interní/kardiologické přípravy pacienta ke každé velké nekardiální operaci. Skórovací modely umožňují pomocí jednoduchých charakteristik týkajících se jak pacienta, tak samotného výkonu, predikovat riziko kardiologických komplikací.⁴⁰ Doporučené postupy odborných společností, zabývající se touto problematikou, pomáhají individuálně zhodnotit kardiovaskulární riziko, dle toho zahájit adekvátní medikamentózní léčbu, provést event. koronární intervence a použít specifické chirurgické a anesteziologické postupy s cílem optimalizovat perioperační průběh.³⁹

3.1.1 Stanovení operačního rizika kardiálních příhod - faktory spojené s pacientem

Riziko perioperačních komplikací u pacientů podstupujících velké nekardiální operace závisí na stavu pacienta před operací a na výskytu komorbidit. Riziko kardiovaskulárních komplikací je zvýšené u pacientů s dokumentovanou nebo asymptomatickou ICHS, dysfunkcí levé komory srdeční, chlopenními vadami a arytmiemi, kteří podstupují chirurgické výkony spojené s delší hemodynamickou a kardiální zátěží. Mezi faktory zvyšující riziko kardiovaskulárních komplikací patří věk pacienta, funkční/biologický stav pacienta, a závažné pacientovy komorbidity jako je diabetes mellitus a arteriální hypertenze, jeho chronická medikace, implantovaný kardiostimulátor nebo kardioverterdefibrilátor a předchozí operační zákroky.^{21,40}

Přítomnost supraventrikulárních arytmií (včetně FiS), před nesrdeční operací je považována za nezávislý rizikový faktor pro vývoj pooperačních kardiovaskulárních komplikací. Pacienti s těmito arytmiemi mají zvýšené riziko perioperačních hemodynamicky

kompromitujících arytmií. Obecně je pro tyto pacienti rozhodující pokračování jejich chronické terapie, jako jsou betablokátory, blokátory kalciových kanálů nebo další antiarytmika, ve snaze snížit riziko perioperačních arytmií, zejména těch s rychlou odpovědí komor, které mohou vyústit v hemodynamickou nestabilitu.⁴⁰

3.1.2 Stanovení operačního rizika kardiálních příhod - faktory spojené s operací

Zcela zásadním faktorem je typ chirurgického výkonu, zda jde o vaskulární či endoskopický výkon nebo výkon v dutině břišní. Zajímá nás urgence operace (akutní vs. elektivní výkon) a v neposlední řadě trvání operačního výkonu, možné perioperační krevní ztráty a volumová tekutinová potřeba. Chirurgické faktory, které mají vliv na kardiologické riziko, jsou dané krom typu operace také urgentností, invazivností a délkou operačního výkonu, nelze opomenout také patofyziologické děje spojené s pacientem, tj. změny tělesné teploty, krevní ztráty a přesuny tekutin, které také zvyšují chirurgickou zátěž, tedy zvyšují požadavky myokardu na potřebu kyslíku. Každý chirurgický výkon vyvolává stresovou reakci, která může znamenat nerovnováhu mezi sympatikem a parasympatikem, a každý zákrok také narušuje rovnováhu mezi protrombotickým a fibrinolytickými faktory, což potenciálně může být faktorem zvýšeného rizika nejen koronární trombózy.^{14,40}

3.1.3 Skórovací modely sloužící ke stratifikaci rizika před nekardiální operací

V posledních 30-40 letech byly vytvořeny různé skórovací systémy sloužící ke stratifikaci rizika vzniku kardiovaskulárních příhod v perioperačním období velké nekardiální operace. Každá z těchto strategií/ metod stratifikace rizika byla ověřena v prospektivních studiích.⁴¹

Mezi nejznámější rizikové stratifikační modely patří Goldmanův (1977)⁴², Eagleho a kol. (1989)⁴³, Leeho a kol.⁴⁴ (1999), ACC/AHA rizikový model⁴⁵. Vzhledem k pokrokům v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, především akutního koronárního syndromu,

pokrokům ve vedení anestezie a celkově v perioperačním vedení pacientů podstupujících velké nekardiální operace byl vyvinut nový prediktivní model ke zhodnocení rizika perioperačního rizika infarktu myokardu nebo srdeční zástavy s pomocí American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement program (NSQIP) databáze.⁴⁶

3.1.3.1 Goldmanův rizikový model

Na konci 70 let Goldmann⁴² a jeho spolupracovníci vytvořili bodový systém, který si dal za cíl identifikovat rizikové faktory pro vznik perioperačních kardiovaskulárních komplikací. Tento skórovací systém rozpoznává 4 rizikové třídy vzniklé součtem bodů. Mezi zkoumané parametry patří akutní srdeční selhání, IM v posledních 6 měsících, více jak 5 komorových extrasystol na EKG před operací, jiný než sinusový rytmus, věk na 70 let, akutní operace, významná aortální stenóza, hrudní/abdominální operace nebo výkon na aortě a přítomnost nedostatečnosti ledvin/jater/plic nebo minerálová dysbalance. Pacienti s nejnižším rizikem (0-5 bodů) mají méně než 1% riziko pooperačních kardiovaskulárních komplikací. U pacientů se středním rizikem (6-25 bodů) se velké kardiovaskulární komplikace objevují v 9% a u nejrizikovější skupiny pacientů (≥ 26 bodů) je to 22% riziko velkých perioperačních kardiovaskulárních příhod.

3.1.3.2 Eagleův rizikový model

Jednou z limitací Goldmanova skórovacího systému byla neschopnost předpovědět operační riziko pro pacienty podstupující cévně chirurgický výkon, vzhledem k jejich nízkému zastoupení ve studijní populaci, ze které vyšlo Goldmanovo skóre. Tuto limitaci vyřešil Eagleův⁴³ index kardiovaskulárního rizika pro pacienty podstupující cévně chirurgický výkon. Multivariantní analýza prokázala jako faktory predikující velké kardiovaskulární příhody – přítomnost vln Q na EKG, anamnézu anginy pectoris, komorové extrasystoly

vyžadující terapii, diabetes mellitus, věk nad 70 let, přerostředění thalia, ischemické změny na EKG během nebo následkem dipyridamolové infuze.

3.1.3.3 ACC/AHA Cardiac Risk Classification

The American College of Cardiology (ACC) společně s American Heart Association (AHA) rozdělili faktory spojené s rizikem perioperačních komplikací do dvou kategorií: aktuální kardiiovaskulární kondice pacienta, kam řadíme anginu pectoris, akutní nebo recentně proběhlý IM, dekompenzované srdeční selhání, symptomatické brady/tachyarytmie, a významné chlopenní vady, a klinické rizikové faktory, kam patří anamnéza ICHS, CMP, dekompenzované nebo předchozí srdeční selhání, diabetes mellitus a ledvinná nedostatečnost.

45

3.1.3.4 Lee's Revised Cardiac Risk Index

Lee spolu s spoluautory⁴⁴ vymyslel šesti-bodový rizikový model, hodnotící riziko spojené s podstoupením nekardiální chirurgie: the Revised Cardiac Risk Index (RCRI). Jednotlivými body je hodnocen vysoce rizikový operační výkon (tj. intraperitoneální, hrudní a suprainguinální vaskulární), anamnéza ICHS (anamnéza IM, pozitivního zátěžového test, přítomná bolest na hrudi zvažovaná jako koronární bolest, užívání nitrátů a EKG s patologickými vlnami Q), anamnéza městnavého srdečního selhání (plicní edém, bilaterálně chrůpky, cval, paroxysmální noční dušnost, rentgenové známky městnání v malém oběhu), anamnéza CMP, předoperační léčba inzulinem, předoperační hodnota kreatininu > 2 mg/dL/178 umol/L. Každému rizikovému faktoru je přisouzen jeden bod. Pacienti s žádným, jedním nebo dvěma rizikovými faktory jsou přiděleni do RCRI třídy I, II and III, a pacienti s třemi a více rizikovými faktory spadají do třídy IV. Riziko asociované s každou třídou se pohybuje od 0,4%, 1%, 7% a 11% dle třídy I.-IV. Tento bodový systém je doporučován pro jeho jednoduchost, byl rozsáhle validován a poskytuje dobrý odhad perioperačního rizika. V jedné

recentní práci⁴⁷, zabývající se perioperačním rizikem provázejícím nekardiální chirurgické výkony, tedy predikcí perioperačních kardiovaskulárních komplikací, byl RCRI index hodnocen jako nejlepší a nejlépe hodnocený perioperační model stratifikace rizika. Srovnání RCRI a NSQIP skorovacích systémů v **tabulce 6**.

Tabulka 6. Srovnání RCRI a NSQIP indexů skorovacích systémů - nejlépe hodnocené prediktivní modely ke zhodnocení perioperačního rizika

	RCRI (the Revised Cardiac Risk Index)	NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement program (NSQIP)databáze)
Sledované charakteristiky pacientů/operace u jednotlivých typů skóre	Vysoce rizikový operační výkon (tj. intraperitoneální, hrudní a suprainguinální vaskulární), anamnéza ICHS, městnavého srdečního selhání, CMP, předoperační léčba inzulinem, předoperační hodnota kreatininu > 2 mg/dL/ 178 umol/	Věk, pohlaví, funkční stav, akutní vs. elektivní výkon, hodnota ASA, užívání steroidů, ascites v 30 dnech před operací, septický stav v 48 hodinách před operací, závislost na UPV, disseminovaný karcinom, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, městnavé srdeční selhání, nikotinismus, akutní renální insuficience, pravidelná HD, CHOPN, BMI
Metodologie	Prospektivní kohortová	Historická kohorta s použitím NSQIP databáze
Populace pacientů	4315, ≥ 50 let, 1 nemocnice	468 795, ≥ 16 let, 200 nemocnic
Datum vzniku	1989-1994	2007-2008
Sledované perioperační kardiovaskulární příhody	Perioperační IM(determinován CK), plicní edém, fibrilace komo, srdeční zástava, kompletní AV blokáda	IM (determinován troponin) a srdeční zástava v průběhu 30 dní pooperačně
Specifita chirurgie	Ne	ano
Pozn. ASA skóre (American Society of Anesthesiologist), UPV – umělá plicní ventilace, HD- hemodialýza, CHOPN –chronická obstrukční plicní nemoc, BMI – body mass index		

3.2 Strategie snížení rizika perioperačních kardiálních komplikací

K redukci rizika perioperačních kardiálních příhod slouží důkladný odběr anamnézy, farmakologické postupy a neinvazivní zobrazovací vyšetření.

U pacientů s nízkým očekávaným rizikem kardiovaskulárních komplikací, není námitek podstoupení operačního výkonu bez dalšího dovýšetření; není pravděpodobné, že by postupy redukující riziko mohly dále ovlivnit výskyt perioperačních komplikací. Neinvazivní kardiologická zobrazovací vyšetření slouží k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem, podmínkou ale je, že výsledky těchto testů mohou nějak ovlivnit a změnit další postup.³⁹

Biomarkery

Na základě doporučení ESC by u vysoce rizikových pacientů mělo být zváženo hodnocení srdečních troponinů (laboratorní markery IM) předoperačně a poté 48-72 hodin po velké operaci. Předoperační hodnota natriuretického peptidu typu B (BNP) a N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) má další prognostický význam vzhledem k dlouhodobé mortalitě a výskytu nežádoucích kardiálních příhod po velkých nekardiálních vaskulárních operacích.³⁹

Neinvazivní vyšetření

Základním vyšetřením, rutinně používaným k předoperační verifikaci rizika kardiovaskulárních komplikací, zůstává dvanáctisvodové EKG. U pacientů se známou ICHS poskytuje EKG důležitou prognostickou informaci a je prediktorem dlouhodobých výsledků nezávisle na klinických nálezech a perioperační ischemii.

U pacientů bez kardiální anamnézy, s nízkým rizikem kardiovaskulárních příhod, není rutinně doporučováno provedení ultrazvukového (echokardiografického vyšetření) ke zhodnocení funkce levé komory srdeční. Dle doporučení ESC³⁹ ale může být provedeno u

asymptomatických pacientů s vysokým operačním rizikem. Přítomnost předoperační systolické dysfunkce levé komory srdeční, střední až těžká mitrální regurgitace a zvýšené gradienty na aortální chlopni jsou spojeny s výskytem klinicky významných kardiálních příhod.

Další neinvazivní vyšetření v kardiologii je tvořena skupinou zátěžových testů myokardu (ergometrie nebo zátěžová scintigrafie myokardu). Znamky myokardiální ischemie při nízké zátěži jsou spojeny s výrazně vyšším rizikem perioperačních a dlouhodobých kardiálních příhod. Ischemie indukovaná vysokou zátěží je spojena pouze s malým nárůstem těchto příhod, ale jejich incidence je i tak vyšší než u pacientů s negativním náhodným testem. U pacientů se sníženou tolerancí zátěže je prováděna farmakologická zátěž v kombinaci se zobrazovacími metodami – echokardiografií, perfuzní scintigrafií myokardu. Pacienti bez zátěží indukované ischemie nebo s lehkou až středně závažnou ischemií ukazující na postižení jedné nebo dvou tepen mohou podstoupit plánovaný chirurgický výkon.³⁹

Invazivní vyšetření, koronární angiografie

Invazivní vyšetření jsou doporučena u pacientů se zjištěnou rozsáhlou zátěží indukovanou ischemií, zjištěno neinvazivními vyšetřovacími metodami. Další postup je zcela individuální, je třeba na jedné straně zvážit přínos a nutnost invazivního chirurgického výkonu ve srovnání s predikovanými komplikacemi koronární revaskularizace. U pacientů odeslaných k PCI bude zahájení a pokračování protideštičkové terapie interferovat s plánovaným chirurgickým výkonem.³⁹

Farmakologické postupy snižující riziko operace

Zásadní místo v optimalizaci perioperačního průběhu kardiaka, podstupujícího velkou nesrdeční operaci je racionální a současně obezřetný přístup ve vedení perioperační antitrombotické, tj. protidestičkové a/nebo antikoagulační terapie, zahrnující rozhodnutí o načasování přerušení medikace, event. jejího nepřetržitého podávání, rozhodnutí o adekvátní „přemostňující“ antikoagulační terapii a v neposlední řadě načasování navrácení antitrombotické medikace pooperačně. Blíže o této problematice v části 4 a 5.

Léčba beta-blokátory by neměla být přerušována, pokud jsou podávány v rámci ICHS nebo arytmie, stejně tak u pacientů léčených pro kompenzované srdeční selhání při systolické dysfunkci levé komory srdeční. Pacienti s nekoronární aterosklerózou by měli být léčeni statinem v rámci sekundární prevence bez ohledu na nekardiální operaci. Statiny rovněž vedou ke stabilizaci koronárních atheromů. Statiny s dlouhým poločasem nebo prodlouženým uvolňováním jsou preferovány s překlenutím období ihned po operaci, kdy pacient nemůže přijímat perorální medikaci. Nedoporučuje se perioperační podávání nitrátů (nitroglycerinu), neboť to může představovat pro pacienty riziko hemodynamické nestability. Podávání ACE-I u stabilních pacientů se systolickou dysfunkcí je vhodné během perioperačního období nepřerušovat, u pacientů s podáváním ACE-I z důvodu arteriální hypertenze je třeba zvážit jejich vysazení 24 hodin před chirurgickým zákrokem, jejich následné znovunasazení by mělo být zahájeno hned po operaci, jakmile se stabilizuje objem krve a krevní tlak. Léčba blokátory kalciových kanálů by v perioperačním období neměla být přerušena u pacientů s vasospastickou anginou pectoris. Naopak se nedoporučuje v perioperačním období podávání agonistů α_2 -receptorů pro možné výkyvy krevního tlaku perioperačně. Co se týče diuretické terapie, tak pokud je podávána z důvodu jak hypertenze, tak i srdečního selhávání, tak se doporučuje její podávání až do dne operace a její navrácení pak co nejdříve

pooperačně. Podávání antagonistů aldosteronu šetřících K^+ a Mg^{2+} snižuje riziko náhlé smrti u pacientů s těžkým srdečním selháním.³⁹

3.3 Pooperační riziková stratifikace

Stratifikovat riziko pooperačních komplikací a mortality lze pomocí jednoduchého chirurgického „Apgar score“ (Surgical Apgar Score /SAS).¹⁴ Skóre bylo odvozeno z retrospektivní analýzy⁴⁸ dat vybraných 303 pacientů podstupujících kolektomii v Brigham and Women's Hospital v Bostonu. Primárními sledovanými výsledky byla incidence velkých komplikací nebo smrti v průběhu 30 dní od operace. Následně se skóre validovalo ve dvou prospektivních náhodně vybraných kohortových skupinách: 102 pacientů po kolektomii a 767 pacientů podstupujících obecně chirurgickou nebo cévní operaci ve stejné nemocnici. 10-bodové skóre využívá informace získané v průběhu operačního zákroku, týkající se hemodynamiky (průměrné hodnoty krevního tlaku a tepové frekvence při operaci) a krevních ztrát k predikci pooperačních komplikací, mortality a morbidit v průběhu 30 dní po provedené operaci, čímž nižší hodnota skóre, tím jsou horší sledované výsledky ($p < 0,0001$; c-index = 0,72). Ze 767 pacientů na obecné nebo cévní chirurgii, 3,8% mělo chirurgické skóre $<$ nebo $= 4$. Velké komplikace nebo úmrtí se objevily u 17 z těchto pacientů (58,6%) v průběhu 30 dní. Oproti tomu mezi 220 pacienty se skóre 9 nebo 10, pouze 8 pacientů (3,6%) mělo velkou pooperační komplikaci nebo zemřelo (relativní riziko 16,1; 95% CI, 7,6-34; $p < 0,001$). Tato pooperační stratifikace může vést k přeložení pacienta na jednotku s vyšším stupněm intenzivní péče.

4 Vedení protidestičkové léčby v perioperačním období

4.1 Kyselina acetylsalicylová

Podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové u pacientů podstupujících velkou nesrdeční operaci by v perioperačním období mělo být zvažováno individuálně dle typu operačního výkonu, dle charakteristik pacienta a zejména dle rizika perioperačních komplikací, trombotických vs. krvácivých. U pacientů, kteří podstupují plánovanou operaci páteře nebo některé neurochirurgické výkony a oční operace je doporučeno přerušit podávání kyseliny acetylsalicylové alespoň 7 dní před operací.³⁹

4.2 Duální protidestičková léčba

Data z observačních registrů ukazují, že 5 - 15% pacientů podstupujících PCI s implantací intrakoronárního stentu, potřebuje v průběhu následujících dvou let chirurgický výkon.^{49,50} Předčasné vysazení duální protidestičkové léčby po PCI zvyšuje významně riziko trombózy stentu, na druhé straně při nevysazení medikace hrozí fatální krvácivé komplikace. V ideální situaci se chirurgický výkon odloží do doby, kdy je dokončena re-endotelizace tepenného povrchu po implantaci stentu, často však tento prostor k odkladu chybí. V registru, do kterého bylo zařazeno 1358 konsekutivních pacientů léčených lékovým stentem a propuštěných na kombinaci aspirin a clopidogrel, byla chirurgická procedura identifikována jako 2. nejčastější příčina časného přerušení léčby v průběhu jednoho roku (21%) a první příčina pozdního přerušení (49%).⁵¹

Pokud nelze operační zákrok odložit, načasování přerušení nebo ponechání protidestičkové léčby závisí na typu operačního výkonu, domluvě o vedení resp. přerušeném podávání protidestičkové léčby mezi chirurgem a internistou/kardiologem, s cílem co nejlépe vybalancovat bezpečnost a riziko takového výkonu. Obtížné rozhodování ohledně protidestičkové léčby nastává v okamžiku, kdy pacient léčbu stále užívá a musí podstoupit

operaci, která nelze odložit. Dle platných doporučení lze akceptovat minimální délku trvání protidestičkové léčby jeden (kovový stent) až tři (lékový stent nové generace) měsíce, a to nezávisle na akutnosti koronární nemoci, pokud nemůže být chirurgický výkon odložen po delší dobu.³⁹ Operační výkon by měl být prováděn v nemocničním zařízení s trvale dostupným katetrizačním sálem. Doporučení stanovují, že podávání jednoho prodestičkového přípravku (nejlépe aspirin) by nemělo být přerušeno, bez ohledu na interval implantace lékového stentu – chirurgický výkon. Dle ESC je doporučeno vysadit clopidogrel a ticagrelor 5 dní a prasugrel 7 dní před chirurgickým výkonem, pokud se nejedná o pacienta s vysokým rizikem tromboembolické příhody (u těch je možno překlenout operační výkon podáváním reverzibilních intravenozních inhibitorů GP IIb/IIIa – jako je eptifibatid nebo tirofiban. Duální protidestičková léčba, jež byla vysazená v perioperačním období by měla být pooperačně vrácena ihned, jak je to možné, nejlépe do 48 hodin po chirurgickém výkonu.³⁹

Analýza 161 případů pozdní a velmi pozdní trombozy stentu, čerpající z 84 publikací ukázala, že pokud není terapie aspirinem přerušena, krátké přerušené podávání inhibitoru P2Y12 může být relativně bezpečné u pacientů po implantaci lékového stentu, nicméně ne bezprostředně po jeho implantaci, tj. do 3 měsíců od implantace.⁵² Aspirin by měl být přerušen pouze v případě, že je známo tak velké riziko krvácení, které je totožné nebo vyšší než riziko kardiovaskulárních komplikací. U pacientů, kteří potřebují provést časnou nesrdeční operaci (<6 měsíců po implantaci stentu) Americká společnost klinické farmakologie doporučuje podávání duální protidestičkové léčby nepřerušovat dle míry rizika krvácení.⁵³

Jako pacienti s vysokým rizikem perioperačních trombotických komplikací byli identifikováni nemocní a) kterým byl před < 1 měsícem implantován kovový stent, nebo lékový méně méně než před rokem, b) kteří jsou po implantaci lékového stentu déle jak ≥ 12

měsíců, ale jsou stále ve vysokém riziku vzniku trombózy stentu vzhledem k nepříznivým anatomickým nebo procedurálním charakteristikám (jako jdou dlouhé stentované segmenty, stentování více tepen nebo na více místech, překrývání stentů, malé tepny, bifurkační léze,...), c) kteří jsou po recentním akutním koronárním syndromu, nebo s anamnézou trombózy stentu, s diabetem mellitem nebo chronickým selháním ledvin.⁵⁴

Při vysazení protidestičkové terapie máme k dispozici „přemostující terapii“. Ideálním přemostujícím lékem by měl být takový, který efektivně inhibuje krevní destičky, podobně jako orální inhibitory P2Y₁₂ s rychlým nástupem účinku, stejně tak jeho rychlým ukončením.⁵⁴ UFH působí na krevní destičky tak, že zvyšuje jejich reaktivitu k aktivaci jinými agonisty jako je adenosin difosfát a váže se na glykoproteinový IIb/IIIa receptor na krevních destičkách, což má za následek protrombotické efekt. Ačkoliv LMWH nestimuluje destičky jako nefracionovaný heparin, nemá na destičky inhibiční účinky, které zůstávají klíčem k překlenutí doby během vysazení protidestičkové terapie. Přemostující terapie s perioperačně podávanými inhibitory GP IIb/IIIa tirofibanem byla v malých studiích na pacientech po recentní implantaci lékového stentu a s vysokým rizikem vzniku trombozy stentu podstupujících velkou nebo oční operaci⁵⁴, hodnocena jako proveditelná a bezpečná a později potvrzena ve větších studiích na pacientech podstupujících velké operace.⁵⁵ Přemostující léčba s použitím inhibitorů GP IIb/IIIa (tirofiban/eptifibatide) má být zahájena ≈ 72 hodin před výkonem a má pokračovat až 4-6 hodin po operaci.^{56,57} Cangrelor má oproti inhibitorům GP IIb/IIIa větší specifitu k P2Y₁₂ receptorům a kratší dobu působení. Navíc v porovnání s inhibitory GPIIb/IIIa byla u cangreloru ve studiích prokázána redukce krvácení v prodloužené infuzi. Farmakologické vlastnosti dělají z cangreloru ideální přemostující agens. Hypotéza byla testována v 2. fázi randomizované dvojité zaslepené studii BRIDGE (Maintenance of Platelet inhibition With cangrelor After discontinuation of Thienopyridines in

Patients Undergoing surgery⁵⁸), ve které 210 pacientů s akutním koronárním syndromem nebo léčených intrakoronárním stentem, užívající tienopyridiny a čekající na aortokoronární bypass byli randomizováni tak, že jedna část užívala jako přemostňující terapii cangrelor ($0,75\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) a druhá placebo po dobu nejméně 48 hodin. Podávání studijní medikace bylo přerušeno 1-6 hodin před aortokoronárním bypassesem. Podávání aspirinu nebylo přerušeno po celou perioperační periodu. Cangrelor důsledně dosáhl a udržel inhibici krevních destiček, která byla prověřena testem VerifyNow P2Y12; podávání cangreloru oproti placebo bylo spojeno s nízkým rizikem trombotických příhod (98,8% versus 19,0%; relativní riziko, 5,2; CI 3,3-8,1; $p<0,001$). Podání cangreloru nezvyšovalo vznik velkého krvácení před chirurgickým zákrokem, ačkoliv bylo zaznamenáno více epizod tzv. malého krvácení. Studie BRIDGE podpořila hypotézu, že cangrelor by mohl být vhodným přemostňujícím lékem po vysazení perorálních inhibitorů P2Y12 před kardiochirurgickou operací. Obdobný postup by mohl být zvážen také pro nekardiální chirurgii, ač ta je stran rizika krvácení velmi variabilní.

4.3 Krvácení a protideštičková léčba

Protideštičková léčba se významně podílí na snížení výskytu kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality, současně však zvyšuje riziko krvácení v závislosti na délce podávané duální prodeštičkové léčby event. kombinované léčby antikoagulační a protideštičkové. Krvácení zhoršuje jak krátkodobou tak dlouhodobou prognózu pacientů s akutním koronárním syndromem, související s vynucenou úpravou protideštičkové terapie. Malé krvácení (z nosu, z dásní, malé modřiny) nevyžaduje významný terapeutický zásah či léčbu, udává se, že se vyskytuje až u 40 % pacientů v průběhu ročního užívání duální protideštičkové léčby. Obávané a životohrožující je však krvácení intrakraniální a krvácení do gastrointestinálního traktu, jehož prevencí je u pacientů po IM na duální antiagregační léčbě, podávání inhibitorů protonové pumpy. Stratifikace nejen trombotického ale i krvácivého rizika je podstatná pro volbu optimálního léčebného postupu (účinného i bezpečného).

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction⁵⁹) klasifikace využívá objektivní laboratorní kritéria (např. hodnota krevního hemoglobinu) v zhodnocení velkého a malého krvácení, zatímco klasifikace GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries⁶⁰) spoléhá více na klinické zhodnocení (jako hemodynamická nestabilita žádající si řešení a krvácení vyžadující krevné transfuzi) a je proto více subjektivní. Riziko krvácení se zvyšuje v některých podskupinách pacientů, jako jsou pacienti vyššího věku, pacienti s anamnézou diabetu mellitu, renální dysfunkcí, ženským pohlavím a anamnézou arteriální hypertenze.^{59,61,62} Jak 30-denní, tak 6-měsíční mortalita se zvyšuje se zvyšující se závažností krvácení, jak prokázala GUSTO klasifikace. Obdobně výsledky retrospektivní analýzy pacientů po PCI prokázaly, že, výskyt 1-roční mortality byl vyšší u pacientů s velkým krvácením na základě TIMI hodnocení ve srovnání s těmi s malým nebo žádným krvácením.⁶³

Léčba krvácení, které pacienta oběhově kompromituje, nebo je až život ohrožující, nekontrolované, vyžaduje vysazení antitrombotické medikace, transfuzní léčbu a substituci objemu. Při krvácení z horní části gastrointestinálního traktu je kromě inhibitorů protonové pumpy indikováno urgentní endoskopické vyšetření. Velké krvácení vyžaduje přerušování antitrombotické medikace, vyjma situací, kdy lze krvácení zastavit specifickou intervencí. Při malém krvácení léčbu nepřerušujeme. V případě protidestičkové léčby je pro obnovení hemostázy při velkém krvácení nutná transfúze trombocytů.

5 Vedení antikoagulační léčby v perioperačním období

Perioperační vedení pacientů užívajících antikoagulační terapii je determinováno načasováním a délkou vysazení antikoagulační terapie. Přerušování antikoagulační terapie zvyšuje riziko tromboembolismu, naopak pokračování této terapie zvyšuje riziko krvácení asociované s invazivními chirurgickými výkony, oboje nepříznivě ovlivňuje mortalitu.⁶⁴⁻⁶⁶

Významný rozdíl ve vedení antikoagulační léčby je i u pacientů užívajících warfarin a u pacientů užívajících NOAC. U warfarinu (na rozdíl od NOAC) trvá několik dní, než vymizí jeho účinnost a následně pooperačně než jeho účinnost opět nastoupí, u warfarinu proto nabývá na významu použití přemostující terapie heparinem.

U každého pacienta na antikoagulační terapii by se mělo před každým plánovaným operačním výkonem v prevenci výše zmíněných komplikací odhadnout i) jeho riziko tromboembolické příhody, ii) riziko krvácení, iii) mělo by se determinovat načasování vysazení antikoagulační terapie a iv) mělo by se určit kdy a zda použít přemostující terapii heparinem.

5.1 Odhad rizika tromboembolické příhody u pacienta na antikoagulační terapie

Do skupiny pacientů s vysokým rizikem tromboembolismu řadíme pacienty s FiS, umělými srdečními chlopněmi a recentním žilním nebo tepenným tromboembolismem. Pokud máme pacienta, u kterého předpokládáme vyšší riziko tromboembolické příhody, zvyšuje se tak potřeba, co nejvíce minimalizovat interval, kdy bude pacient bez antikoagulační terapie. U pacientů s FiS je odhad rizika tromboembolismu založen na věku a jejich komorbiditách. U pacientů užívajících antikoagulační terapii z důvodu recentní hluboké žilní trombozy nebo plicní embolie, je preferováno co nejvíce oddálit chirurgický výkon (je-li to možné) s cílem riziko co nejvíce minimalizovat. Pacienti s FiS představují heterogenní skupinu pacientů s různě velkým rizikem tromboembolické příhody. V klinické praxi široce používané CHA₂DS₂VASc skóre (**tabulka 7**), které zohledňuje věk pacienta, pohlaví, přítomnost diabetu mellitu, arteriální hypertenze, městnavého srdečního selhání, předchozí proběhlé mozkové příhody a dalších vaskulárních chorob, slouží ke snadné verifikaci rizika tromboembolické příhody pacientů. Podobně existují i další skórovací systémy.

Tabulka 7. CHA₂DS₂-VASc skóre

CHA₂DS₂-VASc skóre	body
Cévní mozková příhoda	2
Věk ≥ 75 let	2
Arteriální hypertenze	1
Diabetes mellitus	1
Městnavé srdeční selhání	1
Věk mezi 65–74 lety	1
Ženské pohlaví	1
Cévní onemocnění	1
Maximum hodnota skóre	9

Chirurgické nebo jiné invazivní výkony podstoupila jedna čtvrtina pacientů ve výše zmíněné studii RE-LY³⁵ a jedna třetina pacientů ve studiích ROCKET AF³⁶ a ARISTOTLE³⁷. Ve skupině 4591 pacientů zařazených do studie RE-LY³⁵, kteří podstoupili elektivní invazivní výkon nebo chirurgický výkon, perioperační riziko tromboembolické příhody bylo 1,2%, přičemž sledovanými veličinami byly CMP, smrt z kardiovaskulární příhody a plicní embolie. Nebyl prokázán žádný signifikantní rozdíl v riziku tromboembolismu mezi warfarinem a dabigatranem, ani v případě nižší či vyšší dávky dabigatranu. Bylo prokázáno, že urgentní operace byla asociována s vyšším rizikem ischemické CMP nebo systémové embolizace než elektivní operace (warfarin:1,8% versus 0,4%; dabigatran v dávce 150mg 2x denně:1,4% versus 0,4%; dabigatran v denní dávce 110 mg 2x denně 2,8% versus 0,3%).

Z celkového počtu 4692 pacientů ze studie ROCKET-AF³⁶, u kterých musela být z nějakého důvodu přerušena antikoagulační terapie, v 40% to bylo z důvodu chirurgického nebo jiného invazivního výkonu. Riziko tromboembolické příhody během intervalu přerušené antikoagulační terapie bylo obdobné u rivaroxabanu i warfarinu (0,3% versus 0,4%). V průběhu 9260 procedur proběhlých u pacientů ve studii ARISTOTLE³⁷, perioperační riziko tromboembolismu bylo 0,57% u pacientů na warfarinu a 0,35% u pacientů na apixabanu.

5.2 Odhad rizika perioperačního velkého krvácení u pacientů užívajících antikoagulační terapii

Verifikace rizika perioperačního velkého krvácení je závislá jednak na typu chirurgického výkonu nebo invazivní procedury a souvisí také s pacientovými komorbiditami, jako je vyšší věk, snížené renální funkce a také medikace, která ovlivňuje hemostázu.^{65,67}

Obecně rozdělujeme chirurgické výkony/jiné invazivní procedury na ty s vysokým nebo nízkým krvácivým rizikem (tj. dvoudenní riziko velkého krvácení 2-4% nebo 0-2%). Mezi procedury/chirurgické výkony s vysokým rizikem krvácení patří: aortokoronární bypass, biopsie ledviny, a každá procedura trvající déle jak 45 minut, obecně se dá říct, že výkony na páteři, intrakraniální nebo srdeční jsou vždy výkonem s vyšším rizikem, protože event. krvácivá komplikace v této lokalizaci může být fatální, naopak mezi výkony s nízkým krvácivým rizikem patří cholecystektomie, operace karpálního tunelu nebo hysterektomie, také stomatologické nebo dermatologické výkony.⁶⁸

Faktory spojené s pacientem, determinující riziko velkého krvácení, mohou být kvantifikovány pomocí několika skórovacích systémů. Jedním z nejpoužívanějších je HAS-BLED skóre (**tabulka 8**), které bylo provedeno v BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER⁶⁹), což byl observační registr, který hodnotil perioperační outcomy u pacientů podstupujících invazivní procedury (jako srdeční katetrizace, implantace kardiostimulátoru, srdeční chirurgie). Téměř všichni pacienti užívali warfarin, jehož podávání bylo před invazivním výkonem přerušeno a toto období bylo překlenuto podáváním nízkomolekulárního heparinu. Během 1000 výkonů bylo zjištěno 35 klinicky závažných epizod krvácení (3,5%). HAS-BLED skóre ≥ 3 bylo nejvíce prediktivní proměnnou pro velké krvácení (HR 11,8, 95% CI 5,6-24,9). Skóre přiřazuje jeden bod arteriální hypertenzi, abnormálním renálním nebo

jaterním funkcím (2 body pro obě), mozkové příhodě, tendenci ke krvácení, labilnímu INR, vyššímu věku, užívání protideštičkové terapie a alkoholu.

Tabulka 8. HAS- BLED skóre

HAS-BLED skóre	body
Arteriální hypertenze	1
Abnormální renální nebo jaterní funkce (1 bod pro každou)	1/ 2
Mozková příhoda	1
Krvácení	1
Labilní INR	1
Vyšší věk > 65 let	1
Užívání drog nebo alkoholu (1 bod pro každé)	1 /2
Maximální hodnota	9

5.3 Rozhodnutí o načasování přerušení antikoagulační medikace

Data, která máme k dispozici, porovávající situaci, kdy je antikoagulační terapie přerušena nebo naopak pokračuje bez přerušování, jsou nedostatečná a limitovaná. Žádný skórovací model by neměl nahradit individuální rozhodování, případ od případu. Antikoagulační terapie by měla být přerušena u pacientů s vysokým rizikem velkého krvácení, naopak u procedur s nízkým rizikem krvácení by mělo být preferováno pokračování antikoagulační terapie. U pacientů s vysokým nebo velmi vysokým rizikem tromboembolické příhody by doba přerušování antikoagulační terapie měla být co nejkratší.⁷⁰

Typické trvání přerušování antikoagulační terapie je ilustrováno ve studii RE-LY³⁴, která randomizovala pacienty s nevalvulární FiS, užívajících buď warfarin nebo dabigatran v prevenci tromboembolické příhody. Zjistilo se, že téměř polovina pacientů léčených dabigatranem prodělala chirurgický výkon v průběhu 48 hodin po přerušování antikoagulační

medikace, zatímco pouze jeden z deseti pacientů na warfarinu podstoupil operaci 48 hodin od přerušení antikoagulační terapie. Incidence tromboembolické příhody byla nízká (<1%) a krvácivé příhody byly obdobné u dabigatranu i u warfarinu.

5.4 Přemostující „bridging“ antikoagulační terapie

Pod pojmem přemostující antikoagulační terapie se rozumí podávání krátce působícího antikoagulans, typicky LMWH event. UFH během přerušení podávání dlouze působícího antikoagulans, typicky warfarinu. Přemostující terapie je prostředek, jak co nejvíce minimalizovat riziko perioperačního tromboembolismu, když je vysazena chronická antikoagulační terapie. Její použití by mělo být samozřejmostí i u pacientů s vysokým rizikem tromboembolické příhody: kardioembolizační příhoda nebo systémová embolizace v proběhlých 12 týdnech, mechanická mitrální a aortální chlopeč, FiS a velmi vysoké riziko CMP ($CHA_2DS_2VASc > 5$), venozní tromboembolismus v posledních 12 týdnech, recentní implantace koronárního stentu, proběhlá tromboembolická příhoda v anamnéze během přerušení chronické antikoagulační terapie. Individuální komorbididy pacienta, které mohou zvyšovat riziko krvácení, by měly být také zvažovány.

U pacientů užívajících warfarin, kteří mají vysoké riziko tromboembolismu, je nutné překlenout perioperační období podáváním UFH nebo terapeutickými dávkami LMWH, přičemž poslední dávka LMWH by měla být podána nejpozději 12 hodin před operací. Léčba warfarinem by měla být přerušena 3-5 dní před operací a INR by mělo být měřeno denně, dokud není $\leq 1,5$. U vysoce rizikové skupiny pacientů s mechanickou chlopenní náhradou máme k dispozici přesvědčivější důkazy ve prospěch podávání UFH, jehož podávání by mělo být přerušeno 4 hodiny před operací a zahájeno po operaci, dokud nebude opět $INR > 2$. LMWH nebo UFH terapie by měla být vrácena v předprocedurální dávce 1-2 dny po výkonu, na základě pacientova hemostatického stavu, ale nejméně 12 hodin po výkonu. Warfarin by

měl být vrácen 1. nebo 2. den po zákroku na základě adekvátní hemostázy, LMWH nebo UFH terapie by měla pokračovat dokud nebude INR v terapeutickém rozmezí.³⁹ Vysazení NOAC se doporučuje dva až tři biologické poločasy před operací s vysokým rizikem krvácení. Při renální insuficienci nebo středním až vysokém riziku krvácení by měla být léčba přerušena dříve. Pooperační podávání NOAC by mělo být znovu zahájeno jeden až dva dny (v některých případech tři až pět dní) po operaci, když klesne riziko pooperačního krvácení.³⁹

5.5 Urgentní intervence ke zrušení antikoagulačního efektu – antidota

V případě nutnosti provedení emergentní operace u pacienta účinně antikoagulovaného event. jako léčba perioperačního krvácení antikoagulovaného pacienta, máme k dispozici látky s potenciálně protrombotickým efektem, např. protrombinový komplex, produkty plazmy, specifická antidota. U pacientů na warfarinu, u kterých potřebujeme snížit antikoagulační účinek, je strategie redukce antikoagulačního účinku závislá na stupni antikoagulace (PT/INR, klinické krvácení), urgenci plánovaného výkonu a míře rizika krvácení. U semiurgentních výkonů se doporučuje podání orálního nebo intravenozního vitamínu K v dávce 2,5-5mg. V případě urgentních výkonů nebo v případě velkého krvácení máme k dispozici koncentráty protrombinového komplexu (PCCs) nebo produkty plazmy (čerstvá mražená plazma, plazma zmražená v průběhu 24 hodin, vitamín K). Praxbind (idarucizumab) je specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu a je indikován u dospělých pacientů v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky: při naléhavých chirurgických/urgentních výkonech, při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení. Doporučená dávka je 5 g (2 x 2,5 g/50 ml). Podává se intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každá v délce 5 až 10 min., nebo jako bolusová injekce.⁷¹

Pro případ přerušování účinku přímých inhibitorů faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban a endoxaban) byl recentně vyvinut andexanet alfa, rekombinantní varianta faktoru Xa, čekající

na schválení. V Evropě se jeho dostupnost očekává na konci roku 2017 nebo na začátku roku 2018.⁷²

6 Původní práce

6.1 Studie PRAGUE 14 jako východisko původní práce

Východiskem pro vlastní výzkum byla multicentrická prospektivní studie PRAGUE 14¹, do které byli zařazeni všichni konsektivní pacienti s alespoň jednou známou kardiovaskulární chorobou, podstupující akutně nebo plánovaně velkou nesrdeční operaci na jedné z 5 chirurgických klinik Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze mezi lety 2011-2013. Cílem studie byla analýza vlivu perioperačního vedení/přerušování antitrombotické medikace na vznik trombotických/ischemických nebo krvácivých komplikací v perioperačním období. Při přerušování antitrombotické medikace se předpokládalo méně krvácivých komplikací za cenu zvýšeného počtu trombotických/ischemických komplikací. Načasování přerušování antitrombotické medikace bylo zcela individuální a v kompetenci chirurga a anesteziologa, event. v jejich kooperaci s internistou či kardiologem. U každého zařazeného pacienta byla zjišťována jeho kardiovaskulární anamnéza, další komorbididy, základní předoperační laboratorní hodnoty, antitrombotická medikace a načasování jejího vysazení, typ operace, akutní vs. elektivní výkon, podaná anestezie, prevence tromboembolické nemoci, výskyt perioperačních krvácivých a ischemických/trombotických příhod a perioperační mortalita. Do studie bylo zařazeno 1200 pacientů (věk 74.2 ± 10.2 , žen 42.7%), soubor byl tvořen 43,3% pacienty operovanými na obecné chirurgii, 39.9% ortopedickými pacienty, 10,5% urologickými a 5,5% neurochirurgickými pacienty, z Anesteziologicko-resuscitační kliniky ještě 0,8% pacientů (pacienti, kteří podstoupili komplexní výkony s nutností pooperační péče na Anesteziologicko-resuscitačním oddělení). Základní charakteristika studijní populace PRAGUE 14 dle typu perioperačních komplikací je v **tabulce 9**.

Tabulka 9. Základní charakteristika studijní populace PRAGUE 14 dle typu perioperačních komplikací

<i>Parametr</i>	<i>Pacienti bez komplikací</i>	<i>Pacienti s ischemickou komplikací</i>	<i>Pacienti s krvácivou komplikací</i>	<i>Pacienti s oběma typy komplikací</i>
N=	973	67	136	24
Průměrný věk	73,9±10,2	78,9±11,5	73,4±8,8	77,5±9,8
Ženské pohlaví	434(44,6%)	31(46,3%)	52(38,2%)	10(41,7%)
Průměrná hmotnost	79,1±16,2	76,7±19,9%	79,2±14,0	74,0±15,4
Diabetes mellitus	291(29,9%)	24(35,8%)	46(33,8%)	10(41,7%)
Arteriální hypertenze	758(77,9%)	48(71,6%)	111(81,6%)	17(70,8%)
Chronické selhání ledvin	110(11,3%)	5(7,5%)	17(12,5%)	3(12,5%)
Chronické onemocnění jater	44(4,5%)	2(3,0%)	5(3,7%)	3(12,5%)
Chronické onemocnění plic	121(12,4%)	13(19,4%)	15(11,0%)	6(25,0%)
Probíhající nádorové onemocnění	152(15,6%)	11(16,4%)	20(14,7%)	4(16,7%)
Probíhající hematologické onemocnění	30(3,1%)	1(1,5%)	6(4,4%)	1(4,2%)
Přítomnost cévního (koronárního nebo periferního stentu)	195(20,0%)	12(17,9%)	36(26,5%)	9(37,5%)
Anamnéza krvácení vyžadujícího léčbu	9(0,8%)	1(1,2%)	0(0%)	0(0%)

Zastoupení kardiovaskulárních onemocnění bylo následující: ICHS (n=820), FiS (n=369), chlopenní vada (n=176), CMP v anamnéze (n=127), přítomnost umělé srdeční chlopně (n=72), městnavé srdeční selhání (n=48), předchozí žilní tromboembolismus (n=40) a kardiomyopatie (n=23). Pacienti podstoupili buď akutní (37,4%) nebo elektivní operaci (61,4%).

Ischemické komplikace se perioperačně vyskytly u 91 pacientů (7.6%), z toho s následkem smrti v 37.4%. Multivariantní analýza prokázala jako nezávislé prediktory ischemických komplikací věk, anémii známou již před operací, srdeční selhání v anamnéze, recentně provedenou PCI, akutně provedenou operaci (versus elektivní) a celkovou anestezii (**Tabulka 10**). Perioperační velké krvácivé komplikace se vyskytly u 160 pacientů (13.3%) z toho 1.2% skončilo fatálně. 24 pacientů mělo současně i kardiovaskulární komplikaci. Multivariantní analýza determinovala 3 nezávislé prediktory pro vznik krvácivých komplikací: užití warfarinu v posledních 3 dnech, anamnézu arteriální hypertenze a celkovou anestezii (**Tabulka 11,12**).

Tabulka 10. Univariantní (adjustované na věk) a multivariantní odhady potenciálních prediktorů perioperačního rizika ischemických komplikací

<i>Prediktory</i>	<i>Poznámka</i>	<i>Univariantní model OR(95%CI) p hodnota</i>	<i>Multivariantní model OR(95%CI) p hodnota</i>
Základní charakteristika			
Věk		1,05 (1,03-1,08); p<0,001	1,04 (1,02-1,08); p<0,001
Hemoglobin (pod normou)	Vs. normální hodnota	2,26 (1,45-3,52); p<0,001	1,91 (1,21-3,03); p=0,005
Krevní destičky (nad normou)	Vs. normální hodnota	2,55 (1,19-5,47); p=0,016	
Kreatinin (nad normou)	Vs. normální hodnota	1,81 (1,16-2,82); p=0,009	
Předchozí PCI	Vs. ne	2,25 (1,35-3,78); p=0,002	1,91 (1,09-3,34); p=0,023
Chronické srdeční selhání	Vs. ne	3,12 (1,48-6,57); p=0,003	2,80 (1,26-6,22); p= 0,011
Arteriální hypertenze	Vs. ne	0,61 (0,37-0,99); p=0,043	
nikotinismus	Vs. ne	2,05 (1,03-4,11); p=0,042	
Antitrombotická léčba			
Vysazení aspirinu ≤ 7 dní před operací	Vs. >7 dní nebo aspirin nebyl užíván	1,32 (0,85-2,06) n.s.	
	Vs. >7 dní	1,87 (0,84-4,13) n.s.	
Vysazení aspirinu ≤ 3 dny před operací	Vs. >3 dny nebo aspirin nebyl užíván	1,71 (1,04-2,78); p=0,031	
	Vs. >3 dny	1,68 (0,79-3,62) n.s.	
Vysazení clopidogrelu/ticlopidinu ≤ 3 dny před operací	Vs. >3 dny	1,49 (0,29-7,54) n.s.	
Vysazení warfarinu ≤ 3 dny před operací	Vs. >3 dny nebo warfarin nebyl užíván	2,61 (1,16-5,86); p=0,020	
	Vs. >3 dny	2,94 (0,93-9,23) n.s.	
Charakteristika operace			
Akutní operace	Vs. elektivní	3,94 (2,38-6,54); p<0,001	4,0 (2,41-6,66); p<0,001
Celková anestezie	Vs. ne	1,99 (1,22-3,28); p=0,006	2,22 (1,31-3,78); p=0,003
vyšší krevní ztráty než je obvyklé	Vs. ne	2,08 (1,21-3,59); p= 0,008	

Tabulka 11. Perioperační krvácivé komplikace ve studii PRAGUE 14 dle typu krvácení

<i>Typ krvácení (klasifikace studie PRAGUE 14)</i>	<i>Počet pacientů</i>
Fatální krvácení	2
Pooperační závažné krvácení s nutností chirurgické revize	16
Pooperační závažné krvácení s nutností krevní transfuze, nikoliv s nutností chirurgické revize	25
Závažné/velké krvácení komplikující průběh chirurgického výkonu	13
Krvácení v průběhu chirurgického výkonu, větší než obvyklé, prodlužující výkon	103

Tabulka 12. Univariantní (adjustované na věk) a multivariantní odhady potenciálních prediktorů perioperačního rizika krvácení

<i>Prediktory</i>	<i>Poznámka</i>	<i>Univariantní model OR(95%CI) p hodnota</i>	<i>Multivariantní model OR(95%CI) p hodnota</i>
Anamnestické údaje			
Arteriální hypertenze		1,54 (0,99-2,41); p=0,045	1,61 (1,03-2,53); p = 0,037
Antitrombotická medikace			
Užívání aspirinu v posledních 30 dnech před operací		0,72 (0,52-1,03) n.s.	
Počet dnů, kdy byl aspirin vysazen před operací		0,99 (0,96-1,02) n.s.	
- Pouze před akutní operací		1,01 (0,92-1,10) n.s.	
- Pouze před elektivní operací		0,99 (0,94-1,03) n.s.	
Vysazení aspirinu ≤ 7 dní před operací	Vs. >7 dní nebo aspirin nebyl užíván	0,74 (0,51-1,07) n.s.	
	Vs. >7 dní	0,97 (0,57-1,62) n.s.	
Vysazení aspirinu ≤ 3 dny před operací	Vs. >3 dny nebo aspirin nebyl užíván	0,81 (0,51-1,27) n.s.	
	Vs. > 3 dny	1,05 (0,60-1,85) n.s.	
Počet dnů, kdy byl clopidogrel/ticlopidin vysazen před operací		0,88 (0,72-1,08) n.s.	
Užívání warfarinu v posledních 30 dnech před operací		1,56 (1,09-2,24); p= 0,017	
Počet dnů, kdy byl warfarin vysazen před operací		0,97 (0,92-1,02) n.s.	
- Pouze před akutní operací		0,89 (0,77-1,04) n.s.	
- Pouze před plánovanou operací		0,99 (0,94-1,06) n.s.	
Vysazení warfarinu ≤ 3 dny před operací	Vs. >3 dny nebo warfarin nebyl užíván	3,12 (1,62-6,01); p = 0,002	3,11 (1,61-6,02); p = 0,001
INR > 1,2	INR ≤ 1,2	0,89 (0,47-1,69) n.s.	
Charakteristika operace			
Akutně provedená operace	Vs. elektivní	1,27 (0,91-1,78) n.s.	
Celková anestezie		1,47 (1,02-2,11); p=0,037	1,47 (1,01-2,14); p = 0,040

Celková nemocniční mortalita byla 3.9% (n=47) to je 4,3x vyšší než 0,9% mortalita zbývajících 17 740 pacientů bez kardiovaskulárního onemocnění, kteří podstoupili velkou nesrdeční operaci během období studie. Jako příčiny mortality byly identifikovány: srdeční selhání u 20 pacientů, plicní embolie v 7 případech, IM u 3 pacientů, náhlá smrt u 2, akutní mozková příhoda u 2 a velké krvácení s následkem smrti taktéž u 2 pacientů. Jiná příčina smrti byla zjištěna u 7 pacientů. Multivariantní analýza určila jako nezávislé prediktory nemocniční mortality věk, předoperační anémii, anamnézu chronického srdečního selhání, akutní operaci a celkovou anestezii.

Délka vysazení aspirinu před operací neovlivnila výskyt ischemických ani krvácivých komplikací v perioperačním období. Předoperační přerušení warfarinu ≤ 3 dny před operací bylo nezávislým prediktorem krvácivých komplikací. Perioperační ischemické komplikace byly v porovnání s krvácivými méně časně, jejich fatalita ale vysoká. Registr PRAGUE 14 prokázal, že individuální vedení protidestičkové léčby je v prevenci perioperačních krvácivých/ischemických komplikací optimální. Rozhodování o přerušení antitrombotické terapie by mělo odrážet charakteristiky a komorbidity daného pacienta, typ antitrombotické medikace, délku jejího užívání a indikaci k ní, typ operačního výkonu a jeho rizika. Registr PRAGUE 14 současně potvrdil, že kardiaci jsou v perioperačním období výrazně více ohroženi rizikem perioperačního úmrtí než obecná populace bez známých kardiovaskulárních onemocnění.

6.2 Původní práce

6.2.1 Východiska

V rámci svého výzkumu jsem vycházela z výše zmíněného registru PRAGUE 14, na kterého realizaci jsem aktivně participovala, a věnovala se subpopulaci pacientů s FiS. Incidence FiS v populaci je 0.4-1.0% a vyskytuje se až u 5% pacientů mezi 60.-70. rokem a její prevalence signifikantně stoupá u pacientů starších 80 let (okolo 10% pacientů).⁷³ Arytmie je příčinou protrombotického a hyperkoagulačního stavu.⁷⁴ Bylo zjištěno, že pacienti s FiS mají vyšší počet destičkových mikročástic a solubilního P-selektinu než pacienti se sinusovým rytmem. U pacientů s FiS byly detekovány abnormality koagulačních faktorů, včetně tkáňového faktoru, von Willebrandova faktoru, faktoru IX a X, trombinu a fibrinu.⁷⁵ Studie dále dokumentovaly asociaci mezi beta mikroglobulinem, specifickým proteinem krevních destiček, který iniciuje aktivaci destiček a síňovými (intrakardiálními) tromby detekovanými při jícnové echokardiografii.⁷⁶

6.2.2 Stratifikace rizikovosti pacientů s fibrilací síní s indikací k užívání protideštičkové terapie pro akutní koronární syndrom

Rizikovost pacientů s FiS byla tématem recentně publikované vlastní práce (Efficacy of P2Y₁₂ receptor antagonists in patients with atrial fibrillation according to the CHA₂DS₂VASc score⁷⁷), kde jsme se zabývali stratifikací rizika pacientů s FiS užívajících protideštičkovou léčbu pro akutní koronární syndrom. Primárním cílem práce bylo prověřit, zda FiS ovlivňuje efektivitu inhibitorů P2Y₁₂ u pacientů po implantaci intrakoronárního stentu a zjistit, zda existuje vztah mezi rizikem tromboembolismu (vyjádřeném pomocí CHA₂DS₂VASc skóre) a efektivitou protideštičkových léků.

Je známo, že okolo 70-80% pacientů s FiS je indikováno k chronické antikoagulační terapii a okolo 20-30% těchto pacientů má koronární nemoc.^{78,79} Antikoagulační či

protidestičková léčba i jejich kombinace, zejména tzv. triple terapie (warfarin + aspirin + clopidogrel) signifikantně zvyšují riziko krvácivých komplikací. Recentní studie ukázaly, že triple terapie je asociována s 7% rizikem velkého krvácení.⁸⁰ Pouze omezená data byla publikovaná o kombinované léčbě, která zahrnuje místo clopidogrelu novou generaci inhibitorů P2Y₁₂ (prasugrel, ticagrelor).⁸¹ Nové inhibitory P2Y₁₂ jsou ve srovnání s clopidogrelem efektivnější ve snížení reaktivity destiček a tím i ve snížení ischemického rizika, ale za cenu vyššího rizika velkého krvácení. Velké krvácivé komplikace zvyšují mortalitu kardiaků. Při indikaci triple terapie musí proto být vždy zvažováno ischemické a krvácivé riziko individuálně. CHA₂DS₂VASc skóre, které je široce užívané v klinické praxi, pomáhá zhodnotit individuální riziko tromboembolických komplikací u pacientů s FiS a predeterminuje strategii antikoagulační terapie.

Pro účely práce byla analyzována data z prospektivního registru LAPCOR (Laboratory AntiPlatelet efficacy and Clinical Outcome Registry; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02264912). Studijní populace byla tvořena 896 pacienty, kteří podstoupili implantaci intrakoronárního stentu plánovaně nebo pro akutní koronární syndrom mezi lety 2009 - 2014 v Kardiocentru 3. LF UK a FNKV. Studijní protokol byl schválen Etickou komisí Univerzitní nemocnice Královské Vinohrady v Praze. Konsekutivní pacienti byli zařazeni po podepsání informovaného souhlasu, nebyla nastavena žádná vylučovací kritéria. Aktivace / reaktivita destiček byla měřena stanovením fosforylace proteinu VASP (vasodilator stimulated-phosphoprotein) průtokovou cytometrií 24 ± 4hodin po nasycovací dávce jednoho z inhibitorů P2Y₁₂ (clopidogrel 600mg, prasugrel 60mg, ticagrelor 180mg) a byla vyjádřena pomocí Platelet Reactivity index (PRI). Vysoká reaktivita destiček byla definována jako PRI ≥50. Výše CHA₂DS₂VASc skóre bylo hodnocena u všech pacientů. Nedostatečná protidestičková efektivita protidestičkových lůků byla vyjádřena pomocí High on Treatment Platelet Reactivity (HTPR).

Charakteristika studijní populace je prezentována v **tabulce 13**. Skupinu pacientů s clopidogrelem tvořilo 639 pacientů (16,28% pacientů s FiS, 65,4% PCI pro akutní koronární syndrom), skupina s prasugrelem z 136 pacientů (5,15% pacientů s FiS) a skupina s ticagrelorem z 121 pacientů (14,05% pacientů s FiS).

Zjistili jsme, že prasugrel a ticagrelor jsou signifikantně účinnější než clopidogrel bez ohledu na přítomnost FiS. Ve skupině pacientů s clopidogrelem byl median PRI 44,9% (IQR 36,1) vs. ve skupině s podávaným prasugrelem/ticagrelorem byl median 12,6% (IQR 17,2) ($p < 0,001$). HTPR byla detekována ve skupině s clopidogrelem v 42,8%, zatímco ve skupině s prasugrelem/ticagrelorem v 7,5% ($p < 0,001$).

Univariantní a multivariantní logistická regrese byly použity k testování vztahu mezi CHA_2DS_2VASc skóre a efektivitou P2Y₁₂ inhibitorů. S pomocí univariantní analýzy bylo CHA_2DS_2VASc skóre rozpoznáno jako signifikantní prediktor HTPR u pacientů léčených clopidogrelem, kteří podstoupili PCI s implantací stentu pro akutní koronární syndrom ($p=0,015$), zejména pokud CHA_2DS_2VASc skóre bylo ≥ 5 (odds ratio 1,72 (95%CI 1,13-2,63, $p=0,011$)). Výsledek zůstal signifikantní i po adjustaci na nezávislé proměnné v multivariantní analýze (adjustované odds ratio 1,74 (95% CI 1,02-2,98, $p = 0,041$)). Nebyla prokázána žádná signifikantní korelace mezi efektivitou prasugrelu nebo ticagreloru a CHA_2DS_2VASc skóre ($p= 0,879$) (**Obrázek 5**).

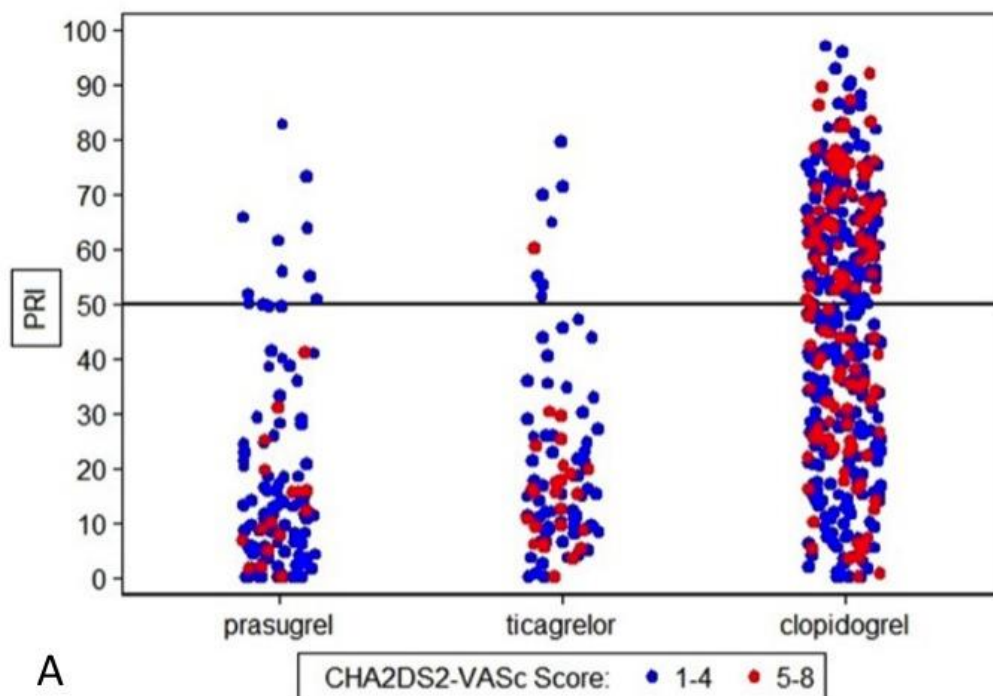
Naše výsledky dokumentovaly, že CHA_2DS_2VASc skóre je významným prediktorem nedostatečné inhibice destiček u pacientů s FiS, léčených clopidogrem pro akutní koronární syndrom, a to zejména u těch s nejvyšším trombotickým rizikem (CHA_2DS_2VASc skóre ≥ 5). Současně jsme potvrdili, že nová generace inhibitorů P2Y₁₂- prasugrel a ticagrelor - je významně účinnější než clopidogrel a zabezpečuje dostatečnou inhibici reaktivity destiček u pacientů s FiS a nejvyšším trombotickým rizikem. Výsledky naší práce ukazují, že u pacientů

s FiS a vysokým trombotickým rizikem, kteří podstupují implantaci intrakoronárního stentu pro akutní koronární syndrom, by měl být clopidogrel nahrazen novou, efektivnější generací inhibitorů receptoru P2Y₁₂, a to zejména u pacientů s nízkým rizikem krvácení a u pacientů, kteří nemohou užívat antikoagulační léčbu.

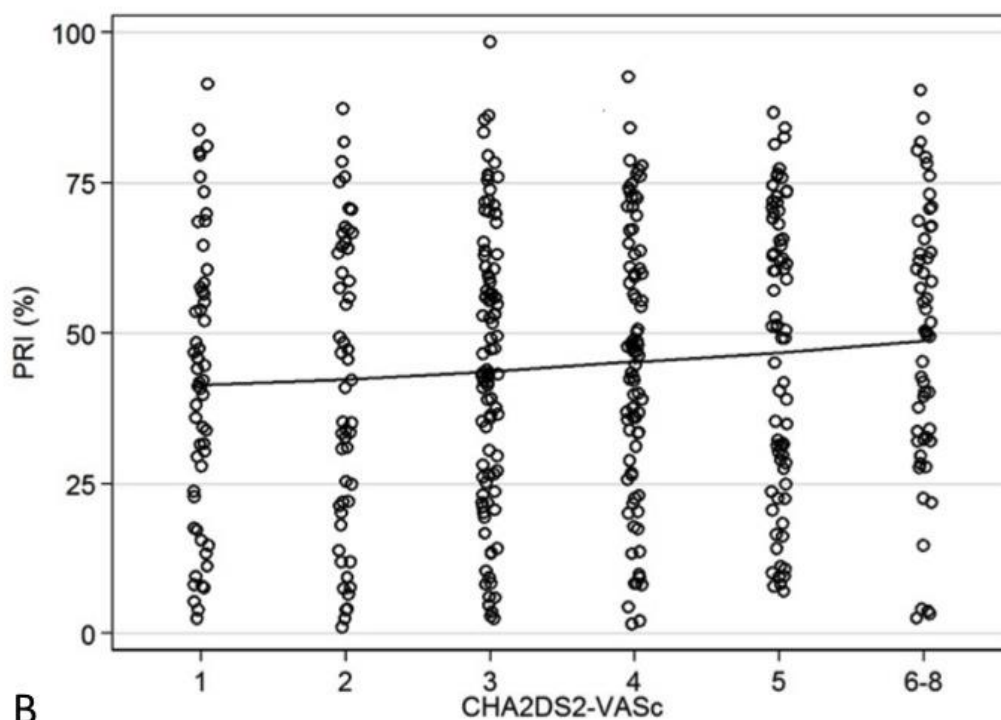
Tabulka 13. Základní charakteristika studijní populace na základě přítomnosti FiS

	<i>Pacienti bez FiS</i>		<i>Pacienti s FiS</i>		<i>p</i> (hodnot <i>a</i>)
	<i>n=768</i>		<i>n=128</i>		
Věk	65.6	(12.2)	74.6	(9.3)	<0.001
Pohlaví (muži)	432	(67.2)	59	(51.8)	0.002
Body mass index (BMI)	28.5	(4.5)	27.6	(4.7)	0.043
Akutní koronární syndrom	468	(72.8)	69	(60.5)	0.010
Arteriální hypertenze	436	(67.8)	92	(80.7)	0.006
Diabetes mellitus	210	(32.7)	36	(31.6)	0.914
Dyslipidémie	240	(37.3)	45	(39.5)	0.676
Infarkt myokardu v anamnéze	157	(24.5)	36	(31.6)	0.129
Aortokoronární bypass v anamnéze	65	(10.1)	13	(11.4)	0.738
Ischemická choroba dolních končetin	47	(7.3)	15	(13.2)	0.042
Mozková příhoda v anamnéze	41	(6.4)	21	(18.4)	<0.001
Kouření	250	(39.7)	26	(23.0)	0.001
Chronická renální insuficience	73	(11.4)	18	(15.9)	0.209
Glomerulární filtrace (GFR) před PCI	73.6	(56.6-89.4)	58.5	(44.8-77.3)	<0.001
GFR po PCI	73.1	(54.8-89.4)	59.0	(40.4-69.2)	<0.001
Hemoglobin	13.9	(12.7-14.9)	13.7	(12.5-14.7)	0.200
Krevní destičky	227	(190-270)	209.5	(175-273)	0.014
INR	1.11	(1.05-1.21)	1.19	(1.10-1.27)	<0.001
Clopidogrel	535	(83.7%)	104	(16.3%)	
Prasugrel	129	(94.6%)	7	(5.2%)	
Ticagrelor	104	(85.9%)	17	(14.1%)	

Obrázek 5. Korelace mezi CHA_2DS_2VAsc skóre a efektivitou inhibitorů $P2Y_{12}$ A/ CHA_2DS_2VAsc skóre a efektivita inhibitorů $P2Y_{12}$ u pacientů s akutním koronárním syndromem B/ CHA_2DS_2VAsc skóre a efektivita clopidogrelu u pacientů s akutním koronárním syndromem



A



B

6.3 Subanalýza studie PRAGUE 14

V rámci vlastního výzkumu jsme analyzovali skupinu všech pacientů s FiS z registru PRAGUE 14, propuštěných po velké nekardiální operaci s ohledem na načasování nasazení antitrombotické medikace pooperačně a v jednoročním sledování jsme se zaměřili na jejich mortalitu.

6.3.1 Východiska

FiS signifikantně zvyšuje riziko ischemické CMP a dalších kardioembolizačních příhod. Incidence CMP u pacientů s non-valvulární FiS je 2-7 krát vyšší než u běžné populace. U pacientů s valvulární FiS (tj. způsobenou chlopenní vadou) je riziko CMP až 17x vyšší⁸² a to je také důvod, proč je u takových pacientů indikována antikoagulační terapie.

Okolo 15-20% pacientů s FiS užívá pouze aspirin nikoliv antikoagulační terapii,^{83,84} jsou to většinou starší pacienti, nebo pacienti s vyšším rizikem krvácení nebo malým rizikem vzniku tromboembolické příhody. Nekardiální operace jsou, jak už bylo výše diskutováno, spojeny s různě dlouhou periodou vysazené chronicky užívané antitrombotické medikace.

Analyzovali jsme, zda byla antitrombotická medikace vrácena před propuštěním po velké nekardiální operaci všem pacientů s FiS a pokusili jsme se identifikovat možné prediktory navrácení antitrombotik před propuštěním. Cílem práce bylo jednak srovnat roční mortalitu pacientů s FiS a bez FiS, propuštěných po velké nekardiální operaci a zhodnotit vliv pooperačního nenasazení antitrombotik na mortalitu. Sledovali jsme také prediktory a příčiny jednoroční mortality.

6.3.2 Metodika práce

Byla provedena subanalýza studie PRAGUE 14. Studijní populace byla tvořena 366 pacienty, (30.6%, věk 75.9 ± 10.5 let, žen 42.3%, 42.9% akutně operovaných), z komorbidit byla významně zastoupena arteriální hypertenze (N=287), ICHS (N=139), diabetes mellitus (N=104), chlopenní vady (N=71), anamnézu tromboembolické příhody mělo 71 pacientů. Chirurgická pracoviště dle počtu pacientů s FiS byla zastoupena následovně: obecná chirurgie (47.5% pacientů), ortopedie-traumatologie (35.5% pacientů) urologie (7.1% pacientů), neurochirurgie (8.2% pacientů). Byly sledovány základní charakteristiky každého pacienta s FiS (věk, pohlaví, anamnéza kardiovaskulárních chorob, kardiovaskulární rizikové faktory, další komorbidity, akutní vs. elektivní operace a typ chirurgického výkonu). Antitrombotická medikace zařazených pacientů byla pro účely této analýzy rozdělena do 3 skupin i) aspirin ii) aspirin+ clopidogrel, iii) warfarin. Ověřovali jsme, zda vůbec a kdy byla pacientům po velké nesrdeční operaci navrácena jejich antitrombotická léčba. Pacienti s FiS byli rozděleni na ty, kteří byli propuštěni z nemocnice na své antitrombotické léčbě (a ta mohla bych nasazena nejpozději v den propuštění) a na ty, kterým byla antitrombotika vrácena v období po propuštění z nemocnice do 1 roku poté a konečně na ty, kterým antitrombotická léčba nebyla v průběhu roku od provedené operace vrácena. Načasování přerušení a stejně tak navrácení antitrombotické medikace bylo v kompetenci ošetřujícího chirurga ve spolupráci s internistou event. kardiologem. Hledali jsme možné prediktory časného (ne)navrácení antitrombotické léčby při propuštění z nemocnice. Srovnávali jsme roční mortalitu pacientů s Fis a bez Fis, propuštěných po velké nekardiální operaci a hodnotili jsme vliv pooperačního nenasazení antitrombotik na mortalitu. Zjišťovali jsme současně prediktory a příčiny jednorocní mortality pacientů s Fis.

6.3.3 Statistická analýza

Analýza dat byla provedena v programu Stata 14.1 StatSoft. V deskriptivní analýze jsou kontinuální parametry udávány jako průměr \pm směrodatná odchylka, binární/kategorická data jako počty a procenta. Pro analýzu binárních závislých proměnných jsme použili univariantní a multivariantní logistickou regresi. Výstupem logistické regrese je odds ratio s 95% konfidenčním intervalem a hladinou statistické významnosti. Jako statisticky signifikantní je považována hladina významnosti $p < 0.05$. Pokud některá z kombinací binární závislé a nezávislé proměnné nemá žádnou observaci, použili jsme exaktní logistickou regresi. Logistickou regresi jsme použili i pro analýzu 1-letých outcomových parametrů. Pro zobrazení 1-letého přežití jsme použili Kaplan-Meierovy grafy s log-rank testem.

6.3.4 Výsledky

Základní charakteristika studijní populace je uvedena v **tabulce 14**. Pacienti s FiS byli signifikantně starší ($p < 0.001$) a častěji měli v anamnéze chlopenní vadu ($p = 0.001$) v porovnání s pacienty bez FiS. Část pacientů s FiS ($N=41$) trvale neužívala žádnou antitrombotickou léčbu, u všech ostatních pacientů s FiS bylo perioperačně podávání antitrombotik přerušeno. Skupina pacientů s perioperačně přerušeným podáváním aspirinu byla tvořena 133 pacienty (36.3 %), skupina pacientů s přerušenou duální protidesičkovou léčbou (aspirin + clopidogrel) 12 pacienty (3.3%), pacientů s přerušeným užíváním warfarinu bylo 177 (48.4 %), 3 pacienti byli na kombinaci warfarin + aspirin. Nová antikoagulancia v naší populaci pacientů nebyla zastoupena. Pacienti užívající aspirin byli signifikantně starší a častěji ženského pohlaví, než pacienti užívající warfarin. Základní charakteristika pacientů s FiS dle toho zda užívali aspirin nebo warfarin a dle toho, zda jim byl vrácen při propuštění je v **tabulce 15,16**.

Tabulka 14. Základní charakteristika studijní populace PRAGUE 14 na základě přítomnosti FiS

	<i>Pacienti s FiS</i> (n=366)		<i>Pacienti bez FiS</i> (n=834)		<i>p hodnota</i>
Průměrný věk (roky)	75.8 ± 9.3		73.5 ± 10.5		<0.001
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>P hodnota</i>
Ženské pohlaví	155	(42.3)	372	(31.0)	0.438
ICHS	139	(38.0)	471	(39.3)	<0.001
Anamnéza IM	65	(17.8)	267	(22.3)	<0.001
Anamnéza CABG	35	(9.6)	123	(10.3)	0.014
Chlopenní vady	71	(19.4)	102	(8.5)	0.001
Kardiomyopatie	10	(37.3)	13	(39.5)	0.181
Přítomnost chlopenní náhrady	8	(2.2)	21	(1.8)	0.724
Anamnéza plicní embolie	8	(2.2)	64	(5.3)	0.001
Anamnéza žilního tromboembolismu	23	(6.3)	60	(5.0)	0.557
Anamnéza CMP	40	(10.9)	87	(7.3)	0.812
Chronické srdeční selhání	17	(4.6)	31	(2.6)	0.458
Diabetes mellitus	104	(28.4)	267	(22.3)	0.201
Arteriální hypertenze	287	(78.4)	644	(53.7)	0.725
Kouření	26	(7.1)	87	(7.3)	0.068
Chronické onemocnění ledvin	49	(13.4)	86	(17.2)	0.127
Aspirin	133	(36.3)	566	(47.2)	
Aspirin + clopidogrel	12	(3.3)	32	(2.7)	
Warfarin	177	(48.4)	117	(9.8)	

Tabulka 15. Základní charakteristika pacientů s FiS na základě předoperačního užívání aspirinu vs. warfarinu

	<i>Aspirin</i>		<i>Warfarin</i>		<i>p</i>
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>hodnota</i>
Věk (roky)	77.5 ± 10.4		75.3 ± 7.8		0.04
Ženské pohlaví	61	(45.9)	65	(36.7)	0.026
ICHS	61	(45.9)	57	(32.2)	0.011
Anamnéza IM	31	(23.3)	28	(15.8)	0.123
Anamnéza CABG	15	(11.3)	15	(8.5)	0.396
Chlopenní vada	23	(17.3)	44	(24.9)	0.067
Anamnéza plicní embolie	1	(0.8)	6	(3.4)	0.163
Anamnéza žilního tromboembolismu	6	(4.5)	16	(9.0)	0.111
Anamnéza CMP	18	(13.5)	18	(10.1)	0.414
Chronické srdeční selhání	4	(3.0)	10	(5.6)	0.290
Diabetes mellitus	43	(32.3)	42	(23.7)	0.077
Arteriální hypertenze	105	(78.9)	144	(81.4)	0.562
Chronické selhání ledvin	22	(16.5)	19	(10.7)	0.129
Typ chirurgického výkonu (akutní)	63	(47.3)	64	(36.2)	0.039

Tabulka 16. Základní charakteristika pacientů s FiS na základě (ne)nasazení aspirinu a warfarinu před propuštěním z nemocnice

	Readministrace aspirinu		Readministrace warfarinu	
	<i>Před/po propuštění</i>	<i>p (hodnota)</i>	<i>Před/po propuštění</i>	<i>p (hodnota)</i>
Pohlaví (ženské)	n=29/24	p=1.000	n=41/21	p=0.053
Akutní chirurgie	n=28/29	p=0.431	n=34/25	p=0.870
Elektivní chirurgie	n=29/29		n=59/48	
ICHS	n=26/16	p=0.234	n=29/21	p=0.865
Chlopenní vada	n=6/8	p=0.399	n=20/18	p=0.717
Anamnéza plicní embolie	n=0/1	p=0.457	n=3/3	p=1.000
Anamnéza žilního tromboembolismu	n=2/2	p=1.000	n=9/6	p=0.792
Anamnéza CMP	n=7/5	p=1.000	n=10/6	p=0.792
Chronické srdeční selhání	n=0/3	p=0.092	n=8/2	p=0.188
Diabetes mellitus	n=16/15	p=0.831	n=18/23	p=0.102

Pacientům s perioperačně přerušným aspirinem (133 pacientů 77.5 ± 10.4 let, žen 48.9 %, 47.4 % akutně operovaných) nebyl aspirin vrácen při propuštění v 57.2 %. Mezi těmito pacienty bylo 40% pacientů s ICHS a 9.1% pacientů mělo v anamnéze prodělanou CMP. Duální antiagregační terapie (12 pacientů, věk 74 ± 12 let, žen 68.3 %, 75.0 % akutně operovaných) byla při propuštění vrácena v 91,7 % případů. Pacienti s perioperačně přerušným podáváním warfarinu (75.3±7.8 let, žen 36.7 %, 36.2 % akutně operovaných) odešli bez warfarinu při propuštění v 43.71 %, mezi těmito pacienty bylo 14,7% pacientů s ICHS, 2.7 % pacientů s mechanickou chlopenní náhradou a 10.7 % pacientů mělo v anamnéze CMP.

Pacienti s FiS byli propuštěni v 51,8% (N =183) případů na své chronické perorální antitrombotické terapii. 31,4% (N = 111) pacientů začalo užívat svá antitrombotika až v období od propuštění do jednoho roku, přičemž jen 42 těchto pacientů odcházelo s tzv.

přemost'ující léčbou nízkomolekulárním heparinem (preventivní dávka n= 41, terapeutická dávka n=1). Původní antitrombotická léčba nebyla v průběhu ročního sledování navracena 2.3 % (N = 8) pacientům s FiS (3 z nich odcházeli při propuštění na preventivní dávce nízkomolekulárním heparinem). 11.6 % pacientů (N = 41) neužívala antitrombotika už před operací a nedostala je ani při propuštění a ani v průběhu jednorozního sledování. U 2.9% pacientů s FiS se nám nepodařila dohledat přesná doba navrácení léčby, pouze víme, že pacienti nedostali svá antitrombotika při propuštění.

Prokázali jsme signifikantní rozdíly v navrácení jednotlivých léků při propuštění. Duální protidestičková léčba byla při propuštění vrácena signifikantně častěji (91,7%) oproti aspirinu (57,3%) Odds Ratio 8.2 (95 % CI 1.02 to 65.79, p = 0.047) stejně tak oproti warfarinu (56,3%) Odds Ratio 8.5 (95% CI 1.07 to 67.68, p = 0.042). Mezi navrácením aspirinu a warfarinu jsme žádné rozdíly nezjistili (p = 0.871).

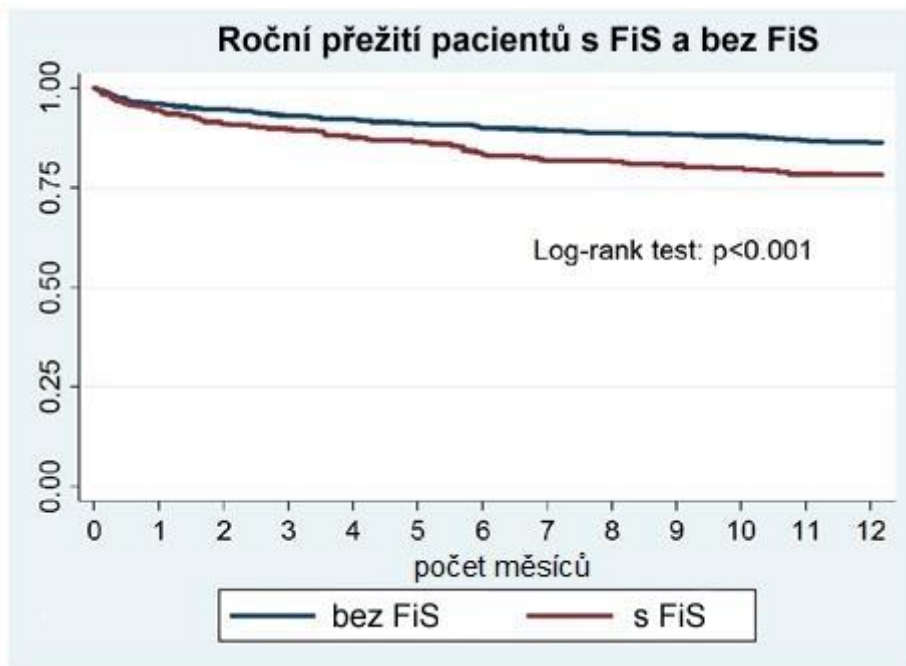
Logistickou regresí jsme zjistili, že antitrombotika byla signifikantně častěji vrácena při propuštění ženám než mužům (Odds Ratio 1.7 (95 % CI 1.05 to 2.82, p= 0.029) a pacientům podstupujícím akutní chirurgický výkon oproti těm, co podstoupili elektivní výkon (Odds Ratio 1.8 (95 % CI 1.09 to 3.02, p = 0.021). Potvrdili jsme také signifikantní rozdíly v navrácení antitrombotik dle typu chirurgického výkonu. Pacienti, kteří podstoupili urologickou operaci, měli vyšší pravděpodobnost, že jim nebudou antitrombotika vrácena při propuštění a naopak pacientům po ortopedickém výkonu byla jejich antitrombotika vrácena při propuštění signifikantně s největší pravděpodobností. Multivariatní adjustovaná analýza potvrdila typ chirurgie jako nezávislý rizikový faktor navrácení antitrombotik při propuštění z nemocnice.

Perioperační ischemické nebo trombotické komplikace neovlivnily rozhodnutí o znovunasazení antitrombotické léčby při propuštění. Pacienti s perioperační ischemickou

komplikací dostali svá antitrombotika zpět při propuštění v 56,1%, pacienti bez ischemických komplikací v 63.2 % ($p = 0.17$). Stejně tak přítomnost krvácivých komplikací nebyla ve vztahu k navrácení antitrombotik při propuštění. Antitrombotika byla při propuštění vrácena v 56,1% pacientům, kteří měli krvácivé komplikace vs. bez komplikací v 63.2 % ($p = 0.383$).

Perioperační mortalita u pacientů ve studii PRAGUE 14 byla 3,9 % ($N=47$), u subpopulace pacientů s FiS to bylo 4,9% ($N=18$). Pacienti s FiS měli signifikantně vyšší jednorocní mortalitu (22,1 %) v porovnání s pacienty bez FiS (14,1%) ($p = 0,001$); Odds Ratio 1.7 (1,26 – 2,37) (**obrázek 6**). Tento rozdíl se ukázal jako signifikantní i po adjustaci na věk, akutně provedený operační výkon, probíhající nádorové onemocnění, chronické onemocnění ledvin s P hodnotou po adjustaci < 0.001 . Příčiny mortality byly: ischemické příhody ($N = 28$; u 32.6 % zemřelých), velké krvácivé příhody ($N = 7$; u 8.1 %), jiné ($N = 51$, u 59.3 %, z nichž 20 pacientů zemřelo v důsledku nádorového onemocnění).

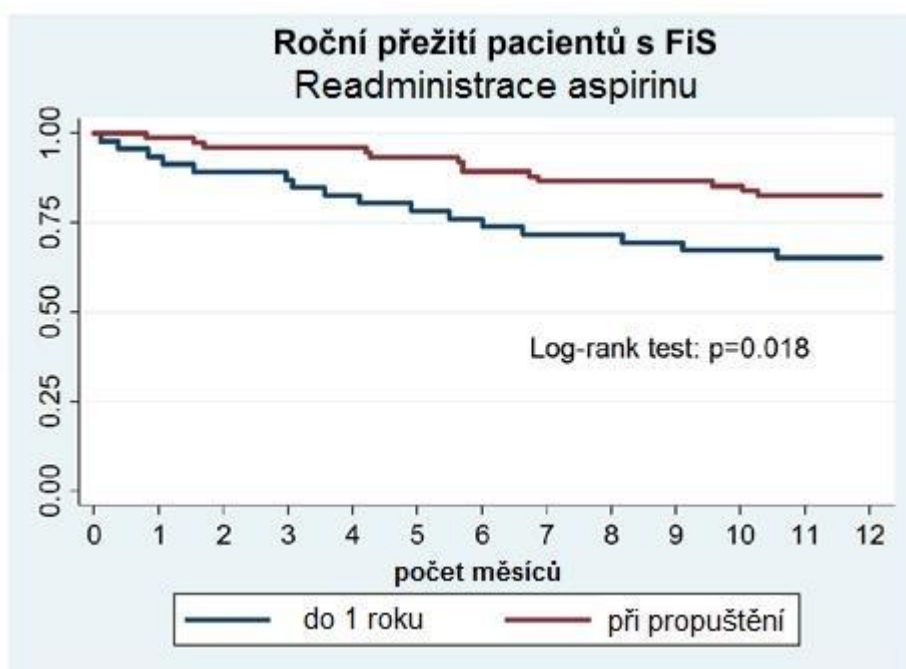
Obrázek 6



Jednoroční mortalita pacientů s FiS byla signifikantně vyšší ve skupině pacientů propuštěných po velké nesrdeční operaci bez aspirinu oproti těm, kterým byl navrácen při propuštění (34.8% vs. 17.6%) $p = 0.018$, Odds ratio 0.3(0,11- 0,81) (**obrázek 7**).

Další prediktory jednoroční mortality u pacientů s FiS byly věk ($p < 0.001$), perioperační ischemické komplikace ($p < 0.001$), chronické onemocnění ledvin ($p = 0.025$), anamnéza CMP ($p = 0.041$), akutně provedený chirurgický výkon ($p \leq 0.001$), probíhající nádorové onemocnění ($p=0.004$) a byl sledován trend u ženského pohlaví ($p = 0.051$).

Obrázek 7



6.3.5 Diskuze

Stále více pacientů se srdečními chorobami se dožívá vyššího věku a úměrně tomu také častěji podstupuje velké nesrdeční operace. Kardiaci jsou v perioperačním období vystaveni riziku tromboembolismu nebo ischemické příhody, a pokud jim není časně pooperačně vrácena jejich antitrombotická léčba, riziko těchto komplikací trvá. Populace pacientů s FiS se v tomto ohledu jeví jako jedna z nejrizikovějších, vzhledem k vysokému riziku tromboembolismu s ní spojeném. Dostatečná klinická evidence o pacientech propuštěných po velké nesrdeční operaci chybí. Jedním z cílů této práce proto bylo zdokumentovat, kdy je pacientům s FiS pooperačně zpět nasazována antitrombotická léčba v běžné klinické praxi a zda je tím nějak ovlivněno jejich přežití. Vedení antitrombotické léčby bývá většinou zaměřeno na perioperační období (za hospitalizace) a méně se zaměřuje na období po propuštění pacienta z nemocnice. Pokud nejsou antitrombotika vrácena při propuštění, nezřídka chybí doporučení pro jejich navrácení v propouštěcí zprávě pacienta nebo závisí až na následné kontrole u praktického lékaře.

Naše výsledky ukázaly, že pacienti užívající duální protidestičkovou léčbu (v naší studijní populaci, téměř vždy akutně operovaní) byli rozpoznáni chirurgy jako vysoce riziková populace pacientů, jak dokumentuje 92% navrácení léčby těmto pacientům při propuštění po operaci. Nicméně téměř polovině všech ostatních pacientů (užívajících aspirin nebo warfarin) nebyla léčba při propuštění z nemocnice vrácena, a pacienti, kterým nebyl vrácen aspirin při propuštění po operaci, měli vyšší mortalitu, než pacienti, kterým vrácen byl. Výskyt perioperačních komplikací, ať ve smyslu krvácivých nebo tromboembolických/ischemických nijak nedeterminoval to, zda budou antitrombotika při propuštění vrácena nebo nikoliv. Dalším zjištěním bylo, že 11% pacientů s FiS neužívalo žádnou antitrombotickou medikaci a další nemalá část pacientů (36.3%) byla pouze na antiagregační terapii aspirinem, jehož přínos v prevenci tromboembolismu je limitován.

Aspirin je stále pacientům předepisován nadměrně, jak dokumentují recentně provedené registry, např. i v případě paroxysmální FiS, ačkoliv ESC guidelines doporučují, že pacienti s FiS s rizikem tromboembolismu by měli užívat orální antikoagulační terapii bez ohledu, o jaký typ FiS se jedná. Výsledky naší studie tak současně ukazují na nemalý prostor pro využití nových antikoagulancií. Důležitým zjištěním bylo také to, že pacienti s FiS měli vyšší jednoroční mortalitu po velké nekardiální operaci v porovnání s pacienty bez FiS a to zejména pokud jim nebyl při propuštění navrácen aspirin. Možným přínosem aspirinu v prevenci rekurence venozního tromboembolismu se zabývaly studie The Warfarin a aspirin (WARFASA) study⁸⁵ a the Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism (ASPIRE) study⁸⁶, obě prokázaly, že aspirin je v prevenci tromboembolismu lepší než placebo. V obou těchto studiích byl aspirin podáván oproti placebo, poté co byla ukončena minimálně 6-týdenní antikoagulační léčba u pacientů s venozním tromboembolismem. V obou pracech bylo zjištěno snížení recidivy venozního tromboembolismu s nízkým rizikem závažného krvácení. Jiná studie – the Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism study (INSPIRE)⁸⁷ se snažila lépe než předchozí dvě studie vymezit účinky léčby. Výsledkem byla 35% redukce rekurence tromboembolismu, který se objevil u 18.4% pacientů na placebo u 13.1% pacientů užívajících aspirin (hazard ratio, 0.68; 95% confidence interval, 0.51–0.90; $P=0.008$). Absolutní snížení rekurence tromboembolismu bylo významně vyšší v průběhu prvního roku, kdy je riziko recidivy nejvyšší. Mortalita a re-hospitalizace pacientů se srdečním selháním, FiS a ICHS podstupujících velké nesrdeční operace byla analyzována ve studii Van Diepena.⁸⁸ Tato práce demonstrovala na skupině 38 047 pacientů podstupujících velké nebo menší nesrdeční operace, že pacienti se srdečním selháním nebo FiS byli signifikantně ve vyšším riziku smrti a re-hospitalizace než pacienti s ICHS. Jedna z dalších studií se zabývala asociací perioperačně vzniklé FiS (během nesrdeční vs. srdeční operace) a dlouhodobým rizikem vzniku cévní mozkové příhody. Ukázalo se, že perioperačně

vzniklá FiS byla spojena se zvýšeným dlouhodobým rizikem ischemické CMP, zejména v případě podstoupení nesrdeční operace.⁸⁹

Předoperační riziková stratifikace, stejně tak stratifikace před propuštěním pacienta s FiS po operaci, by měla být stabilní součástí péče o pacienta s kardiologickou anamnézou podstupujícího velkou nesrdeční operaci. CHA₂DS₂VASc skóre používané v běžné klinické praxi pomáhá zhodnotit individuální riziko tromboembolismu u pacientů s FiS a také předurčuje strategii vedení antikoagulační terapie u těchto pacientů. Podstudie VISION⁹⁰ prověřovala stratifikaci rizika postoperační cévní mozkové příhody nebo smrti u pacientů se známou FiS, kteří podstoupili nesrdeční operaci. Výsledkem studie bylo, že u pacientů s FiS, CHADS₂ score bylo nejlepším prediktorem postoperační cévní mozkové příhody/smrti bez ohledu na typ operačního výkonu. Výsledky naší analýzy ukazují, že přítomnost FiS u pacienta podstupujícího nekardiální operaci je prediktorem roční mortality a proto by tato skupina pacientů měla být pozorněji sledována i po propuštění z nemocnice po operaci. Spolupráce mezi kardiologem a chirurgem při rozhodování o antitrombotické léčbě v pooperačním období má dle našich výsledků potenciál zlepšit prognózu pacientů. Doporučení kardiologa by se nemělo omezovat na to, kdy léky vysadit, ale i na to kdy léky a za jakých okolností lze vrátit, a doporučení o zajištění pacienta přemostující léčbou nízkomolekulárním heparinem. Časné navrácení antitrombotik pooperačně by mělo být standardním postupem, pokud pro něj nejsou kontraindikace. Běžné klinické ukazatele (začleněné v rutinně používaných skórovacích systémech) u pacientů s FiS by měly být zvažovány při rozhodování o navrácení antitrombotické medikace v pooperačním období. A naše data naznačují, že pokud pacienti nemůžou z důvodu vysokého rizika krvácení dostat antikoagulační léčbu, má se zahájit léčba aspirinem.

6.3.6 Závěr

Perioperačně vysazená antitrombotická léčba byla při propuštění vrácena pouze 51,8% pacientům s Fis, s menší pravděpodobností mužům, pacientům podstupujícím elektivní nebo urologickou operaci. Perioperační ischemické/tromboembolické nebo krvácivé komplikace neovlivnily znovu-nasazení antitrombotik při propuštění. Přítomnost Fis je prediktorem roční mortality u pacientů, kteří podstupují velkou nekardiální operaci a to zejména těch, kterým do medikace nebyla vrácena léčba aspirinem.

Shrnutí závěrů práce

Pacienti s kardiovaskulární nemocí, kteří podstupují velkou nekardiální operaci, představují vysoce rizikovou populaci. Multicentrická studie PRAGUE 14 ukázala, že mortalita těchto pacientů je ve srovnání s pacienty bez kardiovaskulárních nemocí čtyřnásobná. Náležitá příprava k operačnímu výkonu a multidisciplinární (kardiolog, chirurg, anesteziolog) kooperace při vedení léčby těchto nemocných v perioperačním období mají proto zásadní význam pro prevenci kardiovaskulárních příhod a tím pro prognózu kardiaků podstupujících velkou nekardiální operaci.

Stratifikace rizika a identifikace pacientů s vysokým rizikem má za cíl provést intervence, které sníží výskyt kardiovaskulárních komplikací a tím sníží také perioperační mortalitu a morbiditu. Jde o adekvátní medikamentózní léčbu, provedení event. koronárních intervencí a použití specifických chirurgických a anesteziologických postupů s cílem optimalizovat perioperační průběh.

Vedení antitrombotické léčby v perioperačním období velké nekardiální operace je komplikované a vyžaduje větší pozornost ošetřujících kardiologů, chirurgů a anesteziologů, než je tomu u pacientů bez kardiovaskulárních chorob. Jednotlivá rizika daného pacienta nutno dát do souvislosti s konkrétním typem operačního výkonu. Jak ukázala studie PRAGUE 14, individuální vedení antitrombotické léčby v perioperačním období velké nekardiální operace je optimální. U takto vedené terapie (na základě individuálního posouzení ischemického/trombotického a krvácivého rizika) studie neprokázala souvislost s délkou vysazení antitrombotické medikace a výskytem perioperačních ischemických či krvácivých komplikací. Vodítkem perioperačního vedení antitrombotické léčby by měly být Doporučené

postupy odborných společností a jednotlivé skórovací modely pro predikci perioperačních komplikací jednotlivého pacienta.

Subpopulace pacientů s Fis, podstupující velké nekardiální operace, patří mezi nejrizikovější skupinu kardiologických pacientů. Naše výsledky dokumentovaly, že CHA_2DS_2VASc skóre je významným prediktorem nedostatečné inhibice destiček u pacientů s Fis, léčených clopidogrem pro akutní koronární syndrom, a to zejména u těch s nejvyšším trombotickým rizikem (CHA_2DS_2VASc skóre ≥ 5). Zjistili jsme, že přítomnost Fis u pacientů podstupujících velkou nekardiální operaci je nezávislým rizikovým faktorem roční mortality. Výsledky naší subanalýzy současně ukázaly významné procento pacientů, kteří jsou propuštěni z nemocnice pooperačně bez antitrombotické medikace. Pacienti, kterým nebyla při propuštění navracena antitrombotická léčba, měli významně vyšší jednoroční mortalitu ve srovnání s pacienty, kteří byli z nemocnice propuštěni na antitrombotické léčbě. Naše výsledky jednoznačně dokumentovali, že správné vedení antitrombotické léčby v peri- a pooperačním období je zásadním faktorem pro prevenci mortality těchto nemocných.

Prevence kardiovaskulárních a krvácivých příhod kardiaků, kteří podstupují velkou nekardiální operaci, musí zahrnovat a) stanovení rizika trombotických a krvácivých komplikací b) načasování (u elektivních výkonů) operačního výkonu u pacientů po implantaci intrakoronárního stentu, s recentní plicní embolií nebo po odeznění účinku perorálních antikoagulačních léků, je-li to možné, c) důslednou korekci arteriální hypertenze a racionálně vedenou volumovou infuzní terapii, d) perioperační monitoraci výskytu ischemických komplikací, d) individuální vedení antitrombotické léčby v perioperačním období, e) časné znovunasazení antitrombotické terapie po operaci a dosažení hemostázy.

V prevenci krvácivých komplikací je důležitá znalost protideštičkového resp. antikoagulačního mechanismu jednotlivých léků, a délky účinku a dostupnost vhodných

antidot. Riziko perioperačního krvácení je vyšší u žen, pacientů vyššího věku, s anamnézou diabetu mellitu, renální dysfunkcí a anamnézou arteriální hypertenze.

Literatura

1. Widimský P, Mořovská Z, Havlůj L, Ondráková M, Bartoška R, Bittner L, Dušek L, Džupa V, Knot J, Krbec M, Mencl L, Pachel J, Grill R, Haninec P, Waldauf P, Gürlich R. Perioperative cardiovascular complications versus perioperative bleeding in consecutive patients with known cardiac disease undergoing non-cardiac surgery. Focus on antithrombotic medication. The PRAGUE-14 registry. *Neth Heart J*.2014; 22: 372-9
2. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostinu P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*.2006;27:2667-74
3. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease .Joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost*.2011;105:743-9
4. Vetter TR, Boudreaux AM, Papapietro SE, et al. The perioperative management of patients with coronary artery stents: surveying the clinical stakeholders and arriving at a consensus regarding optimal care. *Am J Surg*.3012;204:453-61
5. Mantz J, Samama CM, Tubach, et al. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Brit J Anaesth*.2011;107:899–91
6. Devereaux PJ, Mrkobrda M, Sessler DI, et al. Aspirin In patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*.2014;370: 1494-503

7. Burdess A, Nimmo AF, Garden OJ, et al. Randomized controlled trial of dual antiplatelet therapy in patients undergoing surgery for critical limb ischemia. *Ann Surg.* 2010;252:37-42
8. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8:202-4
9. Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med.* 2008;168:63-9
10. Mackey WC, Fleisher LA, Haider S, et al. Perioperative myocardial ischemic injury in high-risk vascular surgery in high-risk vascular surgery patients: incidence and clinical significance in a prospective clinical trial. *J vasc Surg* 2006;43: 533-8
11. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet.* 2008; 372: 139-144
12. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major non-cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005; 353: 349-361.
13. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, Sharma SC, Vezeridis M, Khuri SF, Friedmann PD. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing non-cardiac surgery. *JAMA.* 2007; 297: 2481-2488.
14. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major non-cardiac surgery. *Circulation.* 1999; 100: 1043-1049

15. Fleisher LA, Eagle KA, Shaffer T, Anderson GF. Perioperative- and long-term mortality rates after major vascular surgery: the relationship to preoperative testing in the medicare population. *Anesth Analg*. 1999; 89: 849-855.
16. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA* 2009;303:1535-42
17. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1863-71
18. Li G, Warner M, Lang BH, Huang L, Sun LS. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005. *Anesthesiology* 2009;110:759-65
19. Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006;105:1087-97
20. Naughton C, Feneck RO. The impact of age on 6-month survival in patients with cardiovascular risk factors undergoing elective non-cardiac surgery. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 768-776.
21. Mangano DT. Peri-operative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 1-6.
22. Devereaux PJ. Perioperative myocardial infarction after noncardiac surgery. www.uptodate.com
23. Gualandro DM¹, Calderaro D, Yu PC, Caramelli B. Acute myocardial infarction after noncardiac surgery. *Bras Cardiol*. 2012 Nov;99(5):1060-7
24. Kikura M, Oikawa F, Yamamoto K, Iwamoto T, Tanaka KA, Sato S, Landesberg G. Myocardial infarction and cerebrovascular accident following non-cardiac surgery: differences

- in postoperative temporal distribution and risk factors. *J Thromb Haemost.* 2008 May;6(5):742-8.
25. Glance LG, Kellermann AL, Osler TM, Li Y, Mukamel DB, Lustik SJ, Eaton MP, Dick AW. Hospital readmission after noncardiac surgery: the role of major complications. *JAMA Surg.* 2014 May;149(5):439-45.
26. Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S, Sun JL, O'Connor CM, Jollis JG. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 6;44(7):1446-53.
27. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. *Europ Heart J* 2004; 25: 166–181.
28. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–808
29. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):930-42
30. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
31. Mehta SR, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J.* 2000 Dec;21(24):2033-41.

32. Becker, R.C., et al., Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 32(23): p. 2933-44.
33. Antman, E.M., et al., Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(21): p. 2028-33.
34. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Held P, Jensen EC, Sabatine MS. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J.* 2014 Apr;167(4):437-444.
35. Camm AJ. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. Warfarin. *Eur Heart J.* 2009 Nov;30(21):2554-5.
36. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010 Mar;159(3):340-347.
37. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, Gersh BJ, Granger CB, Hanna M, Horowitz J, Hylek EM, McMurray JJ, Verheugt FW, Wallentin L; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J.* 2010 Mar;159(3):331-9.
38. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48

Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.

39. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, Ford I, Gonzales Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luescher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Uva MS, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014; 35:2383-43
- 39² Skalická H, Mořovská Z, Toušek F. Souhrn doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro nekardiální operace/*Připraven českou kardiologickou společností*
40. Wael A, Jaber WA, Grasso AW Cardiac Risk Stratification for Noncardiac Surgery. <http://www.clevelandclinicmeded.com/> June 2014
41. Mantha S, Roizen MF, Barnard J, et al. Relative effectiveness of four preoperative tests for predicting adverse cardiac outcome after vascular surgery: a meta analysis. *Anest Analg*. 1994; 79: 422-43
42. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297:845–850.
43. Eagle KA, Coley CM, Newell JB, et al. Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. *Ann Intern Med* 1989; 110:859–866.
44. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100:1043–104

45. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *Circulation* 2007; 116:e418–e500.
46. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmieciak TE, Ko CY, Cohen ME. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aid and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;07:385
47. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295-304
48. Gewande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE, Lipsitz SA, Zinner MJ. An Apgar Score for Surgery. *J Am Coll Surg*. 2007; 204:201-8
49. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, Hsieh WH, Steinhubl SR, Jeremias A, Sonel A, Browne K, Barsness G, Cohen DJ; EVENT Investigators. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3920-927
50. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. The risk of drug-eluting stent thrombosis with noncardiac surgery. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9:406-411
51. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Nijaradze T, Romano M, Lortkipanidze N, Cicorella N, Biondi Zoccai G, Sirbu V, Izzo A, Guagliumi G, Valsecchi O, Gavazzi A, Angiolillo DJ. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2011;107:186-

52. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation*.2009;119:1634-1642
53. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz E; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9thed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practise Guidelines. *Chest*.2012;141:e326S-e330S
54. Capodanno C, Angiolillo DJ. Management of Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease Requiring Cardiac and Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2013;128(25):2785-98
55. Sim DS, Merrill-Skoloff G, Furie B, Flaumenhaft R. Initial accumulation of platelets during arterial thrombus formation in vivo is inhibited by elevation of basal cAMP levels. *Blood*.2004;103:2127-2134
56. Savonitto S, D Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of "bridging" antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*.2010;104:285-291
57. Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, DE Servi S. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. *J Thromb Haemost*.2011;9:2133-2142
58. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ; BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery; a randomized controlled trial. *JAMA*.2012;307:265-274

59. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial – phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:1-11
60. GUSTO investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:673-682
61. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse Impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006;114:774-782
62. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary interventions: incidence, predictors and impact on long-term survival among 17901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994-2005. *J Am Coll cardiol Intv.* 2008;1:202-209
63. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2003;92:930-935
64. Douketis JD. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood.* 2011;117:5044
65. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risk and recommendations. *Br J Haematol.* 2003;123:676
66. Jaffer AK. Perioperative Management of warfarin and antiplatelet therapy. *Cleve Clin J Med.* 2009;76:S37
67. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsh J. haemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest.* 1995;108:276S
68. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective

procedure or surgery. *Blood*.2012;120:2954

69. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, et al. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging or chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER). *Thromb Haemost*.2012;108:65
70. Lip G, Douketis JD. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. www.uptodate.com
71. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*. 2015 Dec 22;132(25):2412-22.
72. Milling TJ Jr, Kaatz S. Preclinical and clinical data for factor Xa and "Universal" reversal agents. *Am J Emerg Med*. 2016 Sep 28. pii: S0735-6757(16)30653-2.
73. Kannel WB, Benjamin EJ. Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008; 92: 17
74. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin -6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2075-82.
75. Choudhury A, Lip GY. Atrial Fibrillation and the Hypercoagulable State: From Basic Science to Clinical Practise. *Patophysiol Haemost Thromb*. 2003/2004;33:282-289.
76. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of Thrombogenesis in Atrial Fibrillation: Virchow's Triad Revisited. *Lancet*. 2009;373:155-166
77. Ondrakova M, Knot J, Ulman J, Maly M, Motovska Z. Efficacy of P2Y12 receptor antagonists in patients with atrial fibrillation according to the CHA₂DS₂VASc score. *Int J Cardiol*. 2016;207:84-6
78. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T,

- Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11:423–434.
79. Nieuwlaat RL, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Lévy S, Crijns HJ; European Heart Survey Investigators. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422–2434.
80. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrøm SZ, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433–1441.
81. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-31
82. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:e269–e367.
83. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Lip GY, Mantovani LG, Verheugt FW, Jamal W, Misselwitz F, Rushton-Smith S, Turpie AG. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J*. 2012; 163: 13-19

84. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Ioachim PM, Tica O, Boriani G, Cimaglia P, Diemberger I, Hellum CF, Mortensen B, Maggioni AP. 'Real-world' antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey. *Am J Med.* 2014; 127: 519-29
85. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1959-1967
86. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1979-1987
87. Simes J, Becattini C, Agnelli G, Eikelboom JW, Kirby AC, Mister R, Prandoni P, Brighton TA. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation* 2014; 130: 1062-1071.
88. van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation.* 2011; 124: 289-96.
89. Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA.* 2014; 312: 616-22.
90. McAlister FA, Jacka M, Graham M, Youngson E, Cembrowski G, Bagshaw SM, Pannu N, Townsend DR, Srinathan S, Alonso-Coello P, Devereaux PJ. The prediction of postoperative stroke or death in patients with preoperative atrial fibrillation undergoing non-cardiac surgery: a VISION sub-study. *J Thromb Haemost.* 2015; 13: 1768-75.