

## Posudek disertační práce MUDr. Marty Ondrákové

Název 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.

Management antitrombotické terapie v perioperačním období kardiaků je složitou problematikou, zvolené téma disertační práce je tedy velmi aktuální. V nedávné době vyšla 2 doporučení (ESC 2014 a ACC/AHA 2014), která popisují přípravu kardiaka před nekardiální operací, ale data se opírají jen o velmi málo randomizovaných studií a otázka antiagregace a antikoagulace je řešena spíše na základě empirie a zkušeností odborníků. Vzhledem k tomu, že problematika je mezioborová, zahrnuje široké spektrum kardiálních diagnóz (ICHs, fibrilace síní, chlopenní vady, mozkové příhody aj.) a množství terapeutických kombinací (monoterapie antiagregace – ASA, duální antiagregace ASA + P2Y12 inhibitor, kombinace antiagregace s antikoagulací – warfarin/NOAC ± ASA ± P2Y12 inhibitor), získání validních dat je extrémně náročné a pracné. Každý projekt na toto téma je tedy nutné ocenit, podrobně analyzovat a poznatky aplikovat do praxe.

V první části svojí disertační práce autorka shrnuje dosavadní poznatky 2 randomizovaných studií (STRATAGEM a POISE -2), které neprokázaly zvýšené riziko nežádoucích příhod do 30 dnů při perioperačním přerušení ASA. Pokračuje rozbohem incidencí perioperačních komplikací, které jsou téměř z poloviny kardiální příčiny (nejčastější je AIM), a zdůrazňuje jejich obtížnou diagnostiku. Poté plynule přechází v přehledný rozbor koagulační kaskády a užívaných antiagregancí a antikoagulancí s uvedením jejich základních charakteristik a indikací. Zde mám námitku k vynechání dabigatranu při CrCl > 30ml/min (dávku je nutné jen snížit, str. 20) a tvrzení, že xabany mají své použitelné antidotum (jsou ve vývoji, Tab 3). Poté autorka uceleně popisuje faktory predikující riziko KV příhod v perioperačním období – komorbidity pacienta, urgencye a typ operace – a uvádí validované predikční modely. Zde mi chybí ten nejstarší a nejpoužívanější v našich podmínkách - stanovení ASA třídy (Anesthesiology 1963; 24: 111). Na závěr úvodní sekce jsou prezentovány postupy a opatření stran antitrombotické léčby kardiaků v perioperačním období dle guidelines z roku 2014. Chirurgický výkon je po krvácení 2. nejčastější příčinou přerušení antiagregace (Rossini R et al, 2011) a ve 40% příčinou přerušení antikoagulace (ROCKET AF). Vysazení těchto léků vede k vyšší incidenci nežádoucích trombotických i tromboembolických příhod, a autorka uvádí možnosti „přemostující terapie“ cangrelorem nebo hepariny. Celkově je struktura teoretického úvodu dobře organizovaná, témata na sebe logicky navazují a je zřejmé, že se autorka v této složité problematice dobře orientuje. Chybí mi jen velmi důležitá zmínka o studii BRIDGE (NCT00786474, Douketis JD et al, NEJM 2015), která randomizovaně srovnávala dalteparine bridging vs placebo u nemocných užívajících warfarin s nevalvulární fibrilací síní před nekardiální operací. Studie uzavírá, že přemostění dalteparinem zvyšuje

riziko závažného krvácení bez zvýšení rizika arteriálního trombembolismu, a nemělo by tedy být rutinně používáno.

V dalších sekcích paní doktorka popisuje vlastní výsledky. Začíná studií Prague 14, kde je spoluautorkou. V tomto observačním registru bylo konsekutivně sledováno 1200 kardiaků podstupujících velkou nekardiální operaci. V perioperačním období nebyl u této různorodé kohorty nemocných nalezen negativní vliv přerušeni terapie ASA (podobně jako STRATAGEM a POISE-2), zato přerušeni warfarinizace kratší 3dnů zvyšovalo incidenci krvácivých komplikací. Kardiáci měli celkově 4x vyšší perioperační mortalitu. Autoři uzavírají, že optimálním postupem je individuální přístup při managementu perioperační antitrombotické léčby. S tímto závěrem souhlasím a mám **1. dotaz: Pacienti s přerušeni warfarinizace do 3 dnů před operací byli operováni na účinném INR? Pokud ne, jak jinak si vysvětlujete vyšší incidenci krvácení?**

Autorka pokračuje vlastní prací zkoumající vztah mezi hodnotou CHA2DS2VASc skóre a laboratorní účinností nasycovací dávky P2Y12 inhibitoru hodnocené stanovením fosforylace VASP proteinu u pacientů s fibrilací síní (FiS), kteří podstoupili implantaci koronárního stentu. Autorka prokázala snížení účinnosti clopidogrelu u nemocných s AKS a FiS s vyšší hodnotou CHA2DS2VASc skóre, tedy právě u těch, kteří jsou ve vysokém riziku trombembolických komplikací. Prasugrel a ticagrelor vykazovaly dostatečnou laboratorní účinnost. Tyto výsledky – velmi dobře statisticky i graficky zpracované - jsou velmi zajímavé a nabízí se několik otázek:

**2. Laboratorní účinnost clopidogrelu, na rozdíl od jiných P2Y12 inhibitorů, je ovlivněna např PPI medikací, opiáty nebo hemodynamickou nestabilitou. Sledovali jste tyto parametry?**

**3. Myslíte si, že Vaše výsledky podporují zavedení prasugrelu a ticagreloru do kombinace s NOAC/warfarinem u nemocných s FiS a AKS? Nebo alespoň u těch s prokázanou laboratorní neúčinností clopidogrelu?**

V poslední části před závěrečným shrnutím se autorka vrací zpět ke studii Prague 14 s vlastní subanalýzou nemocných s fibrilací síní (n=366). Ta analyzuje management antitrombotické terapie (ASA vs ASA+clopidogrel vs warfarin) v perioperačním období a prediktory jednorocní mortality těchto nemocných s ohledem na antitrombotickou terapii. Autorka v práci potvrzuje vyšší mortalitu nemocných s FiS oproti pacientům bez FiS, což je v souladu s publikovanými daty. Práce nabízí mnoho zajímavých observačních výsledků, reflektující současnou praxi, které jsou statisticky i logicky dobře zpracované. Důležitá a alarmující jsou zjištění, že 11% pacientů nemá žádné antitrombotikum a 36% chronicky užívá pouze ASA, tedy téměř polovina sledovaných nemocných není antikoagulována. Příchozí nemocní na warfarinu odchází v polovině případů bez něj, a toto procento není výrazně vylepšeno přemostující léčbou LMWH. Doufám, že tato důležitá zjištění budou aplikována do praxe a povedou k většímu využití antikoagulační terapie warfarinem nebo NOACs (ta nebyla

sledována) u těchto pacientů. Diskuze k této práci je dostatečná a shrnuje hlavní závěry studie i s doporučením praktických postupů. Výhrady mám k zavádějícímu závěru „pokud pacienti nemůžou z důvodu vysokého rizika krvácení dostat antikoagulační léčbu, má se zahájit léčba aspirinem“. Diskutované studie WARFASA, ASPIRE nebo INSPIRE sice prokázaly pozitivní vliv ASA na snížení incidence recidivy venózního trombembolizmu, ale u populace bez FiS s anamnézou žilního trombembolizmu způsobenou přechodným faktorem. Do diskuze by spíše patřily studie ACTIVE-W a ACTIVE-A, které prokázaly redukci relativního rizika mozkové příhody při warfarinizaci oproti kombinaci ASA+clopidogrel (o 42%) a oproti samotné ASA (o 58%). Studie AVERROES zjistila lepší tolerabilitu, vyšší účinnost a srovnatelné riziko krvácení apixabanu oproti ASA u nemocných s FiS. V neposlední řadě je možnost nefarmakologické léčby FiS (uzávěr ouška levé síně, hybridní ablace apod.).

**Mám 4. otázku na autorku: Zjišťovali jste změny v propouštěcí medikaci a v průběhu 12 měsíců ve smyslu záměny ASA za warfarin nebo obráceně? Kolik nemocných přišlo na ASA a při jednoročním sledování mělo antikoagulaci? A Naopak? Hrála v tomto rozhodování roli hodnota CHA2DS2VASc nebo HAS-BLED score?**

Závěrečné hodnocení: Celkově hodnotím práci jako velmi ucelený přehled dané problematiky, s dobře zpracovanými vlastními daty, která jsou ojedinělá a s potenciálem ovlivnit současnou klinickou praxi. Práce je doplněna 16 tabulkami a 6 obrázky, odkazuje se na 90 převážně zahraničních publikací. Drobné nedostatky (% v tabulkách 13-14, záměna citace 34 – není RE-LY studie apod.) nijak nesnižují kvalitu předkládané práce, která je zpracována na vysoké odborné úrovni a svojí kvalitou splňuje kritéria stanovená pro disertační práci.

Vypracoval

MUDr Roman Miklík, PhD

14.11.2016

