

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

AUTOREFERÁT 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

MUDr. Martina Ondráková

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

24. 10. 2016

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor	Preventivní medicína
Předseda oborové rady	Doc. MUDr. Alexander Martin Čelko, CSc.
Školící pracoviště	III. Interní - kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV
Autor	MUDr. Martina Ondráková
Školitel	Doc. MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D.
Oponenti	Prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC I. interní Kardioangiologická klinika FN Hradec Králové MUDr. Roman Miklík, Ph.D. Interní kardiologická klinika, FN Brno, Bohunice

Autoreferát byl rozeslán dne 24. 10. 2016

Obhajoba se koná dne 30. 11. 2016

S dizertací je možno se seznámit na děkanátu 3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Obsah

Souhrn (abstrakt)	4
Abstract	5
Úvod	6
1. Studie PRAGUE 14 jako východisko původní práce	7
2. Vlastní práce	8
2.1. Východiska, subpopulace pacientů s fibrilací síní	8
2.2. Subanalýza studie PRAGUE 14	10
2.2.1. Východiska	10
2.2.2. Metodika práce	11
2.2.3. Statistická analýza	12
2.2.4. Výsledky	12
2.2.5. Diskuze	15
2.2.6. Závěr	18
Shrnutí práce	18
Literatura	21

SOUHRN (ABSTRAKT)

Východiska: Analýza současných přístupů k antitrombotické léčbě kardiaků v perioperačním období velké nekardiální operace, výskyt ischemických a krvácivých komplikací ve vztahu k přerušnému podávání antitrombotik. Cílem vlastní práce bylo prověřit, zda byla pacientům s fibrilací síní (FiS) po nekardiální operaci při propuštění vrácena jejich antitrombotická léčba a zda mělo nenasazení léčby při propuštění vliv na jednoroční mortalitu.

Metody: Byla provedena subanalýza studie PRAGUE 14. U každého pacienta s FiS (366, 30,6%, věk 75.9 ± 10.5 , žen 42.3%, akutní operace v 42.9%) se hodnotila jeho základní charakteristika a to, zda mu byla antitrombotika vrácena při propuštění vs. v době od propuštění do jednoho roku. Byly identifikovány prediktory nenavrácení léčby při propuštění. Jednoroční sledování se zaměřilo na celkovou roční mortalitu, její příčiny a možné prediktory.

Výsledky: Antitrombotika byla při propuštění vrácena 51,8% pacientům s FiS s nižší pravděpodobností mužům, OR 1,7 (95% CI 1,05-2,82, $p=0,029$), pacientům podstupujícím elektivní operaci OR 1,8 (1,09-3,02), $p=0,021$ a urologickou operaci. Pacienti s FiS měli signifikantně vyšší celkovou mortalitu (22,1%) než pacienti bez FiS (14,1%), $p=0,001$. 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%). Jednoroční mortalita pacientů s FiS byla signifikantně vyšší ve skupině pacientů propuštěných bez aspirinu oproti těm, kterým byl navrácen při propuštění (34,8% vs. 17,6%) $p=0,018$.

Závěr: Perioperačně vysazená antitrombotika byla při propuštění vrácena 51,8% pacientům s FiS, s menší pravděpodobností mužům a pacientům podstupujícím elektivní nebo urologickou operaci. Přítomnost FiS je prediktorem roční mortality u pacientů, kteří podstupují velkou nekardiální operaci a to zejména těch, kterým do medikace nebyla vrácena léčba aspirinem.

ABSTRACT

Background. The analysis of the current approaches to antithrombotic treatment of cardiac patients in the perioperative period of major non-cardiac surgery was performed. The incidence of ischemic and bleeding complications in relation to the interrupted antithrombotic was observed. The study investigated the discharge antithrombotic medication in patients with atrial fibrillation (AF) after major non-cardiac surgery and the impact on one-year outcomes.

Methods. The subanalysis of multicentre PRAGUE 14 study was performed. A subgroup of 366 patients (mean age 75.9 ± 10.5 years, women 42.3%, acute surgery 42.9%) undergoing major non-cardiac surgery and having any form of AF (30.6% of the total population enrolled in the PRAGUE-14 study) was followed for 1 year.

Results. Antithrombotics (interrupted due to surgery) were resumed until discharge in 51.8% of patients; less frequently in men (OR 0.6 (95% CI 0.95 to 0.35); $p=0.029$), and in patients undergoing elective surgery (OR 0.6 (95% CI 0.91 to 0.33); $p=0.021$). Patients with AF had significantly higher one-year mortality (22.1%) than patients without AF (14.1%, $p=0.001$). The causes of death were: ischaemic events (32.6% of deaths), bleeding events (8.1%), others ($N = 51$; 59.3%). Non-reinstitution of aspirin until discharge was associated with higher one-year mortality (17.6% vs. 34.8%; $p=0.018$).

Conclusion. Preoperatively interrupted antithrombotics were re-administrated at discharge only in half of patients with AF, less likely in male patients and those undergoing elective surgery. The presence of AF was recognized as a predictor of one-year mortality, especially if aspirin therapy was not resumed until discharge.

ÚVOD

Pacienti s kardiovaskulárními chorobami (kardiaci) představují vysoce rizikovou populaci pacientů podstupujících velké nesrdeční (nekardiální) operace. Přerušování podávání antitrombotické medikace ohrožuje pacienta vznikem perioperačních tromboembolických nebo ischemických příhod, na druhé straně při nepřerušování nebo nedostatečně dlouhém přerušování terapie je pacient vystaven riziku vážného perioperačního krvácení. Toto složité rozhodování je každodenní praxí operujícího chirurga a anesteziologa, v ideálním případě ve spolupráci s kardiologem nebo internistou.

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 nepřerušování 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 fibrilací síní (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 navrácení této medikace při propuštění. Dalším cílem bylo porovnat jednoroční 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.

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/přerušení antitrombotické medikace na vznik trombotických/ischemických nebo krvácivých komplikací v perioperačním období. Načasování přerušení antitrombotické medikace bylo zcela individuální a v kompetenci chirurga a anesteziologa, event. v jejich kooperaci s internistou či kardiologem. 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 pacientů, z Anesteziologicko-resuscitační kliniky ještě 0,8% pacientů (pacienti, kteří podstoupili komplexní výkony). Zastoupení kardiovaskulárních onemocnění bylo následující: ischemická choroba srdeční (n=820), FiS (n=369), chlopenní vada (n=176), cévní mozková příhoda (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. 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.

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, infarkt myokardu u 3 pacientů, náhlá smrt u 2, akutní CMP 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.

2. VLASTNÍ PRÁCE

2.1. VÝCHODISKA, SUBPOPULACE PACIENTŮ S FIBRILACÍ SÍNÍ

V rámci svého výzkumu jsem vycházela z výše zmíněného registru PRAGUE 14¹, na realizaci kterého 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).² Arytmie je příčinou protrombotického a hyperkoagulačního stavu.³

Rizikovost pacientů s FiS byla tématem recentně publikované vlastní práce (Efficacy of P2Y₁₂ receptor antagonists in patients with atrial fibrillation according to the CHA₂DS₂VASc score⁴), 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. 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. 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. Nedostatečná protideštičková efektivita protideštičkových léků byla vyjádřena pomocí High on Treatment Platelet Reactivity (HTPR).

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). S pomocí univariánní analýzy bylo CHA₂DS₂VASc 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 CHA₂DS₂VASc 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 multivariální 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 CHA₂DS₂VASc skóre (p= 0,879)

Naše výsledky dokumentovaly, že CHA₂DS₂VASc 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 (CHA₂DS₂VASc 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.

2.2. SUBANALÝZA STUDIE PRAGUE 14

2.2.1. 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 vyšší⁵ 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,^{6,7} jsou to většinou starší pacienti, nebo pacienti s vyšším rizikem krvácení nebo malým rizikem vzniku tromboembolické příhody.

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 jednorocní mortality.

2.2.2. 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), ischemická choroba srdeční (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 navracena 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 přerušeni a stejně tak navrácení antitrombotické medikace bylo v kompetenci ošetřujícího chirurga ve spolupráci s internistou event. kardiologem.

2.2.3. 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.

2.2.4. VÝSLEDKY

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 přerušným podáváním aspirinu byla tvořena 133 pacienty (36.3 %), skupina pacientů s přerušnou duální protidesičkovou léčbou (aspirin + clopidogrel) 12 pacienty (3.3%), pacientů s přerušným užíváním warfarinem 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.

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 ischemickou chorobou srdeční 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 ischemickou chorobou srdeční, 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. přemostující léčbou nízkomolekulárním heparinem (preventivní dávka n = 41, terapeutická dávka n = 1). Původní antitrombotická léčba nebyla v průběhu ročního sledování navrácena 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 FS 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). 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).

Jednorocní 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).

Další prediktory jednorocní 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 ($p = 0.051$).

2.2.5. 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 pacientů 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 doporučení Evropské kardiologické společnosti 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) study⁸ a the Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism (ASPIRE) study⁹, 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)¹⁰ 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

ischemickou chorobou srdeční podstupujících velké nesrdeční operace byla analyzována ve studii Van Diepena.¹¹ 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 ischemickou chorobou srdeční. 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.¹²

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 VISION¹³ 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. Časně 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.

2.2.6. ZÁVĚR

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

SHRNUTÍ 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 až 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 CHA₂DS₂VASc 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 (CHA₂DS₂VASc skóre \geq 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 navrácena antitrombotická léčba (aspirin), měli významně vyšší jednorocní 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 antitrombotická terapie po operaci a dosažení hemostázy.

V prevenci krvácivých komplikací je důležitá je znalost protidestičkového 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. Kannel WB, Benjamin EJ. Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008; 92: 17
3. 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.
4. Ondrakova M, Knot J,Ulman J, Maly M, Motovska Z. Efficacy of P2Y12 receptor antagonists in patientst with atrial fibrillation according to the CHA₂DS₂VASc score. *Int J Cardiol*. 2016;207:84-6
5. 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.
6. Kakkar AK¹, 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
7. Lip GY¹, Laroche C², Dan GA³, Santini M⁴, Kalarus Z⁵, Rasmussen LH⁶, Ioachim PM⁷, Tica

- O⁷, Boriani G⁸, Cimaglia P⁸, Diemberger I⁸, Hellum CF⁶, Mortensen B⁶, Maggioni AP². 'Real-world' antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey. *Am J Med.* 2014; 127: 519-29
8. 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
 9. 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
 10. 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.
 11. van Diepen S¹, 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.
 12. Gialdini G¹, Nearing K², Bhave PD³, Bonuccelli U⁴, Iadecola C⁵, Healey JS⁶, Kamel H⁵. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA.* 2014; 312: 616-22.
 13. 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.

SEZNAM PUBLIKACÍ

1. Publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace

- Widimský P, Mořovská Z, Havlůj L, Ondráková M, Bartoška R, Bittner L, Dušek L, Džupa V, Knot J, Krbec M, Mencl L, Pachl 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 **IF k publ: 1.837/2014**
- 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 **IF k publ. 4.036/2015**
- **V recenzním řízení jako první autor:** Ondrakova M, Motovska Z, Waldauf P, Knot J, Havluj L, Bittner L, Bartoska R, Gürlich R, Krbec M, Dzupa V, Grill R, Widimsky P. Antithrombotic therapy of patients with atrial fibrillation discharged after major non-cardiac surgery. 1-year follow-up. Sub-analysis of PRAGUE 14 study

2. Publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace

- Motovska Z, Ondráková M, Dusek L, Knot J, Ulman J, Bednar F, Widimsky P. Dose of aspirin does not influence laboratory antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors. *European Heart Journal*, 2013; 34, Suppl. 1,884 **IF k publ: 14.723/2013**
- Motovska Z, Ondrakova M, Vichova T, Knot J, Bednar F, Ulman J. Time delay from symptom onset to reperfusion and laboratory efficacy of P2Y12 inhibitors in

patients with STE: Myocardial infarction treated with primary PCI. *Journal of the American College of Cardiology* 04/2014; 63(12):A107 **IF k publ: 2.48/2014**

- Motovska Z, Ondrakova M, Doktorova M, Widimsky P. Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction is Independently Associated with High On-Clopidogrel Platelet Reactivity. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 04/2014; 14(4).**IF k publ: 2.422/2014**
- Motovska Z, Ondrakova M, Bednar F, Knot J, Ulman J, Maly M. Selection of P2Y12 Antagonist, Treatment Initiation, and Predictors of High On-Treatment Platelet Reactivity in a “Real World” Registry. *Thrombosis Research* 04/2015; 135(6) **IF k publ: 2.447/2014**
- Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, Osmancik P, Kopa M, Motovska Z. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 09/2015; DOI: 10.1007/s11239-015-1274-7 **IF k publ: 1,884/2015**
- Risk comparison of bleeding and ischemic perioperative complications after acute and elective orthopedic surgery in patients with cardiovascular disease. Džupa V, Waldauf P, Motovská Z, Widimský P, Ondráková M, Bartoška R, Ježek M, Lena T, Popelka O, Krbec M. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016 Jul;136(7):907-11 **IF k publ: 1,496/2015**