

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Praha, 2015

MUDr. Magdalena Sionová

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Doktorandská dizertační práce

Význam genetického testování
v prevenci krvácivých komplikací
invazivních výkonů v kardiologii

The importance of genetic testing in prevention of bleeding complications of invasive procedures in cardiology

MUDr. Magdalena Sionová

III. interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV v Praze

Školitelka: Doc. MUDr. Zuzana Moťovská, Ph.D.

Praha 2015

Autor práce: MUDr. Magdalena Sionová

Studijní program: Biomedicína

Doktorský studijní obor: Preventivní medicína

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D.

Pracoviště vedoucího práce: III. interní – kardiologická klinika FNKV a 3. LF UK
v Praze

Předpokládaný termín obhajoby: 2015

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma „Význam genetického testování v prevenci krvácivých komplikací invazivních výkonů v kardiologii“ vypracovala 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 dne 19.08.2015

MUDr. Magdalena Sionová

IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM

SIONOVÁ, Magdalena. *Význam genetického testování v prevenci krvácivých komplikací invazivních výkonů v kardiologii [The importance of genetic testing in prevention of bleeding complications of invasive procedures in cardiology]*. Praha, 2015. Počet stran 139, počet příloh: 1. Dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, III. interní – kardiologická klinika FNKV. Školitel: Doc. MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D.

Klíčová slova: ischemická choroba srdeční, krvácivé komplikace, genetika

Key words: ischemic heart disease, bleeding complications, genetics

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří se podíleli na vytvoření této práce. Na prvním místě patří mé poděkování školitelce mého doktorandského studia doc. MUDr. Zuzaně Mořovské, Ph.D. za odborné vedení po celou dobu studia, za její cenné rady a zkušenosti a také za trpělivost a čas, který mi ochotně věnovala. Ráda bych také poděkovala prof. MUDr. Petru Widimskému, DrSc., přednostovi III. interní - kardiologické kliniky FNKV a 3.LF UK, za jeho odborné vedení v oblasti vědecké i klinické. Děkuji také všem svým kolegům za pomoc při sběru dat.

Můj velký dík patří také mé rodině, manželovi Milošovi a synovi Adámkovi, za jejich podporu a trpělivost po celou dobu mé práce. V neposlední řadě děkuji svým rodičům, bez kterých bych dnes nebyla tam, kde jsem.

OBSAH

PŘEDMLUVA	13
OBECNÁ ČÁST	15
ÚVOD	15
1 Invazivní kardiologie v diagnostice a léčbě ischemické choroby srdeční	17
1.1 Indikace	17
1.2 Epidemiologie koronárních intervencí v České republice.....	19
1.3 Technika srdeční katetrizace	24
2 Adjuvantní protidestičková a antikoagulační léčba	27
2.1 Protidestičková léčba.....	27
2.1.1 Fyziologie destičkové hemostázy	27
2.1.2 Kyselina acetylsalicylová (aspirin)	29
2.1.3 ADP antagonisté	29
2.1.4 Inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa.....	31
2.2 Antikoagulační léčba	32
2.2.1 Fyziologie plazmatické hemostázy	32
2.2.2 Nepřímé inhibitory trombinu/faktoru Xa.....	35
2.2.3 Přímé inhibitory trombinu.....	36
2.2.4 Antagonisté vitamínu K	36
2.2.5 Nová generace orálních antikoagulačních léků (NOAC).....	37
2.3 Invazivní vyšetření a intervenční léčba u pacientů indikovaných k dlouhodobé perorální antikoagulační léčbě.....	37
2.4 Individuální rozdíly působení protisrážlivých léků.....	38
2.4.1 Genetické příčiny variability působení protisrážlivých léků	39
3 Periprocedurální krvácivé komplikace.....	44
3.1 Incidence krvácivých komplikací.....	44

3.2	Klasifikace krvácivých komplikací	45
3.3	Prognóza pacientů s krvácivou komplikací	52
3.4	Léčebný postup u pacientů s krvácením.....	54
3.5	Prevence krvácivých komplikací.....	55
3.5.1	Stratifikace rizika periprocedurálního krvácení	56
3.5.2	Zvážení indikace k invazivnímu výkonu	61
3.5.3	Procedurální faktory.....	61
3.5.4	Volba optimální antitrombotické terapie, jejího dávkování a délky podání	63
4	Farmakogenomika a její využití v prevenci.....	65
5	Genetická variabilita klíčových proteinů destičkové hemostázy ve vztahu k riziku krvácení.....	66
	PŮVODNÍ PRÁCE	68
1	Hypotéza a cíle práce	68
2	Metodika	70
2.1	Zařazení pacientů	70
2.2	Evaluaace krvácivých komplikací.....	71
2.3	Laboratorní analýza serologická a krevního obrazu.....	72
2.4	Odběr vzorků na genetickou analýzu	72
2.5	Genetická analýza.....	72
2.6	Statistické zpracování dat	73
3	Výsledky	74
3.1	Analýza základních parametrů souboru, dat souvisejících s výkonem a periprocedurální medikace	74
3.1.1	Základní charakteristiky souboru, vstupní klinická a laboratorní data.....	74
3.1.2	Data související s výkonem a periprocedurální medikace	77

3.1.3	Multivariantní analýza	78
3.1.4	Diskuze.....	79
3.1.5	Závěr	83
3.2	Analýza krvácivých komplikací	83
3.2.1	Krvácivé komplikace podle lokalizace	83
3.2.2	Krvácení podle vlivu na hemodynamický stav	84
3.2.3	Závažnost krvácení hodnocená podle známých klasifikací	85
3.2.4	Diskuze.....	86
3.2.5	Závěr	87
3.3	Predikce rizika krvácení podle algoritmů z registrů CRUSADE a NCDR	87
3.3.1	Hodnocení rizika krvácení podle stratifikace registru CRUSADE	87
3.3.2	Hodnocení rizika krvácení podle stratifikace registru NCDR.....	89
3.3.3	Diskuze	90
3.3.4	Závěr	90
3.4	Vztah genetických polymorfismů k riziku krvácení	91
3.4.1	Prevalence polymorfismů ve sledované populaci	91
3.4.2	Analýza sledovaných genetických polymorfismů k riziku krvácení	92
3.4.3	Diskuze	97
3.4.4	Závěr	104
	ZÁVĚR	106
	SOUHRN	107
	SUMMARY	109
	LITERATURA.....	111
	SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA	134

SEZNAM OBRÁZKŮ.....	136
SEZNAM TABULEK	138
PŘÍLOHY	

SEZNAM ZKRATEK

ADP	adenosindifosfát
AHA	American Heart Association
AKS	akutní koronární syndrom
ATP	adenosintrifosfát
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BMI	body mass index
BMS	kovový stent
CABG	aortokoronární bypass
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	interval spolehlivosti (confidence interval)
CMP	cévní mozková příhoda
COX	cyklooxygenáza
CT	počítačová tomografie
DES	léky potahovaný stent
EF	ejekční frakce
FDA	Food and Drug Administration
GOF	gain of function
GP	glykoprotein
GRACE	Globální registr akutních koronárních příhod
GWAS	genome-wide association study
HR	hazard ratio
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
INR	international normalized ratio
LDL	low-density lipoprotein
LMWH	nízkomolekulární heparin
LOF	loss of function
MRI	magnetická rezonance
NYHA	New York Heart Association
OAC	orální antikoagulancia
OR	odds ratio

NAP	nestabilní angina pectoris
Non-STE AKS	akutní koronární syndrom bez elevací ST
Non-STE IM	infarkt myokardu bez elevací ST
NCDR	National Cardiovascular Data Registry
NOAC	nová (non vitamin K) orální antikoagulancia
NRKI	Národní registr koronárních intervencí
PAR	proteázu aktivující protein
PET	pozitronová emisní tomografie
PCI	perkutánní koronární intervence
PTGS	prostaglandin G syntáza
RR	relative risk
SD	směrodatná odchylka (standard deviation)
SKG	selektivní koronarografie
SNP	jednonukleotidový polymorfismus
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
STE IM	infarkt myokardu s ST elevacemi
TF	tkáňový faktor
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TXA ₂	tromboxan A ₂
UFH	nefrakcionovaný heparin
VKORC	vitamin K epoxid reduktázový komplex
VWF	von Willebrandův faktor

PŘEDMLUVA

Selektivní koronarografie a perkutánní koronární intervence se staly součástí běžné klinické praxe v péči o pacienty s akutní i chronickou formou ischemické choroby srdeční. S rozvojem nových technik srdeční katetrizace a zejména s pokrokem v oblasti vývoje nových účinnějších protidestičkových a antikoagulačních preparátů se podařilo výrazně snížit riziko periprocedurálních ischemických komplikací. Jako následek agresivnější antitrombotické terapie se v souvislosti s SKG/PCI zvyšuje riziko krvácení.

Rozvoj periprocedurální krvácivé komplikace významně zhoršuje krátkodobou i dlouhodobou prognózu. Prevence vzniku krvácivých komplikací se tak stala jednou z prioritních oblastí soudobé kardiologie. K účinné prevenci je nutné předně identifikovat pacienty, kteří jsou nejvíce ohroženi vznikem krvácení. K tomuto účelu byly na základě analýzy klinických a laboratorních dat vyvinuty jednoduché algoritmy. Bylo prokázáno, že pacienti zařazení do skupiny vysokého a velmi vysokého rizika krvácení, mají největší prospěch ze zavedených preventivních opatření k jejich snížení.

V oblasti rizika kardiovaskulárních onemocnění v posledních letech rapidně stoupá zájem o stanovení genetických aspektů spojených s rozvojem těchto onemocnění. Jejich využití v klinické praxi počítá s možností přesnějšího označení pacientů ohrožených rozvojem kardiovaskulárních onemocnění, u kterých by následně bylo doporučeno intenzivnější dodržování zásad primární prevence. Stejně tak by identifikace genetických variabilit významných proteinů hemostázy mohla vést k přesnější identifikaci pacientů ohrožených rozvojem periprocedurálního krvácení.

Identifikovat jednonukleotidové polymorfismy genů klíčových destičkových receptorů a enzymů, které mohou vést k vyššímu riziku vzniku periprocedurálních krvácivých komplikací, je stěžejním cílem předkládané dizertační práce. První část práce se zabývá nezbytným teoretickým úvodem. Druhá část, kde prezentujeme naše výsledky, je rozdělena do několika částí. Současně s analýzou genetických polymorfismů jsme se pokusily identifikovat klinické a laboratorní aspekty spojené s vyšším rizikem krvácení u neselektované

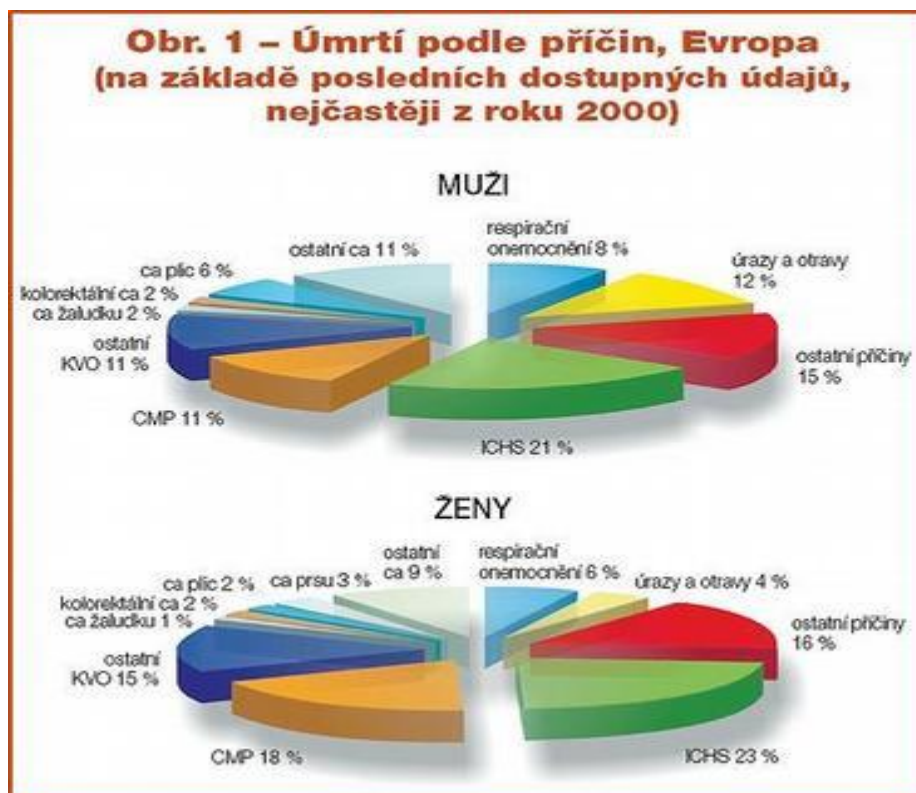
skupiny pacientů s akutní i chronickou formou ischemické choroby srdeční podstupujících SKG/PCI a určit validitu dostupných algoritmů ke stratifikaci rizika krvácení v reálné klinické praxi.

OBEČNÁ ČÁST

ÚVOD

Přes pokroky v prevenci, diagnostice a léčbě zůstávají v České republice i v ostatních ekonomicky vyspělých zemích kardiovaskulární onemocnění na prvním místě v příčině nemocnosti (morbiditě) i úmrtnosti (mortality). Ischemická choroba srdeční (ICHS) tvoří téměř polovinu všech úmrtí na kardiovaskulární onemocnění, cévní mozková příhoda téměř třetinu (obr. 1) (Cífková 2006).

Obr. 1 Úmrtí podle příčin v Evropě v roce 2000, CMP cévní mozková příhoda, ICHS ischemická choroba srdeční, KVO kardiovaskulární onemocnění (Cífková 2006)



Ischemická choroba srdeční vzniká, pokud v důsledku stenózy koronární tepny dojde k nerovnováze mezi potřebou a dodávkou kyslíku v oblasti srdečního svalu, kterou tato tepna zásobuje. Patofyziologický podkladem pro stenózu věnčitě tepny je nejčastěji ateroskleróza, charakterizovaná pomalu progredující

tvorbou aterosklerotických plátů v cévní stěně. Rozeznáváme dva typy aterosklerotických plátů. Pláty stabilní, které mají nízký obsah tuků a nemají tendenci k ruptuře, jsou podkladem chronické formy ischemické choroby srdeční. Pláty nestabilní jsou bohaté na lipidy a při jejich ruptuře/erozi dochází k rozvoji nasedající atherotrombózy, která se manifestuje jako akutní koronární syndrom (Cífková, Šimon et al. 2012).

Chronickou formu ICHS dělíme podle klinických projevů na stabilní anginu pectoris, němou ischemii myokardu, ischemii projevující se srdečním selháním či arytmiemi (Cassar et al. 2009). Akutní forma ischemické choroby srdeční se projevuje jako nestabilní angina pectoris (NAP), akutní infarkt myokardu bez elevací segmentů ST (non-STE IM), akutní infarkt myokardu s elevacemi segmentů ST (STE IM) či náhlá srdeční smrt (Hamm et al. 2011).

Od 70. let minulého století se možnosti diagnostiky (selektivní koronární angiografie - SKG) a léčby (perkutánní koronární intervence - PCI) ICHS rozšířily o invazivní metody. Kromě ovlivnění rizikových faktorů a kromě farmakologické léčby se součástí standardních léčebných algoritmů pacientů s ICHS stala léčba intervenční. Nezastupitelnou roli má u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) (Kala a Vojáček 2012).

S využitím intervenční léčby, s rozvojem její technologie, i s vývojem účinných antikoagulačních a protidestičkových léků, se podařilo u pacientů s ICHS výrazně snížit riziko úmrtí z ischemických příčin a riziko periprocedurálních ischemických komplikací (periprocedurální IM, ischemická cévní mozková příhoda) (Fox et al. 2007). Nejčastější komplikací koronární angiografie/perkutánní koronární intervence, která významně ovlivňuje jak krátkodobou, tak dlouhodobou prognózu pacientů, je krvácení (Eikelboom et al. 2006). Vyšší riziko krvácení je spojeno s užíváním nových účinnějších protisrážlivých léků. V důsledku zhoršené prognózy pacientů s krvácivou komplikací je nezanedbatelný i sociálně-ekonomický dopad krvácení. Všechny tyto faktory vedou k tomu, že se v současnosti téma krvácivých komplikací invazivních procedur v kardiologii dostává do popředí zájmu.

1 Invazivní kardiologie v diagnostice a léčbě ischemické choroby srdeční

První diagnostickou srdeční katetrizaci úspěšně provedl na 11 pacientech český lékař Otto Klein v roce 1930 v Praze. V roce 1977 provedl německý lékař Andreas Grüntzig první léčebnou perkutánní balónkovou angioplastiku koronární tepny u pacienta s námahovou anginou pectoris. Zpočátku byla tato metoda využívána zejména ke zmírnění symptomů u pacientů s chronickou formou ischemické choroby srdeční, až později zaujala intervenční léčba, dnes označovaná jednotně jako perkutánní koronární intervence (PCI), místo nejúčinnější a život zachraňující procedury v léčbě pacientů s akutním koronárním syndromem. Velký pokrok znamenal vývoj intrakoronárních stentů spolu s efektivní a bezpečnou antikoagulační a antitrombotickou léčbou. PCI s implantací stentů vedla k podstatnému snížení ischemických komplikací způsobených restenózou a disekcí intervenované koronární tepny při prosté balónkové angioplastice (Widimský et al. 2010).

1.1 Indikace

Indikace k provedení srdeční katetrizace vychází z doporučení Evropské kardiologické společnosti a amerických kardiologických společností (American College of Cardiology/American Heart Association) (Patel et al. 2012a, Windecker et al. 2014). Indikace k invazivnímu vyšetření je rozdělena do třech tříd, kdy třída A (appropriate) má nejvyšší míru důkazů o indikaci k provedení srdeční katetrizace. Třída U (uncertain) zahrnuje indikace, ve kterých je katetrizace často prováděna, ale jsou rozdílné názory na její oprávnění ve smyslu vhodnosti vyšetření a jeho významu pro další léčebný postup. Ve třídě I (inappropriate) je provedení invazivního vyšetření neoprávněné (Vojáček 1998). Indikace třídy A jsou (Patel et al. 2012a):

➤ suspektní akutní koronární syndrom (kardiogenní šok, STE IM, non-STE IM, nestabilní angina pectoris, nově diagnostikovaná porucha kinetiky či perfuze levé komory srdeční)

- suspektní ICHS u pacientů bez předchozí anamnézy ICHS (symptomatická i asymptomatická), která je pravděpodobná na základě provedení předchozího neinvazivního zátěžového vyšetření (ergometrie, echokardiografie, SPECT, PET, MRI), CT angiografie či echokardiografie (nově zjištěné dysfunkce levé komory srdeční, ischemická chlopenní vada, defekt septa komor)
- bez předchozích neinvazivních zátěžových vyšetření jen pokud je ICHS symptomatická a vysoce pravděpodobná na základě rizikových faktorů
- pacienti se známou ICHS (předchozí IM, PCI, CABG nebo onemocnění koronárních tepen prokázané předchozí koronarografií) při zhoršování obtíží či při pozitivním neinvazivním vyšetření
- závažné arytmie nejasné etiologie (srdeční zástava, fibrilace komor, perzistující komorová tachykardie)
- chlopenní vady (předoperačně, pokud neinvazivní vyšetření nevysvětluje závažnost chlopenní vady a tíži symptomů)
- kardiomyopatie
- plicní hypertenze

U všech pacientů je třeba vždy individuálně posoudit benefit a riziko provedení invazivního vyšetření na základě klinické prezentace (AKS, stabilní ICHS), celkového stavu pacienta, tíže symptomů, rozsahu ischemie při neinvazivních zobrazovacích vyšetření, možnostech medikamentózní terapie a rizika krvácení. Důležité je i optimální načasování výkonu (Patel et al. 2012b).

Výjimku tvoří pacienti se STE IM, kteří by měli být vždy co nejdříve od vzniku obtíží dopraveni do centra s 7/24 dostupností mechanické reperfuze léčby a u nichž je prokázano jednoznačné zlepšení prognózy při provedení časně primární PCI uzavřené koronární tepny (Steg et al. 2012).

U ostatních pacientů by indikace k provedení vhodné revaskularizace myokardu (PCI/CABG) měla být provedena na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu (Heart Team) složeného z invazivních i neinvazivních kardiologů a kardiochirurgů (Windecker et al. 2014).

Revaskularizace u akutních koronárních syndromů bez ST elevací (non-STE IM, NAP) zmírňuje symptomy, zkracuje délku hospitalizace a zlepšuje

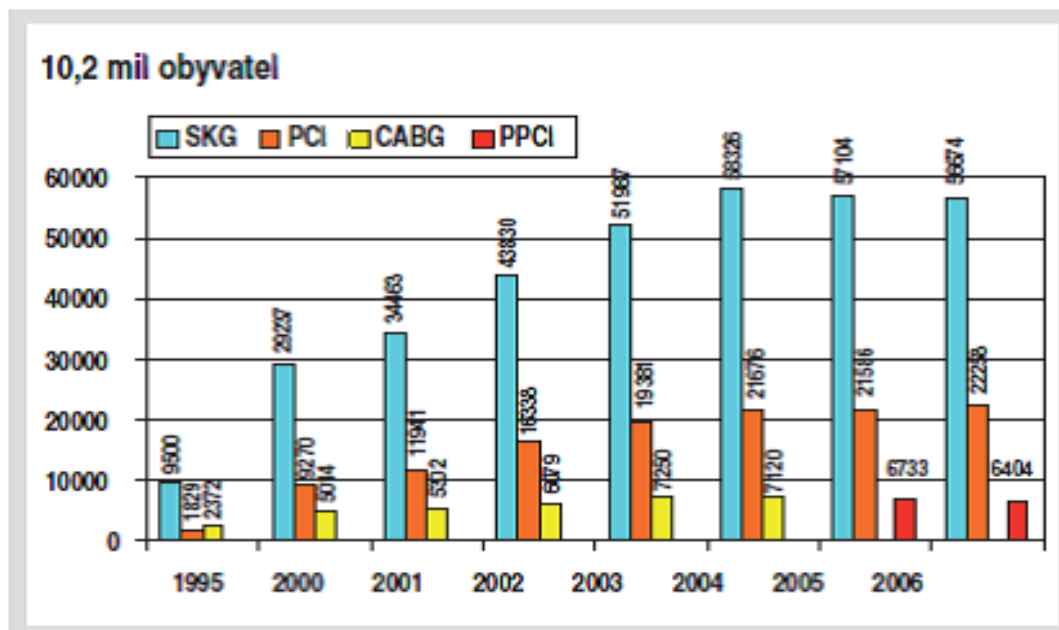
prognózu pacientů (Hamm et al. 2011). Optimální forma revaskularizace (PCI, CABG či hybridní výkon) a její načasování by měly být zváženy na základě rizikové stratifikace vycházející z a) rizika trombotické okluze koronární tepny spolu se závažností a rozsahem ischemie myokardu, b) rizika souvisejícího s obecným rizikovým profilem nemocného (kardiální, interní komorbididy) c) rizika krvácení v souvislosti s farmakologickou léčbou (Kala et al. 2011).

U pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční je revaskularizace většinou pouze symptomatická a nezlepšuje dlouhodobou prognózu pacientů (Boden et al. 2007). Prognosticky významná je revaskularizace pouze pokud je koronarograficky nález > 50% stenózy kmene levé věnčité tepny či proximální RIA, při současném postižení dvou či tří tepen (stenóza > 50%) s dysfunkcí levé komory srdeční nebo pokud je minimálně 50% stenóza na poslední funkční tepně. Doporučení zda preferovat PCI nebo CABG závisí kromě předpokládaného zlepšení kvality života a predikovaného operačního rizika na komplexnosti postižení koronární tepen (Montalescot et al. 2013). Zjednodušeně lze říci, že PCI je preferována při nemoci jedné či dvou tepen (s nízkým SYNTAX skóre), při komplexnějších lézích se dává přednost aortokoronárnímu bypassu (CABG).

1.2 Epidemiologie koronárních intervencí v České republice

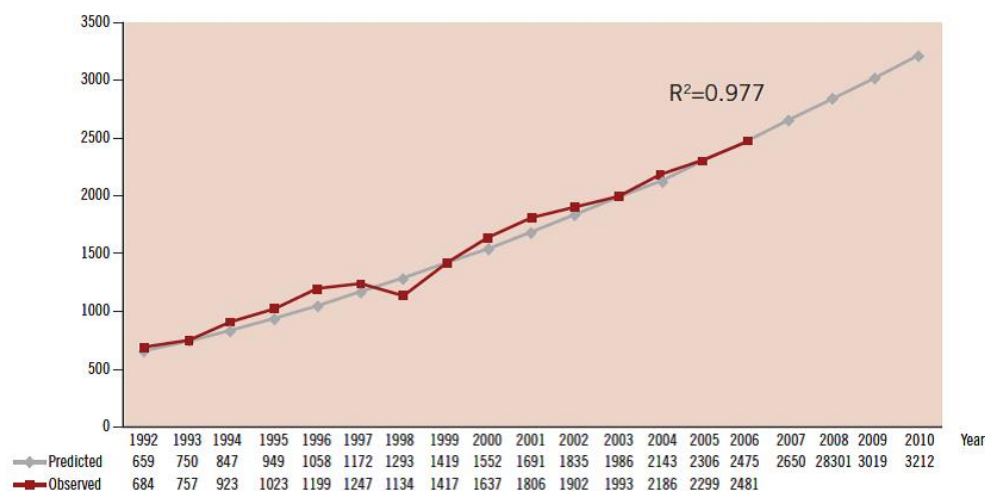
Od počátku 90. let minulého století byl zaznamenán významný vzestup počtu diagnostických koronarografií a koronárních intervencí ve všech vyspělých státech světa včetně České republiky (obr. 2) (Kala, Želízko et al. 2007).

Obr. 2 Vývoj invazivní kardiologie v ČR 1995 – 2006, CABG aortokoronární bypass, PCI perkutánní koronární intervence, PPCI primární perkutánní koronární intervence, SKG selektivní koronarografie (Kala, Želízko et al. 2007)

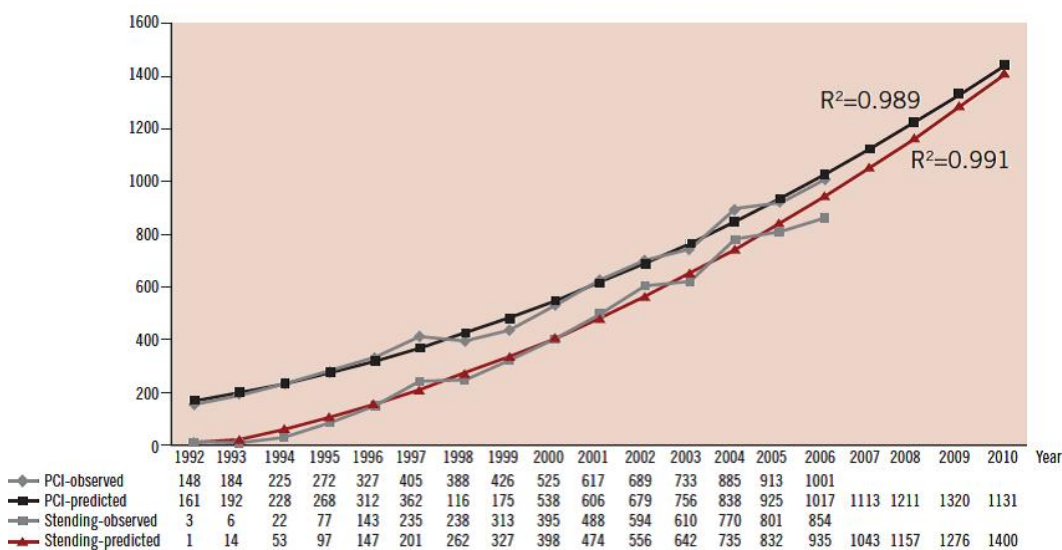


Počet koronarografií v Evropě vzrostl mezi lety 1992 až 2006 o 8 % a počet perkutánních koronárních intervencí o 10 %, zatímco evropská populace vzrostla pouze o 0,6 % (Obr. 3, Obr. 4) (Weintraub et al. 2001, Moschovitis, Cook et al. 2010).

Obr. 3 Vývoj počtu koronarografií v Evropě mezi lety 1992 – 2006 (Moschovitis, Cook et al. 2010)

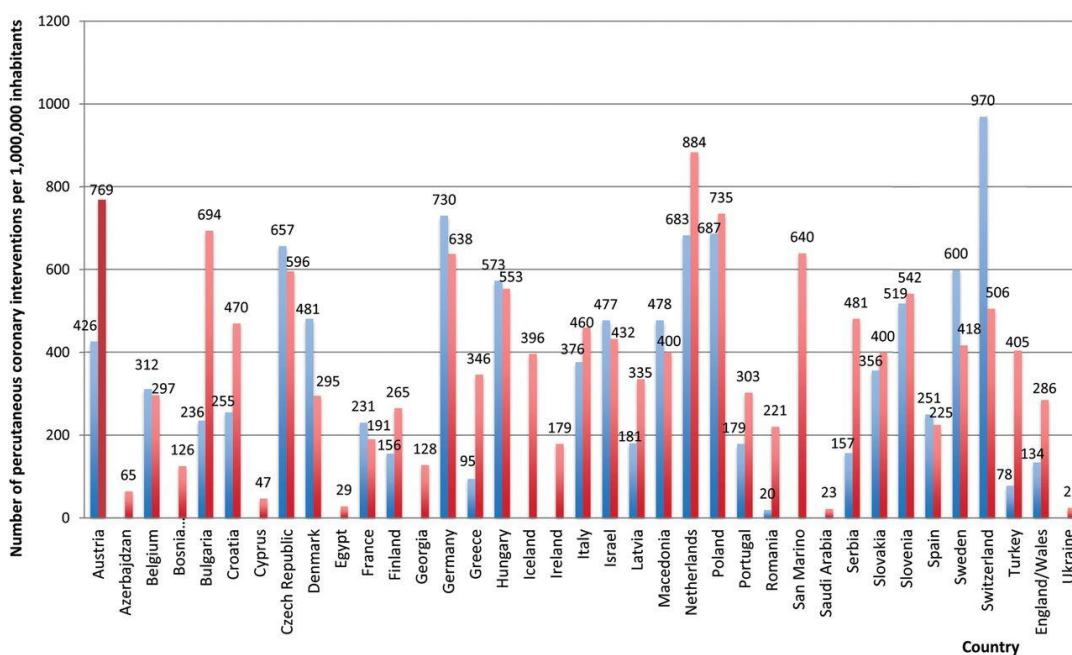


Obr. 4 Vývoj počtu provedených PCI v Evropě mezi lety 1992 – 2006 (Moschovitis, Cook et al. 2010)



Stále jsou ovšem patrné výrazné rozdíly v použití koronárních intervencí mezi jednotlivými evropskými státy, jak ukazuje obrázek 5. (Laut et al. 2013, Kristensen et al. 2014)

Obr. 5 Počet primárních PCI na 1.000.000 obyvatel v 37 zemích. Modré sloupce ukazují data z roku 2007. Červené sloupce ukazují data z let 2010/2011. (Kristensen et al. 2014)

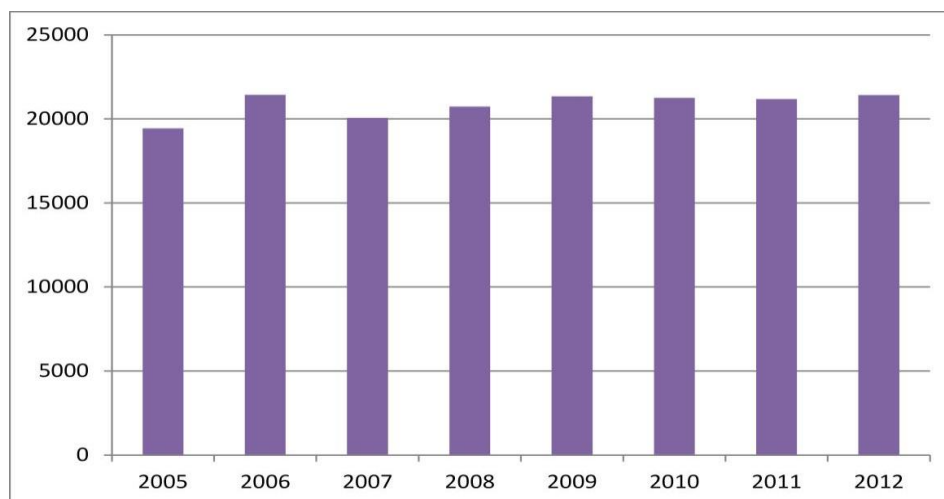


Od počátku 21. století vzrůstající trend již není patrný ve Spojených státech amerických (USA). Počet perkutánních koronárních intervencí do roku 2006 zůstává téměř neměnný (Epstein et al. 2011). Mezi lety 2007 až 2011 je dokonce zaznamenán pokles o 27,7 % v počtu provedených PCI na milion obyvatel, i když pouze u pacientů se stabilní formou ischemické choroby srdeční. U pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) zůstává procento PCI neměnné (Kim et al. 2014).

K monitoraci počtu invazivních výkonů v léčbě ischemické choroby srdeční v České republice přispěl vznik Národního registru koronárních intervencí (NRKI) v roce 2005, spadající pod Ministerstvo zdravotnictví ČR, který analyzuje data počtu provedených PCI ze všech intervenčních pracovišť v rámci České republiky. Na jejich základě se každoročně vydává souhrnná statistika nejen počtu provedených koronárních intervencí, ale i dalších důležitých souvisejících ukazatelů (úmrtnost, věková stratifikace, podíl typů ICHS na celkovém počtu PCI, počet intervenovaných tepen a mnoho dalších).

Od roku 2005 zaznamenáváme v České republice, stejně jako v USA, setrvalý trend v počtu provedených koronárních intervencí (obr. 5) (Želízko et al. 2009a, 2009b, 2009c, 2011a, 2011b, 2012, 2013, 2014).

Obr. 6 Počet PCI v ČR mezi lety 2005 – 2012



Ani stratifikace podle pohlavní a průměrný věk pacientů podstupující PCI se za toto období nemění. V roce 2005 byl průměrný věk 65,0 let, v roce 2012

65,9 let. Více jak 50 % všech koronárních intervencí je prováděno u pacientů ve věku 50 – 70 let (obr. 7 a obr. 8).

Obr. 7 PCI podle věkových skupin a pohlaví v roce 2005 (Želízko et al. 2009c)

Pohlaví		Věková skupina								Celkem
		≤18	19–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	>80	
Muži	abs.	1	12	208	1 419	4 205	3 799	2 979	660	13 283
	%	0,0	0,1	1,6	10,7	31,7	28,6	22,4	5,0	100,0
Ženy	abs.	1	2	23	250	960	1 722	2 367	833	6 158
	%	0,0	0,0	0,4	4,1	15,6	28,0	38,4	13,5	100,0
Celkem	abs.	2	14	231	1 669	5 165	5 521	5 346	1 493	19 441
	%	0,0	0,1	1,2	8,6	26,6	28,4	27,5	7,7	100,0

Obr. 8 PCI podle věkových skupin a pohlaví v roce 2012 (Želízko et al. 2014)

Pohlaví		Věková skupina								Celkem
		≤18	19–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	>80	
Muži	abs.	-	20	277	1 454	3 828	5 268	3 114	1 134	15 095
	%	-	0,1	1,8	9,6	25,4	34,9	20,6	7,5	100,0
Ženy	abs.	-	7	54	249	793	1 948	2 118	1 151	6 320
	%	-	0,1	0,9	3,9	12,5	30,8	33,5	18,2	100,0
Celkem	abs.	-	27	331	1 703	4 621	7 216	5 232	2 285	21 415
	%	-	0,1	1,5	8,0	21,6	33,7	24,4	10,7	100,0

Klinická indikace k perkutánní koronární intervenci (stabilní ICHS, non-STE IM, STE IM, jiné), počet postižených tepen či charakter výkonu (emergentní, ad hoc, elektivní) zůstávají v průběhu let 2005 – 2012 konzistentní.

Patrný je výrazný nárůst výkonů prováděných cestou arteria radialis. V roce 2005 bylo provedeno 88,3 % PCI cestou arteria femoralis a pouze 5 % cestou arteria radialis. V roce 2011 počet výkonů provedených radiálním přístupem (51,5 %) převýšil počet výkonů provedených přístupem femorálním (48,2 %). V roce 2012 bylo radiálním přístupem provedeno 60 % koronárních intervencí.

Vzestupný trend je patrný i v počtu implantací léky potahovaných stentů (DES). V roce 2005 tvořil podíl použitých DES z celkového počtu implantovaných stentů pouze 8,8%, zatímco v roce 2012 již tvořily DES více jak třetinu (39,8 %).

Jedním z nejvýznamnějších sledovaných ukazatelů v rámci Národního registru koronárních intervencí je mortalita pacientů podstupující PCI. Data o úmrtí pacientů jsou získávána zvlášť z registru zemřelých v ČR, tudíž zcela nezávisle. Takto separátně získaná data poté vytváří unikátní nezávislý ukazatel efektivity intervenčních výkonů. I přes pokrok v katetrizační technice, použití novějších typů intrakoronárních stentů a vývoji v oblasti antiagregační i antikoagulační terapie zůstává 30denní i roční mortalita pacientů po PCI v posledních letech téměř neměnná (obr. 10 a obr. 11).

Obr. 9 Třicetidenní mortalita pacientů po PCI (Želízko et al. 2014)

	Celkem											
2005	13 633	12 823	2,7	2,9	4 318	4 110	6,9	7,3	17 951	16 933	3,7	3,9
2006	14 909	14 048	2,4	2,6	4 832	4 604	7,2	7,5	19 741	18 652	3,6	3,8
2007	13 802	12 966	2,6	2,8	4 605	4 383	7,1	7,4	18 407	17 349	3,7	4,0
2008	14 094	13 281	2,5	2,7	4 930	4 684	7,5	7,9	19 024	17 965	3,8	4,0
2009	14 537	13 681	2,8	3,0	5 126	4 875	7,3	7,7	19 663	18 556	4,0	4,2
2010	14 722	13 899	2,7	2,9	4 809	4 585	7,7	8,1	19 531	18 484	4,0	4,2
2011	14 646	13 762	2,7	2,9	4 847	4 584	7,3	7,7	19 493	18 346	3,9	4,1
2012	14 975	13 977	2,9	3,1	4 782	4 554	6,9	7,3	19 757	18 531	3,9	4,1

Obr. 10 Roční mortalita pacientů po PCI (Želízko et al. 2014)

	Celkem					
2005	12 823	5,9	4 110	15,8	16 933	8,3
2006	13 294	5,7	4 411	16,4	17 705	8,4
2007	11 999	6,2	4 100	16,5	16 099	8,8
2008	12 005	5,9	4 353	17,0	16 358	8,9
2009	12 225	6,4	4 428	17,0	16 653	9,2
2010	12 156	6,5	4 137	17,1	16 293	9,2
2011	11 943	6,2	4 065	17,3	16 008	9,0
2012	11 924	6,3	3 951	17,8	15 875	9,2

1.3 Technika srdeční katetrizace

Po perkutánní punkci tepny se seldingerovou metodou umístí zaváděcí katétr do ústí věnčité tepny. Při selektivní koronarografii (SKG) se provede nástřik pravé a levé věnčité tepny radiokontrastní látkou a v různých projekcích se zobrazuje její plnění. V rámci diagnostické procedury je možno provést nejen SKG, ale také levostrannou ventrikulografii, aortografii, angiografii plicnice,

pravostrannou ventrikulografií, měření intrakardiálních tlaků, měření saturace krve kyslíkem v jednotlivých srdečních oddílech. Při perkutánní koronární intervenci je do postižené tepny cestou zaváděcího katetru zaveden supertenký vodič skrz koronární lézi a po tomto supertenkém vodiči je do místa stenózy umístěn balónek či intrakoronární stent a ředěnou kontrastní látkou nafouknut tlakem 2-20 i více atmosfér na požadovanou velikost (Kala a Vojáček 2012).

Od té doby, co se v první polovině 80. let začala používat srdeční katetrizace v klinické praxi, nastal pokrok v technickém vybavení katetrizačních laboratoří, používaném instrumentáriu i ve zkušenostech katetrizujících lékařů. Tím se významně zvýšila efektivita i bezpečnost invazivního vyšetření i koronární intervence. Umožnilo to řešit i komplikovanější léze koronárních tepen a zkrátit čas výkonu, který je rizikovým faktorem pro periprocedurální krvácení (Popma, Kuntz et al. 2002).

Velikost zavaděče je jedním z rizikových faktorů periprocedurálního krvácení. (Cantor et al. 2007, Buchler et al. 2008). U prvních výkonů byla 12F, zatímco nyní jsou používány zavaděče o velikosti 5F i menší. Se zmenšováním velikosti nástrojů a tím i zavaděčů bylo možno začít provádět invazivní vyšetření srdce nejen z femorální tepny, která byla dlouhá léta jediným běžně používaným přístupem, ale i z mnohem menší tepny radiální (Rao et al. 2008). Radiální přístup je stejně bezpečný jako femorální přístup ve vztahu k riziku úmrtí, infarktu myokardu, mrtvice a má menší riziko periprocedurálních krvácivých komplikací (Jolly et al. 2011, Nathan a Rao 2012). Výhodou radiálního přístupu je i větší pohodlí pro pacienta (Bertrand et al. 2009).

K redukci periprocedurálních ischemických komplikací koronárních intervencí významně přispěl vývoj intrakoronárních stentů, které již téměř nahradily původní prostou balónkovou angioplastiku (Kala a Vojáček 2012). Použití stentu snižuje riziko časně restenózy v místě intervence a jeho výhoda je, že může být použit i v případě uzávěru tepny na podkladě abrupce či v místě disekce. Balónková angioplastika má však stále své místo při koronární intervenci v případě, že implantace stentu není technicky možná, pokud je tepna příliš malá (méně jak 2mm), nebo u pacientů s kritickou lézí indikovaných k chirurgické

revaskularizaci (Windecker et al. 2014). První používané intrakoronární stenty byly kovové (Bare Metal Stent = BMS), u novějších stentů (Drug Eluting Stent = DES) je kov potažen antiproliferativními léky. První generace DES používaly sirolimus a paclitaxel, novější everolimus a tacrolimus, biolimus, novolimus, zotarolimus. První generace DES snížila výskyt časně restenózy ve stentu oproti BMS o 50 až 70 %, s druhou a třetí generací DES došlo k poklesu rizika vzniku i pozdní restenózy. Recentní studie ukázaly přínos nové generace DES nejen ve vztahu ke snížení rizika restenózy, ale i ve vztahu k redukci ostatních komplikací PCI včetně krvácení (Stefanini a Holmes 2013).

2 Adjuvantní protideštičková a antikoagulační léčba

Implantace intrakoronárního stentu vede k iatrogenímu poškození endotelu a obnažení subendotelových struktur. Kontakt subendotelia s krví je spouštěčem aktivace hemostázy a vzniku trombu. Adjuvantní antitrombotická (duální protideštičková a antitrombinová) terapie tak hraje zásadní roli jako nedílná součást koronární intervence.

Hemostáza je základní ochranný mechanismus organismu při poškození cévní stěny, a to i iatrogením při implantaci intrakoronárního stentu. Celý proces hemostázy je komplexní, přísně regulovaný systém. Základní roli v tomto složitém systému hraje endotel, krevní destičky, množství regulačních proteinů jimi exprimovaných a koagulační faktory krevní plazmy. Na základě pochopení procesů, které vedou ke vzniku krevní sraženiny, je možné pomocí farmakoterapie tyto procesy částečně ovlivnit a využít v léčbě stavů, jejichž podkladem je patologický vznik trombu (akutní koronární syndrom, cévní mozková příhoda, akutní ischémie při onemocnění periferních tepen) nebo při iatrogením poškození cévní stěny při perkutánní koronární intervenci.

2.1 Protideštičková léčba

2.1.1 Fyziologie destičkové hemostázy

Krevní destičky mají klíčovou roli v primární hemostáze. Jsou produkovány z megakaryocytů v kostní dřeni a u zdravého jedince nacházíme 150 až 400 000 destiček v mikrolitru krve. V případě poškození cévní stěny, destičky rozpoznají místo poškození, adherují k obnaženému endoteliálnímu matrix, dochází k jejich aktivaci, následné agregaci a formování primárního trombu. Na popsaném složitém mechanismu se podílí řada regulačních proteinů. V iniciální fázi interakce krevních destiček s poškozeným endotelem hraje hlavní roli obnažení subendoteliálních struktur a to zejména kolagenu, lamininu a von Willebrandova faktoru (VWF). Vazbou pomocí glykoproteinu (GP) Ib, který je součástí komplexu GP Ib-IX-V, exprimovaného na povrchu krevních destiček k VWF dochází ke zpomalení toku ("rolování") krevních destiček a k jejich adhezi. Následně dochází pomocí GPVI a komplexu GP Ia/IIa k vazbě na kolagen

ticagrelor, cangrelor) a inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa (abciximab, tirofiban a eptifibatid).

2.1.2 Kyselina acetylsalicylová (aspirin)

Kyselina acetylsalicylová v krevních destičkách způsobuje ireversibilní inhibici cyklooxygenázy-1 (COX-1), enzymu, který je zodpovědný za syntézu tromboxanu A₂ (TXA₂). TXA₂ syntetizovaný z kyseliny arachidonové normálně působí zvýšenou agregací destiček a místní vasokonstrikci. Inhibice jeho produkce je ireverzibilní, trvá tedy po celou dobu života krevní destičky (7-10 dní). Aspirin má svoje místo v léčbě akutních koronárních syndromů i chronických forem ischemické choroby srdeční již mnoho let. Poprvé byla kyselina acetylsalicylová izolována z kůry vrby již v roce 1763 reverendem Edmundem Stonem. Od té doby byla hojně používána pro svoje analgetické a antipyretické vlastnosti. Její antiagregační účinky začaly být studovány až v druhé polovině 20. století. První randomizovanou klinickou studii prokazující její efekt na snížení mortality až o 25% u pacientů po infarktu myokardu provedl v roce 1974 Elwood. Studie ISIS-2 prokázala významné snížení mortality u pacientů po infarktu myokardu při podávání kyseliny acetylsalicylové oproti placebo (snížení mortality o 9,4 %) (Baigent et al. 1998). Metaanalýza „Antiplatelet Trialist's Collaboration“ (2002) dokumentovala snížení vaskulárního rizika při užívání aspirinu u pacientů s IM ze 17 % na 13,5 %, u pacientů s nestabilní anginou pectoris ze 13,3% na 8%, se stabilní anginou pectoris ze 14,1 % na 9,9 % a po revaskularizaci z 5,5% na 2,7% .

2.1.3 ADP antagonisté

ADP antagonisté navázáním na receptor P2Y₁₂ na povrchu krevních destiček brání jejich aktivaci a agregaci. Skupinu ADP antagonistů tvoří thienopyridiny (ticlopidin, clopidogrel, prasugrel) a přímí antagonisté P2Y₁₂ receptorů (ticagrelor, cangrelor). První (ticlopidin, clopidogrel) i druhá generace (prasugrel) thienopyridinů jsou „prodrugs“ a až v játrech jsou pomocí cytochromu P450 přeměňovány na aktivní metabolity. Jimi navozená inhibice destičkové agregace je irreverzibilní. Naproti tomu ticagrelor a parenterálně

podávaný cangrelor působí přímo a reverzibilně. Nejvíce používaný v klinické praxi u pacientů indikovaných k duální protidestičkové léčbě byl donedávna clopidogrel, proto je používán jako referenční přípravek při testování nových ADP antagonistů (prasugrel, ticagrelor, cangrelor) (Wang et al. 2014). Největší studie, ve kterých byly prasugrel a ticagrelor porovnávány s clopidogrelem, jsou studie TRITON-TIMI 38 (prasugrel versus clopidogrel) (Antman et al. 2008) a studie PLATO (ticagrelor versus clopidogrel) (Lindholm et al. 2014). Studie prokázaly signifikantní snížení celkového počtu sledovaných velkých kardiovaskulárních příhod (kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody) při použití nových protidestičkových léků u pacientů s AKS léčených koronární intervencí s implantací stentu. U pacientů léčených pouze medikamentózně bylo snížení počtu ischemických příhod signifikantní jen u ticagreloru, u prasugrelu nebyl pokles statisticky významný (Kohli et al., Murphy et al. 2008). Studie TRITON ukázala signifikantní zvýšení výskytu velkých krvácivých příhod (2,4 % vs. 1,8 %; $P = 0.03$) a fatálního krvácení u pacientů užívajících prasugrel (0,4 % vs. 0,1 %; $P = 0.002$) (Antman et al. 2008). Ve studii PLATO byl výskyt velkého krvácení nesouvisejícího s CABG vyšší u ticagreloru (4,5 % vs. 3,8 %, $P = 0.02$), nebyl rozdíl ve výskytu fatálního krvácení, které bylo raritní v obou skupinách (0.3 % vs. 0.3 %, $P = 0.66$). V selektované skupině pacientů, u kterých by se předpokládalo vyšší riziko krvácivých komplikací (věk nad 75 let, váha méně než 60kg, chronická renální insuficience, dávka aspirinu vyšší než 325mg v den randomizace, premedikace clopidogrelem nebo podání nasycovací dávky clopidogrelu před randomizací), nebyl nalezen rozdíl v míře výskytu krvácivých komplikací (Becker et al. 2011). Přínos obou těchto léků převyšuje míru rizika a podle nejnovějších doporučení Evropské kardiologické společnosti mají být přednostně užívány jako součást duální protidestičkové léčby u všech pacientů s akutním koronárním syndromem, přičemž prasugrel výhradně u pacientů podstupujících PCI. Kontraindikovány jsou u pacientů po hemoragické cévní mozkové příhodě a se středně závažnou či závažnou hepatopatií. Prasugrel je dále kontraindikován u pacientů s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody či tranzitorní ischemické ataky (Steg et al. 2012, Hamm, Bassand et al. 2011). Intravenózně podávaný cangrelor byl srovnán u pacientů s AKS s

clopidogrelem ve studii CHAMPION-PCI a nebyl prokázán rozdíl výskytu významných kardiovaskulárních příhod (7,5 % vs. 7,1 %, $p = 0,59$) a u pacientů léčených cangrelorem došlo ke zvýšení rizika závažného krvácení (3,6 % vs. 2,9 %, $p = 0,06$).

Provedení dalších velkých randomizovaných klinických studií, kde bude jasně zodpovězena otázka dávkování, podávání u pacientů s terminálním renálním selháním a také studie, které by porovnávaly tyto nové preparáty přímo proti sobě, bude jistě přínosné. (Becker et al. 2011)

Přehled současných inhibitorů receptoru P2Y₁₂ ukazuje Tabulka 1.

Tab. 1 Přehled současných ADP antagonistů

	Struktura	Mechanismus působení	Vazba	Způsob podání	Nástup účinku	Délka účinku	Dávkování
Ticlopidin	thienopyridin	nepřímý	ireverzibilní	perorálně	4-7 dní	>72 h	250mg 2xdenně
Clopidogrel	thienopyridin	nepřímý	ireverzibilní	perorálně	2-4 h	>72 h	75mg 1xdenně
Prasugrel	thienopyridin	přímý	ireverzibilní	perorálně	30 min.	12 h	10mg 1xdenně
Ticagrelor	analog ATP	přímý	reverzibilní	perorálně	2-4 h	desítky minut	90mg 2xdenně
Cangrelor	analog ATP	přímý	reverzibilní	pareneterálně	minuty	>72 h	4ug/kg/ min

2.1.4 Inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa

Vazba GP IIb/IIIa s VWF a fibrinogenem je jedna ze stěžejních částí destičkové agregace. Současně používání antagonisté GP IIb/IIIa se rozdělují podle struktury na monoklonální protilátky proti GP IIb/IIIa (abciximab), peptidy (eptifibatide) a antagonisté s non-peptidovou strukturou (tirofiban). Metaanalýza studií, kde byl podáván abciximab jako doplňující léčba při primární PCI, prokázala zlepšení jednorocní mortality u těchto pacientů (De Luca, Navarese et

al. 2009). Přidání třetího protidestičkového léku k základní duální léčbě kyselinou acetylsalicylovou a ADP antagonistou ale zvyšuje významně riziko velkého periprocedurálního krvácení. Studie u pacientů, kteří podstupují PCI pro akutní koronární syndrom, neprokázaly přínos paušální léčby inhibitory GPIIb/IIIa ani na snížení ischemického rizika, které by převýšilo riziko krvácení. Proto je léčba inhibitory GP IIb/IIIa indikována pouze selektivně, na základě posouzení trombotického rizika intervenčním kardiologem v průběhu procedury (Windecker et al. 2014).

2.2 Antikoagulační léčba

2.2.1 Fyziologie plazmatické hemostázy

Destičková (primární) a plazmatická (sekundární) hemostáza jsou vzájemně propojené procesy. Sekundární hemostáza je postavená na aktivaci koagulačních faktorů, které ve své biologicky inaktivní formě cirkulují v plazmě. Většina koagulačních faktorů jsou proteiny produkované v játrech. Některé z koagulačních faktorů potřebují ke své plnohodnotné syntéze vitamín K a jsou tedy označovány jako vitamín K dependentní faktory. Mezi ně patří faktory II, VII, IX, X. Přehled všech koagulačních faktorů ukazuje Tabulka 2.

Tab. 2 Koagulační faktory

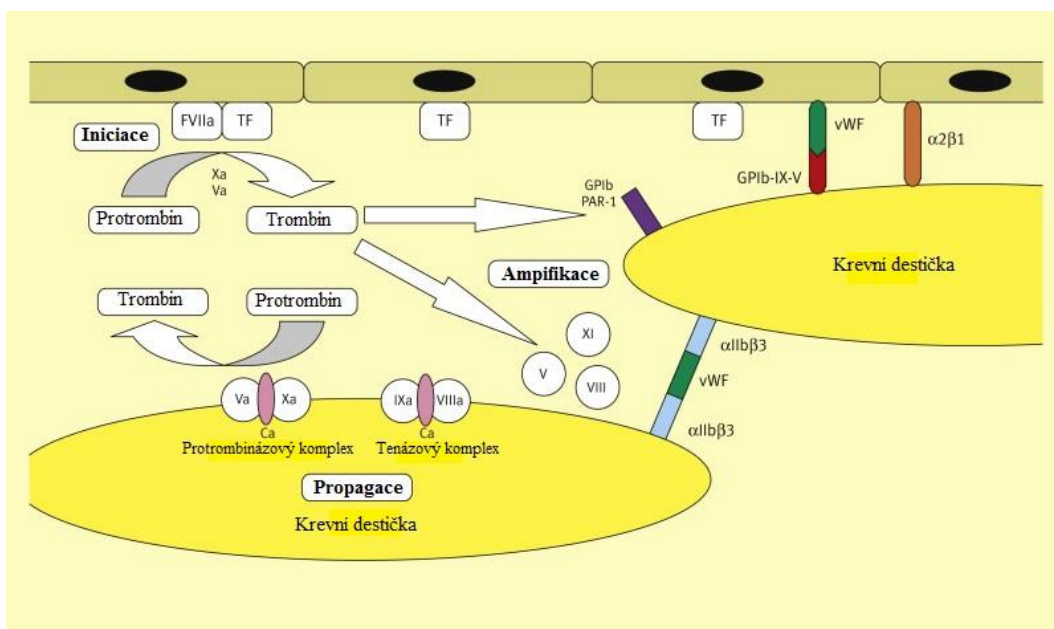
I	Fibrinogen	VIII	Antihemofilický
II	Protrombin	IX	Christmasův
III	Tkáňový faktor (tromboplastin)	X	Stuart-Prowerové
IV	Vápenaté ionty	XI	PTA (plasma thrombin antecedent)
V	Proakcelerin	XII	Hagemanův
VII	Prokonvertin	XIII	Fibrin stabilizující

Cílem procesu hemokoagulace je produkce nerozpustných vláken fibrinu, které stabilizují a fixují primární trombus. Původní model koagulační kaskády, představený v roce 1964 McFlarenem (Macfarlane 1964), rozděluje proces koagulace na dvě cesty podle místa její aktivace, na tzv. vnitřní a vnější cestu (systém). Cesty koagulační kaskády se spojí tvorbou klíčového koagulačního enzymu trombinu. Model, ověřený *in vitro*, je důležitý pro pochopení působení některých antikoagulačních léků, bylo však prokázáno, že neodpovídá zcela procesu probíhajícímu *in vivo*. V roce 2001 Hoffman et al. představili nový, tzv. buněčný (cell-based) model koagulace (Hoffman a Monroe 2001). Nejzásadnější změny dosud akceptovaného schématu hemokoagulace se týkají postavení a vůbec existence zevní a vnitřní větve koagulačního systému, centrální úlohy tkáňového faktoru v iniciaci hemokoagulaci a nově chápané úlohy faktorů XI a XII. Nově byla rozpoznána aktivní úloha monocytů, leukocytů, erytrocytů, endoteliálních buněk a jejich receptorů v hemokoagulaci (Vojáček 2015).

V novém modelu je proces koagulace rozdělen do tří fází – iniciace, amplifikace a propagace. Zásadní roli v procesu iniciace tvoří tkáňový faktor (TF) a faktor VII. Tkáňový faktor je syntetizován a exprimován na povrchu mnoha různých buněk (buňky hladkého svalstva cév, buňky adventicie, keratinocyty). Pokud dojde k porušení integrity cévního endotelu, tkáňový faktor se dostane do kontaktu s krví a vazbou s faktorem VIIa (aktivní forma faktoru VII) zahájí iniciační fázi koagulace. Komplex TF-VIIa dále aktivuje faktor IX na aktivní faktor IXa a faktor X na Xa, který se váže na protrombin a vytváří tak malé množství trombinu, které ještě samo o sobě není dostatečné na produkci fibrinu, ovšem je důležité pro aplifikační fázi. V amplifikační fázi interakcí trombinu s krevními destičkami pomocí GPIb a aktivací destičkového proteázami-aktivujícího proteinu 1 (PAR-1) dochází k aktivaci destiček a jejich degranulaci. Trombin také v této fázi aktivuje faktor XI a faktor V a uvolňuje faktor VIII z vazby na VWF. Ve fázi propagace hraje klíčovou úlohu tvorba tzv. tenázového komplexu tvořeného faktorem IXa, VIIa a vápníku. Tento komplex je schopen velice účinně aktivovat faktor X. Faktor Xa na povrchu destičkové membrány vytvoří spojením s faktorem Va a vápníkem tzv. protrombinázový komplex, jež je schopen aktivovat protrombin na trombin. Aktivace protrombinázového komplexu

způsobí explozivní tvorbu trombinu vedoucí k tvorbě fibrinu. Aktivní tenázový i protrombinázový komplex jsou lokalizovány na povrchu krevních destiček, čímž je zajištěna produkce fibrinu v místě, kde je ho nejvíce třeba. Celý proces je regulován sérovými inhibitory proteáz (inhibitor tkáňového faktoru, antitrombin, protein C, heparinový kofaktor II, Z-dependentní inhibitor), které jsou zodpovědné za udržení rovnováhy mezi prokoagulačním a antikoagulačními mechanismy hemostázy (Batty a Smith 2010). Schématicky ukazuje proces buněčného modelu hemostázy obr. 12.

Obr. 12 Schéma buněčného modelu hemostázy. TF tkáňový faktor, vWF von Willebrandův faktor. GP glykoprotein, PAR protázami-aktivované receptory, TF tkáňový faktor, vWF von Willebrandův faktor (Batty a Smith 2010)



Kromě zahrnutí buněčných komponent do hemokoagulace je při zkoumání koagulace *in vivo* důležité zjištění, že kontaktní koagulační faktory, faktor XII a faktor XI, které byly v původním modelu klíčové pro iniciaci tzv. vnitřní cesty, se neprokázaly *in vivo* jako významné. Tento fakt podtrhuje nález, že mutace genu pro faktor XII nevede k poruše hemostázy. Existují teorie, že původně popisovaný vnitřní koagulační systém (tedy i faktor XII a faktor XI) hraje roli při vzniku patologické trombózy a ve fyziologické hemostáze nehrají významnou roli

(Renné et al. 2005). Tento poznatek společně se zjištěním, že deficit faktoru XII nezpůsobuje poruchy srážlivosti, by mohl být směrem k vývoji nových antikoagulačních preparátů v prevenci a léčbě trombózy, u kterých bude minimalizováno riziko krvácivých komplikací (McMichael 2012).

Mezi současné antikoagulační léky užívané v souvislosti s perkutánní koronární intervencí patří hepariny (nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny, fondaparinux), přímé inhibitory trombinu (bivalirudin) a nově jsou v této indikaci testované i perorální selektivní inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, edoxaban).

Další antikoagulační (warfarin, dabigatran) nejsou užívány přímo v souvislosti s intervenční léčbou, ale vzhledem k jejich širokému využití u kardiologických pacientů v různých indikacích se jejich problematika, a zejména problematika kombinace s ostatními antitrombotiky, úzce dotýká i pacientů podstupující invazivní kardiologické vyšetření či intervenci.

2.2.2 Nepřímé inhibitory trombinu/faktoru Xa

Mezi nepřímé inhibitory trombinu/faktoru Xa řadíme nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH) vznikající jeho chemickou či enzymatickou depolymerizací a syntetický fondaparinux. Hepariny jsou tvořeny heterogenní směsí glykosaminoglykanů s různou molekulární hmotností. Jejich účinek je dán přítomností pentasacharidové sekvence, která má schopnost se vázat na antitrombin a tím ho aktivovat. Enormní aktivaci antitrombinu dochází v případě UFH k inhibici trombinu, v případě LMWH a fondaparinuxu k inhibici faktoru Xa. Hepariny se jen omezeně vstřebávají z gastrointestinálního traktu, proto musí být podávány parenterálně. Výhodou UFH je jeho téměř okamžitý účinek po parenterálním podání, nevýhodou je krátký plazmatický poločas, složitá farmakokinetika, pro kterou musí být jeho účinek laboratorně monitorován (aPTT). Výhodou LMWH je delší biologický poločas a lépe predikovatelný antikoagulační efekt, protože mohou být podávány ve stejných dávkách jednou až dvakrát denně subkutánně. Při porovnání UFH a LMWH enoxaparinu u vysoce rizikových pacientů s AKS podstupující časnou invazivní léčbu ve studii SYNERGY byl enoxaparin stejně účinný jako UFH ve sledování primárních

cílových ukazatelů (smrt nebo infarkt myokardu) (Ferguson et al. 2004). V metaanalýze 23 studií zahrnující jak vysoce rizikové pacienty s AKS, tak pacienty se stabilní formou ICHS, byla u pacientů léčených enoxaparinem prokázána signifikantně nižší mortalita (relativní riziko 0,66, 95% CI 0,57 to 0,76; $p < 0.001$) současně se sníženým výskytem velkého krvácení (RR 0,80, 95% CI 0,68 to 0,95; $p = 0.009$) (Silvain et al. 2012). Fondaparinux byl u pacientů s akutním koronárním syndromem porovnáván s enoxaparinem ve studii OASIS-5 a OASIS-6 a vedl ke snížení dlouhodobé mortality a nižšímu výskytu krvácivých komplikací než enoxaparin. Významným nálezem byl vyšší výskyt trombózy stentu, pro kterou je nutno u pacientů léčených fondaparinem v průběhu PCI podávat UFH (Mehta et al. 2008).

2.2.3 Přímé inhibitory trombinu

Mezi parenterální přímé inhibitory trombinu užívané při perkutánní koronární intervenci patří bivalirudin. Je to syntetický peptid, který reverzibilně inhibuje trombin, má rychlý nástup účinku a krátký poločas. Velké randomizované klinické studie (HORIZONS-AMI, ACUITY, REPLACE-2) prokázaly lepší dlouhodobou mortalitu a významně nižší výskyt krvácivých komplikací při léčbě bivalirudinem oproti léčbě UFH s inhibitorem GP IIb/IIIa. Na druhou stranu bivalirudin vedl k vyššímu výskytu trombózy ve stentu a limitující je i porovnání s kombinací (UFH + inhibitor GP IIb/IIIa), která není v současnosti paušálně doporučována. Pro svou relativní bezpečnost by mělo být použití bivalirudinu při PCI zvaženo zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení (Windecker et al. 2014).

2.2.4 Antagonisté vitamínu K

Antagonisté vitamínu K, zastoupení v klinické praxi warfarinem, brání plnohodnotné syntéze vitamin K dependentních faktorů v játrech (faktorů II, VII, IX a X, proteinu C a proteinu S). Vzhledem ke komplexní farmakokinetice warfarinu je jeho podávání zatíženo významnými individuálními rozdíly a nutností pečlivé monitorace pomocí měření protrombinového času, respektive více standardizovaného INR. Jeho metabolismus v organismu interferuje s řadou

dalších léků a s přijímanou stravou. V neposlední řadě byla prokázána významná interindividuální variabilita na úrovni genetických polymorfismů. I přesto však warfarin zůstává nejpředepisovanější antikoagulační lék jak v Severní Americe, tak ve většině evropských zemí (Daly a King 2003).

2.2.5 Nová generace orálních antikoagulačních léků (NOAC)

Stejně jako postupuje vývoj nové generace protidestičkových léků, také v oblasti orální antikoagulační léčby byly v poslední dekádě představeny nové preparáty. Jsou to přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a orální přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Tyto preparáty byly nebo jsou recentně testovány jako adjuvantní antikoagulační léčba k duální protidestičkové léčbě v prevenci akutního koronárního syndromu u pacientů po PCI. Snížení rizika ischemických příhod nebylo prokázáno u dabigatranu (Steg et al. 2011b). U rivaroxabanu a apixabanu vedlo jejich přidání k duální protidestičkové léčbě k redukci primárních sledovaných ukazatelů (úmrtí z kardiovaskulární příčiny nebo infarkt myokardu, nebo mrtvice), ovšem za cenu enormně zvýšeného rizika krvácení (Mega et al. 2012). U všech studií byla prokázána závislost míry krvácení na dávce. Studie APPRAISE-2 porovnávající přidání plné dávky apixabanu k duální protidestičkové léčbě musela být pro vysoký výskyt krvácení předčasně ukončena (Alexander et al. 2011). Pro předpokládané vysoké riziko krvácení nebyla přímá orální antikoagulacia testována s prasugerelem ani ticagrelorem.

2.3 Invazivní vyšetření a intervenční léčba u pacientů

indikovaných k dlouhodobé perorální antikoagulační léčbě

Poměrně velká část pacientů (6-8 %) podstupujících invazivní proceduru v kardiologii je z různých příčin (fibrilace síní, chlopenní náhrada, trombus v srdečních oddílech, aj.) indikována k dlouhodobé orální antikoagulační terapii (OAC) warfarinem či některým z NOAC (Ruiz-Nodar et al. 2008). Problémem u této skupiny pacientů je optimální management v průběhu samotné procedury a u pacientů podstupující intervenční léčbu pak následná kombinovaná antitrombotické terapie (Rubboli et al. 2009). Dle současných doporučení by se

před samotným výkonem neměla chronická antikoagulační terapie přerušovat a ke snížení rizika periprocedurálního krvácení by se měl preferovat radiálního přístupu, implantovat přednostně BMS a nepodávat inhibitory GPIIb/IIIa (Lip et al. 2010). U pacientů po PCI je velice obtížné najít optimální rovnováhu mezi rizikem a výhodami podávání kombinace léků zasahujících do hemostázy. Riziko krvácení u pacientů, kteří užívají trojkombinaci protisrážlivých léků (aspirin + clopidogrel + OAC) je signifikantně vyšší (Khurram et al. 2006, DeEugenio et al. 2007). Podle nejnovějších doporučení je trojkombinační terapie doporučována u všech pacientů, kteří jsou indikováni k orální antikoagulační terapii a současně jim byl implantován stent do koronární tepny. Doporučení se liší pouze v délce podávání této trojkombinační terapie v závislosti na typu AKS a použitého intrakoronárního stentu (Camm et al. 2012). Cílové INR by se mělo u pacientů užívajících warfarin udržovat po dobu podávání protidestičkové léčby v úzkém terapeutickém rozmezí 2,0 – 2,5. NOAC by se pro vyšší riziko krvácení měli podávat v redukované dávce (dabigatran 110mg dvakrát denně, rivaroxaban 15mg jednou denně). Použití prasugrelu a ticagreloru v trojkombinaci není doporučováno. K prevenci krvácení z gastrointestinálního traktu je doporučováno podávání inhibitorů protonové pumpy (Lip, Huber et al. 2010). Poslední randomizovaná studie, která přinesla nejnovější data v této problematice, je studie WOEST, která porovnává trojkombinační terapii (OAC + aspirin + clopidogrel) a duální terapii (OAC + clopidogrel). Výsledky této studie neprokázaly rozdíl ve výskytu ischemických příhod v obou skupinách, ovšem prokázaly signifikantní snížení počtu krvácivých komplikací u pacientů užívajících pouze duální terapii (OAC + clopidogrel) (Dewilde et al. 2013). Tyto výsledky mohou vést k novým doporučením v této oblasti. Dostatečná data o kombinované terapii nových orální antikoagulačními zmíněných výše s protidestičkovou léčbou zatím chybí (Lip et al. 2010).

2.4 Individuální rozdíly působení protisrážlivých léků

Je známo, že při zkoumání efektu léků na organismus, existují výrazné individuální rozdíly v jejich působení. Dlouhodobě je známa velká individuální reakce na podávání warfarinu s nutností pravidelné pečlivé monitorace jeho

působení (2011, Schwer, Lamana et al. 2013). V poslední době je také podrobně zkoumána individuální variabilita působení protidestičkových léků, a to zejména v oblasti rezistence či snížené odpovědi na tyto preparáty. U pacientů se sníženou odpovědí na podávání protidestičkových léků bylo prokázáno zvýšené riziko vzniku ischemických příhod, a to jak u pacientů s PCI pro AKS, tak i u pacientů po implantaci intrakoronárního stentu pro stabilní formu ischemické choroby srdeční. Byly identifikovány tři hlavní příčiny variability působení na protidestičkovou léčbu: (a) klinická; (b) buněčná; (c) genetická. Klinická rezistence je způsobena například různou reaktivitou destiček v závislosti na věku, pohlaví, při nonkompliance k léčbě, interakce s kouřením či jiné lékové interakce. Z buněčných příčin je rezistence způsobena například různou enzymatickou výbavou buněk, expresí receptorů, v rozlišném množství nebo působením odlišných cytokinů.

2.4.1 Genetické příčiny variability působení protisrážlivých léků

Genetické polymorfismy a jejich vliv na působení protisrážlivých léků jsou nejvíce zmapovány v souvislosti s rezistencí na aspirin, clopidogrel a warfarin. Polymorfismy genů, které jsou zodpovědné za produkci mnoha regulačních proteinů, mohou ovlivňovat jakýkoliv stupeň působení léku v organismu (absorpci, metabolismus, biotransformaci, expresi různých receptorů a jiných proteinů aktivních v procesu srážení krve).

V roce 2008 byla Goodmanem et al. prezentována rozsáhlá metaanalýza, která zahrnovala výsledky 31 prací o genetickém podkladu rezistence na aspirin. Na 2834 subjektech bylo popsáno 50 polymorfismů v 11 genech. Polymorfismus PIA1/A2 genu pro subjednotku GPIIIa komplexu GPIIb/IIIa byl nejčastěji sledovaný polymorfismus spojený s rezistencí na aspirin u zdravých subjektů (OR 2.36, 95% CI 1.24, 4.49; $p = 0.009$). Pokud byli do analýzy zahrnuti pouze pacienti s kardiovaskulárním onemocněním, nebyly výsledky ani pro tento polymorfismus statisticky signifikantní (Goodman, Ferro et al. 2008). Později provedené studie polymorfismu PIA1/A2 pro GP IIIa nevykazují jednotné výsledky. Při laboratorním sledování destičkové reaktivity byla vyšší reaktivita pozorována v souvislosti s polymorfismem PIA1/A1 (Abderrazek et al. 2010),

v jiné byla zvýšená agregace u PIA2/A2 (Lordkipanidze et al. 2011). Ve studii CATHGEN s 3449 pacienty s ischemickou chorobou srdeční užívající běžnou dávku aspirinu nebyla nalezena souvislost mezi polymorfismy PI a rizikem vzniku závažných kardiovaskulárních příhod (Voora et al. 2011).

PTGS1 (prostaglandin G syntáza 1) je gen kódující COX-1, klíčový destičkový enzym, jehož funkci blokuje kyselina acetylsalicylová. U polymorfismus COX-1 -842A>G, který je ve vazebné nerovnováze s variantní alelou 50C>T, byla při podávání aspirinu laboratorně měřená vyšší schopnost agregace destiček (Maree et al. 2005). Tyto laboratorní výsledky nekorrespondují s nálezy z klinických studií, kde polymorfismus 50C>T nebyl spojen s vyšším rizikem trombotických komplikací u pacientů se stabilní formou ICHS užívající aspirin v rámci sekundární prevence (Clappers et al. 2008). V některých pracích byla popsána rezistence na aspirin v souvislosti s G alelou polymorfismu A1676G genu PTGS1 (Fan et al. 2013). Goodman et al. ve své metaanalýze neprokázali vztah žádného ze sledovaných polymorfismu genů pro COX-1 s rezistencí na aspirin (Goodman, Ferro et al. 2008).

Rezistence na aspirin byla vyšší i v souvislosti s polymorfismy genu PTGS2 kódujícím COX-2 (Fan et al. 2013). Jiná studie naopak zjistila nižší riziko infarktu myokardu u polymorfismu PTGS2 (Fan et al. 2013).

U polymorfismu genů pro GP Ia (C807T), GP VI (C13254T) ani pro genetické varianty CYP2C19 a ADP receptory P2Y1 a P2Y12, nebyla ve výše zmíněné metaanalýze, ani v ostatních provedených studiích, nalezena souvislost s rezistencí na aspirin (Goodman, Ferro et al. 2008). V jedné z pozdějších studií byl GG genotyp pro receptor P2Y1 spojen s vyšším rizikem velkých kardiovaskulárních příhod u pacientů se stabilní ICHS užívajících aspirin (Lordkipanidze et al. 2011).

K riziku krvácení byl analyzován genotyp PI pro GP IIb/IIIa u pacientů podstupujících CABG. Polovině pacientů byl před výkonem podán aspirin, druhé polovině placebo. Celkově vyšší výskyt krvácení byl zaznamenán u polymorfismu PI A1/A1, při selektivní analýze pacientů, kterým byl podán aspirin, větší krevní ztráty vykazovali pacienti s genotypem PI A2/A2 (Morawski et al. 2005).

Vůbec nejvíce je ve vztahu k protidestičkové léčbě v současné době studován genetický podklad rezistence na clopidogrel. V této souvislosti je nejčastěji spojována rezistence na clopidogrel s genetickým polymorfismem CYP2C19, což je klíčový izoenzym cytochromu P450 zodpovědný za metabolickou aktivaci clopidogrelu. Za divokou (wild type) alelu je považován genotyp CYP2C19*1. Nosiči některé z LOF (loss of function) alel (*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8) metabolizují clopidogrel na jeho aktivní metabolit pomaleji. V kavkazské populaci je uváděno asi 11-16 % nosičů některých z těchto LOF alel (Ned 2010). Pět velkých genetických analýz shrnujících data genetických studií provedených do roku 2009 shodně uvádějí až 1,5 krát vyšší riziko významných kardiovaskulárních příhod a smrti u nosičů těchto LOF alel. Významné bylo i riziko trombózy stentu, které u nosičů defektních alel bylo čtyři- až pětinasobné (Montalescot et al. 2009, Hulot et al. 2010, Mega et al. 2010, Jin et al. 2011, Sofi et al. 2011). Výsledky dalších studií publikovaných v roce 2010 ovšem nebyly tak přesvědčivé (Pare et al. 2010, Wallentin et al. 2010). Dvě obsáhlé metaanalýzy provedené v roce 2011 a 2012 neprokázaly vazbu mezi CYP2C19 LOF *2, *3, *4, *5 a vyšším rizikem významných kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených clopidogrelem (Bauer et al. 2011, Zabalza et al. 2012). V obou analýzách bylo poukazováno na velkou heterogenitu mezi jednotlivými studiemi. Ve studiích s menším počtem subjektů (<500 subjektů) byla častěji LOF alela CYP2C19 spojována s vyšším rizikem významných kardiovaskulárních příhod, zatímco větší studie (>500 subjektů) vykazovaly nižší riziko významných kardiovaskulárních příhod ve spojitosti s LOF alelou CYP2C19 (Zabalza et al. 2012). Konsistentní výsledky a přesvědčivá data jsou v souvislosti s výskytem trombózy stentu. Všechny provedené analýzy shodně našly signifikantní asociaci mezi CYP2C19 LOF a vyšším rizikem trombózy stentu, přičemž toto riziko bylo 2- až 4- násobné (Mega et al. 2010, Bauer et al. 2011, Sofi et al. 2011, Jang et al. 2012).

Ačkoliv CYP2C9 je spojen zejména s metabolismem warfarinu, účastní se částečně i biotransformace clopidogrelu a LOF alely CYP2C9 (*2, *3) jsou spojeny s nižší reaktivitou destiček na clopidogrel při laboratorním testování (Gremmel et al. 2013). V souvislosti s klinickými daty však nebyla nalezena asociace mezi výskytem tohoto genotypu a vyšším rizikem významných

kardiovaskulárních příhod. Ani u dalších polymorfismů komplexu cytochromu P450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6), receptoru P2Y12, glykoproteinu GPIa a GP IIIa ani u transportního proteinu MDR1 nebyl konzistentně ve více studiích prokázán vztah k vyššímu riziku kardiovaskulárních příhod (Yasmina et al. 2014).

Vyšší efektivita clopidogrelu spojená s vyšším rizikem krvácení byla in vitro prokázána u nosičů alely PIA2/A2 pro GP IIb/IIIa v malé studii zahrnující 48 pacientů (Dropinski et al. 2005). Nejvíce dat je v této souvislosti v současné době o CYP2C19. Stejně jako jsou popsány LOF, jejichž nositelé jsou pomalí metabolizátoři clopidogrelu, je popisována i tzv. GOF (gain of function) alela CYP2C19*17, kdy se naopak zrychlením metabolismu efekt clopidogrelu zvyšuje. CYP2C19*17 alela je spojená s 14-25% snížením rizika ischemických příhod (Frere et al. 2009), ovšem za cenu vyššího rizika krvácení (Sibbing et al. 2010). Dvě metaanalýzy analyzovaly riziko krvácení v souvislosti s CYP2C19*17 a v obou bylo signifikantně vyšší (OR 1,17, 95% CI: 1,01–1,35; a HR 1,26, 95% CI: 1,05–1,50) (Li et al. 2012, Zabalza et al. 2012). I recentní velká genetická studie POPular, zahrnující 820 pacientů se stabilní ICHS podstupujících PCI, potvrdila asociaci mezi rizikem velkého krvácení a GOF alelou CYP2C19 (HR_{adj}: 2,7, 95% CI: 1,1–7,0) (Harmsze et al. 2012). V genetické subanalýze pacientů ze studie CHARISMA nebylo u nosičů CYP2C19 GOF alely riziko velkého krvácení významně zvýšené (Bhatt et al. 2012).

Genetické polymorfismy prasugrelu a ticagreloru byly studovány v porovnání s efektem clopidogrelu u pacientů s CYP2C19 LOF alelami a shodně byl prokázán u těchto nosičů lepší efekt prasugrelu i ticagreloru ve vztahu k destičkové reaktivitě i klinickým výstupům, ačkoliv patrně s vyšším rizikem krvácení (Yasmina et al. 2014).

V souvislosti s antikoagulačním lékem warfarinem je v populaci prokázána významná je genetická variabilita CYP2C9, enzymu cytochromu P-450, který katalyzuje přeměnu warfarinu na jeho inaktivní metabolit (R-warfarin). Bylo prokázáno, že jedinci s variantními alelami na úrovni CYP2C9 (CYP2C9*2 CYP2C9*3) metabolizují warfarin pomaleji a tudíž jsou zatíženi vyšším rizikem krvácení. V roce 2004 byl identifikován jednonukleotidový polymorfismus (SNP,

z anglického single nucleotide polymorphism) v genu kódujícím vitamin K epoxid reductázový komplex 1 (VKORC1), také spojený vyšším rizikem krvácení u pacientů léčených warfarinem. Genetické variace v CYP2C9 a VKORC1 vysvětlují zhruba 30-40 % celkové variability ve finálním dávkování warfarinu. Jedinci s těmito výše popsanými allozomy a defektními proteiny vyžadují podávání významně nižší dávky než zbytek populace (Wang, McLeod et al. 2011).

3 Periprocedurální krvácivé komplikace

3.1 Incidence krvácivých komplikací

Krvácivé komplikace jsou nejčastější komplikace spojené s invazivními výkony v kardiologii (Lauer et al. 2002). Incidence krvácivých komplikací uváděná v souvislosti invazivními výkony u pacientů s ICHS výrazně kolísá v závislosti na studované populaci, typu výkonu (PCI/SKG), lékových režimech, odlišných arteriálních přístupech, technice srdeční katerizace a v neposlední řadě použitím různých klasifikací k hodnocení krvácivých komplikací (Steg et al. 2011a). Nejnižší frekvence krvácení v souvislosti s výkonem je u pacientů podstupujících elektivní diagnostickou koronarografií a pohybuje se většinou pod 1 % (Hochholzer et al. 2005). Pacienti s akutním koronárním syndromem podstupující PCI, u nichž je nutná intenzivnější antikoagulační terapie a duální protidestičková léčba v souvislosti s implantací stentu, jsou výskytem krvácení ohroženi více. Incidence krvácivých komplikací ve studiích zahrnujících pacienty s non-STE AKS podstupující PCI je udávána v rozmezí 1-4 % (Mehta et al. 2009), přičemž použití nových antiagregačních léků toto riziko zvyšuje. Ve studii TRITON-TIMI 38, zahrnující pacienty s AKS, kteří podstoupili PCI, byl výskyt velkého krvácení nesouvisejícího s CABG 2,4 % u léčených prasugrelem a 1,8 % u léčených clopidogrelem (HR 1,32; 95% CI, 1,03 to 1,68; p=0.03) (Wiviott et al. 2007). Studie PLATO, kde byli zařazeni pacienti s AKS podstupující koronarografií a léčení PCI či CABG, byla incidence velkého krvácení nesouvisejícího s CABG 2,8 % při léčbě ticagrelorem a 2,2 % při léčbě clopidogrelem (HR 1,25; 95%CI, 1,03–1,60; P=0.02) (Becker et al. 2011). Ještě rizikovější ve vztahu ke krvácení jsou pacienti s STE IM, což je dáno horším vstupním klinickým stavem nemocných v kombinaci s agresivní antitrombotickou léčbou (Fox et al. 2009). Nejrecentnější studie s ticagrelorem analyzující nejrizikovější skupinu pacientů s akutním infarktem myokardu s ST elevacemi, studie ATLANTIC, udává výskyt krvácení v rozmezí 1,76 % až 4,2 % v závislosti na použité klasifikaci. Až několikanásobně vyšší riziko krvácení v souvislosti s invazivní procedurou nalézáme u pacientů indikovaných k současné duální protidestičkové a dlouhodobé antikoagulační terapii. (Hansen et al. 2010). Ve

studii WOEST byl výskyt krvácení u pacientů užívajících trojkombinaci antitrombotických léků po PCI až 44,4 % (Dewilde et al. 2013).

3.2 Klasifikace krvácivých komplikací

Krvácivé komplikace podle lokalizace dělíme na krvácení v místě vpichu a krvácení vzniklé jinde, než v místě vpichu. Krvácení v místě vpichu je definováno jako jakékoliv krvácení, které vychází pouze z místa punktované tepny a/nebo se šíří z punktované tepny do okolních tkání včetně retroperitonea. Krvácení z jiného místa vzniká kdekoliv mimo punktovanou tepnu (Verheugt et al. 2011). Za nejzávažnější je považováno krvácení intrakraniální, perikardiální a gastrointestinální. Toto dělení má svůj význam v kontextu, že u krvácení, které se rozvine jinde než v místě vpichu, je prokázaná horší prognóza, než pokud dojde ke krvácivé komplikaci v místě punktované tepny. Data ze studií REPLACE-2, AQUIITY a HORIZONS-AMI ukazují zvýšenou roční mortalitu u pacientů, u kterých se objevila krvácivá komplikace, a toto riziko bylo významně vyšší, pokud se jednalo o krvácení v jiné lokalizaci než v místě vpichu (HR 2,27, 95% CI 1,42 to 3,64, $p < 0,0007$) (Verheugt et al.). V roce 2013 Ndreppa et al. analyzovali vliv lokalizace krvácení (v místě vpichu nebo v jiné lokalizaci) na roční mortalitu v souboru 14180 pacientů ze 7 velkých randomizovaných klinických studií a prokázali výraznější zhoršení jednorocní mortality ve skupině pacientů, kteří krváceli mimo místo punktované tepny (odds ratio, 2,09; 95% CI; 1,43–3,07) (Ndrepepa et al. 2013).

Další způsob stratifikace krvácivých klasifikací vychází z dělení podle závažnosti krvácení. První známá klasifikace, která odrážela závažnost krvácení spojeného s invazivními výkony v kardiologii, byla vyvinuta v roce 1988 jako součást studie TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (Rao et al. 1988). TIMI klasifikace byla založena zejména na laboratorních kritériích. Velké krvácení bylo definováno jako každé intrakraniální krvácení nebo krvácení s poklesem hemoglobinu o více než 50g/L (nebo s poklesem hematokritu o >15 %). Jako malé TIMI krvácení bylo bráno jakékoliv krvácení (např. hematurie, hemateméza, meléna, retroperitoneální krvácení, hematom) s poklesem hemoglobinu více jak 30g/L (nebo hematokritu >10 %). Kritéria závažného

krvácení byla ještě následně rozšířena o fatální krvácení a srdeční tamponádu. Další velice rozšířená klasifikace stanovená v roce 1993 v rámci studie GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) naproti tomu stojí zejména na klinickém stavu pacienta a laboratorní kritéria zcela eliminuje (1993). GUSTO klasifikace definuje velké krvácení jako krvácení intrakraniální nebo jakékoliv jiné, které kompromituje hemodynamický stav pacienta a tudíž vede k nutnosti léčby. Střední krvácení je dle GUSTO klasifikace takové, které nijak nekompromituje hemodynamický stav pacienta, ale vyžaduje podání transfuze a malé krvácení je dle definice jakékoliv jiné krvácení. Obě tyto klasifikace, někdy s různými modifikacemi, byly následně použity v mnoha dalších studiích (např. SYNERGY, PARAGON, PURSUIT, TRITON-TIMI 38, WOEST) (1998, 1998, Moliterno 2000, Ferguson et al. 2004, Antman et al. 2008, Dewilde et al. 2013) i přes jejich limitace vycházející s výrazné preference pouze laboratorních nebo pouze klinických dat. Mnoho dalších studií si naopak vytvořilo vlastní klasifikace k posuzování hemoragických komplikací (např. GRACE, CURE, ACUITY, OASIS-5, HORIZONS-AMI, PLATO) (Mehta a Yusuf 2000, Stone et al. 2004, Mehta et al. 2007, Mehran et al. 2008, Stiles, Dabbous et al. 2008, Becker et al. 2011). Některé z těchto klasifikací jsou podrobně rozpracované, jiné naopak dávají přednost jednoduchosti. Různá kritéria pro posuzování závažnosti krvácivých komplikací ve vybraných studiích ukazuje Tabulka 3 a Tabulka 4.

Tab. 3 Klasifikace krvácivých komplikací vybraných klinických studií, část 1

Studie	Popis zkratky	Rok	Použitá klasifikace	Fatální/Závažnější krvácení	Velké krvácení	Střední krvácení	Malé krvácení
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction	1988		Intrakraniální krvácení nebo spojené s poklesem hemoglobinu ≥ 5 g/dl (nebo 15% hemotokritu)	Intrakraniální nebo spojené s poklesem hemoglobinu ≥ 5 g/dl (nebo 15% hemotokritu)		Pokles hemoglobinu ≥ 3 g/dl (nebo hemotokritu $\geq 10\%$)
TIMI II		1997		Intrakraniální krvácení, perikardiální krvácení s tamponádou a pokles hemoglobinu ≥ 5 g/dl.	Pokles hemoglobinu ≥ 3 g/dl (ak. ≥ 5 g/dl) nebo pokud se objeví výrazná hematurie, hemoptýza nebo hemateméza	Krvácení vyžadující podání transfuze	Other bleeding, not requiring transfusion or causing hemodynamic compromise
GUSTO	Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries	1993			Intrakraniální nebo pokud vede k hemodynamické nestabilitě vyžadující léčbu		
SYNERGY	Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors	2004	TIMI + GUSTO				
PARAGON-A	Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in Global Organization Network	1998	modified GUSTO	Intrakraniální krvácení nebo krvácení vedoucí k hemodynamické nestabilitě vyžadující léčbu	Krvácení vyžadující podání transfuze; pokles hemoglobinu ≥ 5 g/dL, nebo pokles hemotokritu $\geq 15\%$		
PARAGON-B		2002					
PURSUIT	Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy	1998	GUSTO				
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events Global Registry of Acute Coronary Events	2003			Zivot ohrožující krvácení vyžadující transfuzi ≥ 2 jednotek nebo vedoucí k poklesu hemoglobinu o $\geq 10\%$ nebo k srsti, nebo intrakraniální krvácení/sudurální hematom		
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events	2004		Krvácení fatální, nebo s poklesem hemoglobinu ≥ 5 g/dL, nebo které vede k významným hypotenzi vyžadující intravenózní konotropní podporu nebo chirurgickým intervencím, intrakraniální, počítba podání ≥ 4 jednotek krevních transfuzí	Bleeding that required ≥ 2 units blood or was significantly disabling or intracranial		
ACUTY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy	2004			Intrakraniální krvácení, nitrooční krvácení, krvácení z místa vpichu vyžadující intervenci hematom ≥ 5 cm v průměru, pokles hemoglobinu o ≥ 4 g/dL bez jiného zdroje krvácení, pokles hemoglobinu o ≥ 3 g/dL s jasným zdrojem krvácení, respicee pro krvácení, nutnost podání jakkoliv transfuze		
OASIS-5	Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndrome	2005			Klinicky patrné krvácení, krvácení fatální, intrakraniální symptomatické, retroperitoneální, nitrooční, s poklesem hemoglobinu alespoň 3,0 g/dL (sazdag jednotka krev se počítá za 1,0 g/dL hemoglobinu), nebo vyžadující podání ≥ 2 jednotek krevních transfuzí		
REPLACE-2	Randomized Evaluation in percutaneous coronary intervention Linking Angiomax to Reduced Clinical Events	2006			Pokles hemoglobinu o ≥ 4 g/dL, zřejmé krvácení s krvavých transfuzí, retroperitoneální, nitrooční nebo intrakraniální krvácení		Jakékoli, zřejmé krvácení, které nesplňuje kritéria velkého krvácení

Tab. 4 Klasifikace krvácivých komplikací vybraných klinických studií, část 2

Studie	Popis zkratkly	Rok	Použitá klasifikace	Fatální/zivotohrožující krvácení	Velké krvácení	Střední krvácení	Malé krvácení
OASIS-6	Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndrome	2006			Fatální, intrakraniální, střední tamponáda, klinicky patrné krvácení s poklesem hemoglobinu >5 g/dL, každá podanou transfúzí je ekvivalent poklesu hemoglobinu o 1,0 g/dL		Klinicky patrné krvácení spojené s poklesem hemoglobinu 3,0 až 5,0 g/dL. Každá transfúze je ekvivalent poklesu hemoglobinu o 1,0 g/dL a které nespĺňuje kritéria velkého krvácení
TRITON-TIMI 38	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel	2007	TIMI				
HORIZONS - AMI	Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction	2008	ACCURY		Intrakraniální krvácení, nitroční krvácení, krvácení z místa vpíchu vyžadující intervenci, hematomi > 5 cm v průměru, pokles hemoglobinu o >4g/dL bez jasného zdroje krvácení, pokles hemoglobinu o <=3 g/dL s jasným zdrojem krvácení, repereace pro krvácení, nutnost podání jakékoli transfúze		
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcomes	2011		Fatální krvácení, perikardiální krvácení se střední tamponádou, intrakraniální krvácení, zvažná hypotenze, hypovolemický šok, pokles hemoglobinu z 50g/dL, podání více než 4 jednotek transfúzí	Klinicky zvažné omezení, pokles hemoglobinu 3-5 g/dL, vyžadující 2-3 jednotky krevních transfúzí		Any bleeding event requiring medical intervention but not meeting the criteria for major bleeding
RIVAL	Radial Vs femoral access for coronary intervention	2011			Krvácení nesouvisející s CABG(a) fatální, (b) vedoucí k podání >2 jednotek erytrocyt. náplav nebo ekvivalentu plně kve, (c) způsobující výraznou hypotenzi s nutností iontoporipodpory nebo chirurgická intervence, (d) způsobující významné omezení nebo (e) intrakraniální nebo nitroční krvácení vedoucí k významné ztrátě visí		Krvácení, které nespĺňuje kritéria velkého krvácení a vyžaduje podání jedné nebo více jednotek krevní transfúze nebo modifikaci v léčebném režimu
WOEST	What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting	2013	TIMI + CL-SIO				

Při takové heterogenitě v reportování krvácivých komplikací mohou být významně ovlivněny výstupní data z jednotlivých klinických studií. Když byla analyzována data ze dvou klinických studií a porovnáno riziko úmrtí/výskytu IM při použití TIMI a GUSTO klasifikace, bylo u obou klasifikací zvláště prokázáno vyšší riziko sledovaných endpointů, ovšem pokud byly zahrnuty na oba soubory obě klasifikace, vyšší riziko zůstalo při použití klasifikace GUSTO, zatímco při použití TIMI klasifikace toto zvýšené riziko vymizelo (Rao et al. 2006).

Na základě takto velké diverzity dosud používaných klasifikací, rozdílů ve sledovaných cílových ukazatelích, nemožnosti relevantně porovnávat data z jednotlivých studií a tedy nemožnosti srovnávat výsledky a predikovat bezpečnost nově zaváděných technik a léků, vznikla snaha o vytvoření jednotné klasifikace krvácivých komplikací, která by byla užívána ve všech prováděných klinických studiích, ačkoliv je velice obtížné najít jednu klasifikaci, která by vyhovovala nárokům všech prováděných studií. Klasifikace ve studii sledující nemocniční mortalitu u pacientů s AKS vyžadující život zachraňující PCI bude zaměřena více na závažné a život ohrožující komplikace než ve studii, která bude dlouhodobě sledovat pacienty a tudíž zahrnovat široké spektrum krvácivých komplikací (zahrnující i petechie, drobná povrchová krvácení či náchylnost k vyšší krvácivosti). Taková klasifikace musí být také praktická, jednoduše použitelná, smysluplná co se týče klinických výsledků a musí mít dostatečnou sensitivitu, specifitu, reprodukovatelnost a konzistentnost napříč různými zdravotními systémy (Steinhubl, Kastrati et al. 2007).

Jedna z prvních snah o vytvoření takové jednotné klasifikace vznikla v roce 2007 a byla nazvána jako BloodScore klasifikace. Je založena na jednoduchém bodovém ohodnocení jednotlivých typů krvácení (Serebruany a Atar 2007). Tato klasifikace splňuje kritéria jednoduchého použití v praxi, komparability a zahrnuje dostatečně široké spektrum krvácivých komplikací (od lehkých oděrek po život ohrožující komplikace). Na druhé straně absolutně neodráží vliv krvácení na hemodynamický stav pacienta a nutnost následné terapie a to může být limitující pro její běžné použití v praxi.

V dubnu 2008 byla skupinou expertů stanovena nová strategie sledování závažnosti krvácivých komplikací spojených s AKS s použitím dat z předchozích studií. Tato skupina klinických výzkumníků, reprezentantů ze zdravotnictví a farmakologického průmyslu, zvaná The Academic Bleeding Consensus (ABC) Multidisciplinary Working Group, stanovila přesná data, která mají být u každé klinické studie sledována a zaznamenána. Podle významnosti v zaznamenávání krvácivých příhod rozdělila tato data do tří skupin (každá označená jinou barvou): nezbytná (červená), doporučená (oranžová) a volitelná (zelená). Sběr těchto dat se skládá z klinických dat, z laboratorních dat, z času a místa krvácení, přímých následků krvácení a jeho následků (Tabulka 5). Výhoda tohoto systému je, že dostaneme nezávislý souhrn dat ke každé krvácivé komplikaci, který není ovlivněn primárními cíli jednotlivých studií, možnost porovnávat jednotlivých studií *post hoc* a použít tato data následně k vytvoření standardní definice krvácení (Rao et al. 2009b).

Tab. 5 Standardní sběr dat o krvácivých komplikacích dle ABC pracovní skupiny

Přiřazená barva	Doporučený sběr dat
Červená (nezbytné pro všechny studie)	<p>Klinicky patrné krvácení</p> <p>Datum/čas diagnózy</p> <p>Lokalizace – gastrointestinální, intrakraniální, z místa vpichu, jinde</p> <p>Souvislost s výkonem ano/ne</p> <p>Laboratorní parametry (měly by být zaznamenány data a časy hodnot)</p> <p>Poslední hodnota hemoglobinu před krvácením</p> <p>Nejnižší hodnota hemoglobinu do 24 hours po vzniku krvácení</p> <p>Změny v hodnotách hemoglobinu spojené s krvácením</p> <p>Následky krvácení</p> <p>Smrt v důsledku krvácení (ano/ne)</p> <p>Krevní transfuze—typ, počet jednotek, spojeno se zjevným krvácením (ano/ne), hodnota hemoglobinu před podáním transfuze, data a časy podání</p> <p>Vedoucí k trvalým následkům (ano/ne)</p>
Oranžová (doporučené pro všechny studie)	<p>Krvácení vedoucí k přerušení terapie (ano/ne)</p> <p>Krvácení vyžadující změnu dávkování (ano/ne)</p>
Zelená (volitelná pro všechny studie)	<p>Krvácení vedoucí k hemodynamické nestabilitě (ano/ne)</p> <p>Bleeding resulted in transient disability (yes/no)</p> <p>Krvácení prodlužující hospitalizaci (ano/ne)</p> <p>Počet dní hospitalizace navíc</p> <p>Počet dní na jednotce intenzivní péče</p> <p>Pokles hemoglobinu spojený s výkonem</p>

Takto podrobné zaznamenávání krvácivých komplikací by bylo jistě velice přínosné, ovšem jeho rozsáhlost a tudíž nevhodnost pro jednoduché použití brání jeho širšímu rozšíření v běžné praxi.

V roce 2011 skupina nezávislých expertů, Bleeding Academic Research Consortium (BARC), shrnula dosud známá fakta, důkazy a data z klinických studií a vytvořila nejnovější standardizovanou definici krvácení pro kardiovaskulární klinické studie. Bylo definováno pět základních kategorií krvácení očíslovaných 0 až 5, kdy typ 0 značí nepřítomnost jakéhokoliv krvácení a typ 5 na druhém konci škály znamená krvácení fatální. Každý typ má ještě své vlastní podkategorie vymezující jednotlivé typy krvácení (Tabulka 6). Na rozdíl od předchozích klasifikací tato zahrnuje i krvácení spojené s chirurgickou revaskularizací (Mehran et al. 2011). Obecně lze říci, že ač zahrnuje široké spektrum krvácivých komplikací, je použitelná pro velkou škálu klinických studií, tak zůstává jednoduchá a snadno použitelná. Tyto vlastnosti by mohly slibovat její další širší použití v klinické praxi.

Tab. 6 BARC klasifikace krvácivých komplikací

BARC klasifikace krvácivých komplikací	
Typ 0	Bez krvácení
Typ 1	Nevýznamné krvácení, které nevede pacienta k neplánované návštěvě lékaře, hospitalizaci nebo léčbě
Typ 2	Jakékoliv zřejmé krvácení (např. větší krvácení, než by se očekávalo v souvislosti s klinickými okolnostmi včetně krvácení prokázané pouze zobrazovacími metodami), které nespájá kritéria pro Typ 3, 4, nebo 5, ale splňuje alespoň jedno z následujících kritérií: (1) vyžadující nechirurgickou lékařskou péči, (2) vedoucí k hospitalizaci nebo zvýšené potřebě lékařské péče, (3) neodkladné řešení
Typ 3	Zřejmé krvácení s poklesem hemoglobinu 3 až 5 g/dL (pokles hemoglobinu je spojen s krvácením)
Typ 3a	Jakékoliv podání transfuze ve spojitosti s krvácením
Typ 3b	Zřejmé krvácení s poklesem hemoglobinu > 5 g/dL (pokles hemoglobinu je spojen s krvácením) Srdceční tamponáda Krvácení vyžadující chirurgickou intervenci (vyjma zubní/nosní/kožní/hemoroidů) Krvácení vyžadující intravenózní podání léků
Typ 3c	Intrakraniální krvácení (nezahrnující mikrokrvácení nebo hemoragickou transformaci nezahrnující mšni krvácení) Podkategorie; potvrzeno pítvou, zobrazovacími metodami nebo lumbální punkcí Nitrooční krvácení vedoucí k poruše vísu
Typ 4: krvácení spojené s CABG	Perioperační intrakraniální krvácení do 48 h Reoperace po úzávěru sternotomie za účelem kontroly krvácení Transfúze \geq 5 jednotek krve nebo ery. náplav do 48 period** Odpad z hrudního drenu \geq 2 L za 24 h Jestliže krvácení v souvislosti s CABG nedosahuje významnosti alespoň Typu 3, bude klasifikováno jako "žádnc krvácení"
Typ 5: fatální krvácení	Pravděpodobné fatální krvácení; bez potvrzení pítvou nebo zobrazovacími metodami, ale klinicky velmi pravděpodobné
Typ 5a	
Typ 5b	Jasně fatální krvácení zřetelné krvácení potvrzené pítvou nebo zobrazovacími metodami
Pozn: Převod krevních destiček by měl být zaznamenán, ale není zahrnut do definice dokud nebude potvrzen jejich vztah k celovým ukazatelům. *Ekvivalent transfúze (1 U erytrocytární náplvy nebo 1 U plné krve = 1 g/dL Hgb). **Pouze allogenní transfúze se počítají do transfúzí pro krvácení BARC Typ 4 bleeding.	

Ověřit použití BARC klasifikace v praxi vztažením výskytu BARC krvácení k roční mortalitě se pokusily dvě velké studie, které obě vycházely z retrospektivní analýzy dat (Ndrepepa et al. 2012, Kikkert et al. 2014). V obou případech byl prokázán vztah mezi roční mortalitou a krvácivými komplikacemi definovanými pomocí BARC klasifikace. Při bližší analýze jsou ovšem patrné významné diskrepance mezi výsledky těchto dvou studií. Zejména v incidenci krvácení BARC třídy 2 a 3 byly až trojnásobné rozdíly. Také prognostická hodnota dle BARC třídy byla rozdílná. V jednom případě bylo prokázáno 2 až 3krát vyšší riziko úmrtí v prvním roce po PCI u pacientů BARC třídy 2 a vyšší, v druhé studii byl tento vztah prokázán pouze pro BARC třídu 3b + 3c. Tato variabilita může být dána rozdíly ve zkoumaných populacích v obou studiích (nízkorizikovní stabilní pacienti versus pacienti se STE MI), ovšem je jasné, že bude třeba provést ještě další, optimálně prospektivní, studie k ověření použití BARC klasifikace v praxi (Dauerman 2014).

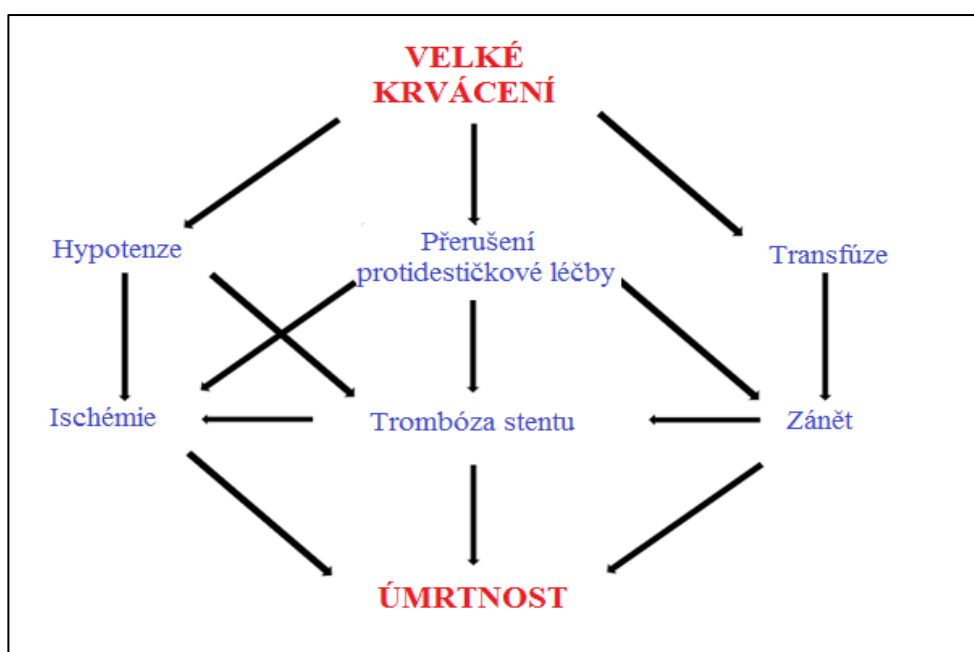
3.3 Prognóza pacientů s krvácivou komplikací

I přes významné rozdíly v incidenci krvácivých příhod v jednotlivých studiích, pro všechny pacienty s krvácením byla napříč studii prokázána horší krátkodobá i dlouhodobá prognóza (Segev et al. 2005, Eikelboom et al. 2006, Doyle et al. 2008, Doyle et al. 2009). V roce 2006 byla shromážděna data od 34,146 pacientů ze studií OASIS, OASIS-2 a CURE a byla analyzována souvislost mezi krvácením a úmrtím. Pacienti s krvácivou komplikací měli 5násobně vyšší mortalitu v prvních 30 dnech po výkonu a 1,5násobně vyšší úmrtnost při následném šestiměsíčním sledování. Byla také prokázána souvislost mezi závažností krvácení a mortalitou, tedy čím závažnější stupeň krvácení provázel invazivní proceduru, tím vyšší byla mortalita (Eikelboom et al. 2006). Rozsáhlá studie dat z centrálního registru koronárních intervencí v USA (CathPCI Registry), která analyzovala data z 3 386 688 procedur provedených v USA mezi lety 2004 a 2011 potvrdila vyšší mortalitu v případě výskytu krvácivé komplikace (5,26 % vs. 1,87 %; risk difference, 3,39 % [95% CI, 3,20 %-3,59 %]; $p < 0.001$), přičemž krvácení tvořilo 12,1 % všech příčin úmrtí pacientů po PCI (Chhatiwalla et al. 2013). Jak je zmíněno výše, i lokalizace krvácení může signifikantně

ovlivňovat prognózu. V recentní metaanalýze 25 studií zahrnující více jak 2 milióny pacientů, kteří podstoupili PCI, bylo krvácení mimo místo vpichu spojeno se signifikantně horší prognózou než krvácení v místě vpichu a v obou skupinách bylo krvácení identifikováno jako nezávislý prediktor periprocedurální mortality. Relativní riziko periprocedurální mortality ve skupině s krvácením mimo místo vpichu bylo 4,06 (95% CI, 3,21-5,14) a ve skupině s krvácením z místa vpichu 1,71 (95% CI, 1,37-2,13) (Kwok et al. 2015).

Krvácení vede ke zhoršení hemodynamického stavu, tím k poklesu přísunu kyslíku tkáním (v důsledku anémie či hypotenze) a následně k aktivaci adaptivních mechanismů, které mohou odstartovat řetězec závažných komplikací (ischemie, trombóza stentu, zánět, nutnost podání transfuze, nutnost přerušeni protidestičkové léčby a jiné) (Steg et al. 2011a). Při nutnosti přerušeni či alespoň nutnosti redukovat dávky protidestičkové léčby je na druhou stranu zvýšená míra rizika pro vznik ischemických příhod, které se také následně podílejí na horší prognóze. Při nutnosti podání krevní transfuze je předpokládán její protrombotický efekt, zvýšená vasokonstrikce a aktivace zánětlivých mechanismů. (Shishehbor et al. 2009). Schématické znázornění mechanismů odpovědných za zvýšenou mortalitu pacientů s krvácivou komplikací ukazuje Obrázek 13.

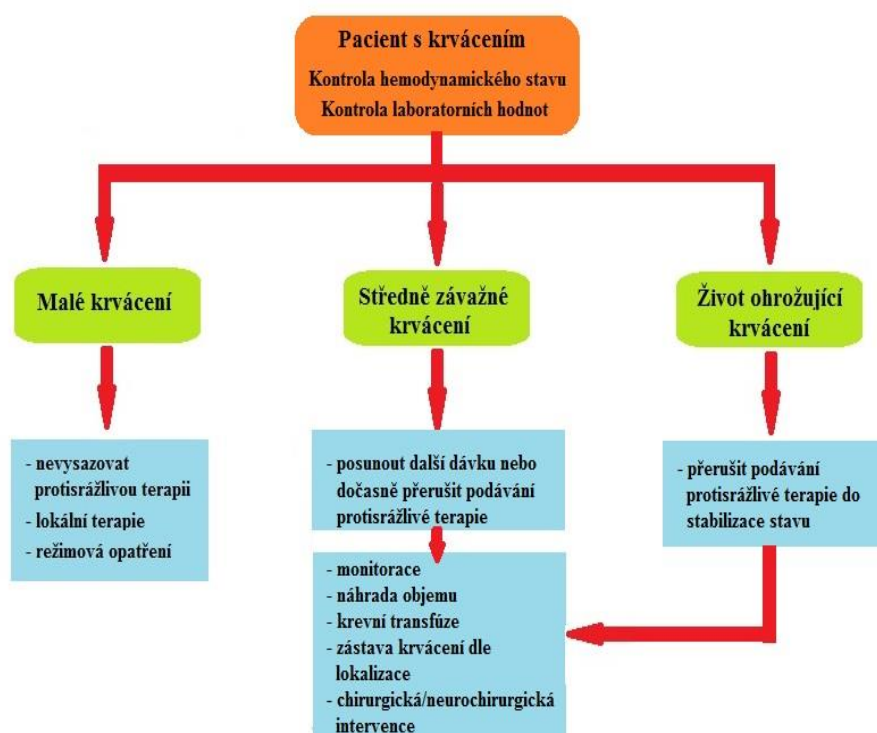
Obr. 13 Schéma působení různých mechanismů na mortalitu pacientů s krvácivou komplikací



3.4 Léčebný postup u pacientů s krvácením

Pokud se objeví krvácivá komplikace v souvislosti s invazivním výkonem či intervencí na koronárních tepnách, jsou následná opatření a specifická léčba vždy dána posouzením několika faktorů: (a) závažnosti krvácení a s tím podmíněným hemodynamickým stavem pacienta; (b) možnosti specifické lokální terapie; (c) nutnosti podávání protidestičkové a antikoagulační terapie s posouzením míry rizika jejich vysazení či snížení dávky. Základní schéma postupu u pacientů s krvácením po SKG/PCI ukazuje Obr. 14.

Obr. 14 Schéma léčebného postupu u pacientů s krvácením po SKG/PCI



Malé lokální krvácení většinou nevyžaduje žádnou specifickou léčbu. Postačující je manuální komprese a režimová opatření bez nutnosti změny v protisrážlivé farmakoterapii. Při závažnějším krvácení musí být pacientův stav pečlivě monitorován a vždy musí být individuálně posouzena nutná léčba dle aktuálního klinického stavu (vasopresorická léčba, substituce objemu, krevní transfúze). Pokud je pacient hemodynamicky nestabilní, je doporučeno přechodně vysadit protidestičkovou a antikoagulační terapii (navzdory vyššímu riziku

ischemických komplikací), dokud není krvácení pod kontrolou a pacient stabilizován (Mannucci a Franchini 2010, Steg et al. 2011a). Pokud je podezření na intrakraniální krvácení, je indikováno urgentní CT vyšetření a při potvrzení krvácení konzultace s neurochirurgem. U pacientů s krvácením do gastrointestinálního traktu je doporučeno intravenózní podání inhibitorů protonové pumpy a provedení bezprostřední gastrokopie (Wallace et al. 2012). Podání krevních transfuzí je spojeno s vyšším rizikem ischemických příhod, proto musí být jejich podání pečlivě zváženo (Rao et al. 2004, Shishehbor et al. 2009). Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti pro AKS je krevní transfuze doporučena pouze v případě hemodynamické nestability pacienta nebo při poklesu hematokritu o více než 25 % nebo pokud je hodnota hemoglobinu nižší než 7g/dL (Hamm et al. 2011). U krvácivých komplikací po koronarografii a zejména po PCI se při jejich managementu vždy jedná o citlivé nalezení optimální rovnováhy mezi zástavou krvácení a rizikem ischemických komplikací.

3.5 Prevence krvácivých komplikací

S ohledem na komplikovanou léčbu a zhoršenou prognózu pacientů s krvácivými komplikacemi je zásadním přístupem k periprocedurálnímu krvácení jeho prevence. Při rozhodování o vhodné terapii pro pacienta s AKS a zejména pro pacienty se stabilní formou ICHS je vždy velice důležité pečlivě zvážit riziko krvácení, zvolit individuální přístup a terapii, která je šitá pacientovi na míru, ev. dát přednost konzervativní medikamentózní terapii před invazivním výkonem (Dauerman et al.).

Je prokázáno, že určení míry rizika krvácení již před výkonem pomocí skórovacích systémů a použitím různých opatření k redukci tohoto rizika lze významně snížit výskyt periprocedurálních krvácivých komplikací a tím i mortalitu pacientů s ischemickou chorobou srdeční léčených invazivně (Spertus et al. 2015).

Preventivní opatření k redukci krvácivých komplikací invazivních procedur mohou být aplikována na několika úrovních v celém průběhu péče o pacienta s ICHS. Jsou to a) stratifikace rizika krvácení, b) zvážení indikace k invazivnímu výkonu, c) procedurální opatření, b) volba optimální

antitrombotické terapie, jejího dávkování a délky podání, c) specifická opatření u selektovaných pacientů (s anamnézou cévní mozkové příhody, renálním selháním, vředovou chorobou žaludku, aj.).

3.5.1 Stratifikace rizika periprocedurálního krvácení

V minulosti bylo identifikováno několik faktorů, v jejichž souvislosti je prokázáno vyšší riziko vzniku krvácivých komplikací. Mezi tyto faktory patří věk, pohlaví, tělesná hmotnost, renální insuficience a také technika invazivní procedury (Alexander et al. 2005).

Vyšší věk je silný nezávislý rizikový faktor pro vznik velkého krvácení za hospitalizace a toto riziko vzrůstá s každou dekádou přibližně o 30% (Batchelor et al. 2000). Vyšší věk v kombinaci s krvácením je spojen s výrazně horší krátkodobou i dlouhodobou prognózou. V práci Nelsona et al. byla 30denní mortalita pacientů s krvácením starších 75 let 13,0 % oproti 0,4% mortalitě pacientů bez krvácení ($p = 0,0001$) a rozdíl roční mortality byl 16,7 % vs. 4,5 % ($p = 0,0001$) (Nelson et al. 2007). V analýze pacientů ze studie REPLACE-2 bylo při renální insuficienci (clearance kreatininu $< 60\text{ml/hod}$) vyšší nejen riziko krvácení (HR 1,72, 95% CI 1,06 to 2,80, $p=0.028$), ale i vyšší riziko ischemických příhod (HR 1,45, 95% CI 1,13 to 1,88, $p=0.004$) a signifikantně zvýšená jednoroční mortalita (HR 3,85, 95% CI 2,67 to 5,54, $p<0.001$) (Chew et al. 2005). Vyšší riziko krvácení je u ženského pohlaví, u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a v neposlední řadě je míra rizika závislá na použité invazivní technice, přístupu a velikosti zavaděče (Moscucci et al. 2003).

Jako vodítko, zda se jedná o pacienta s vysokým rizikem krvácení, byly na základě analýzy různých faktorů (anamnestická data, vstupní klinický stav, laboratorní data, podaná medikace, procedurální faktory) vytvořeny skórovací systémy pro individuální určení rizika krvácení. V současné době je známo několik skórovacích systémů, na jejichž základě lze ještě před výkonem odhadnout individuálně u každého pacienta míru rizika vzniku krvácivé komplikace.

Jeden z prvních takových systémů vznikl v roce 2007 analýzou dat pacientů ze studie REPLACE-2 a REPLACE-1 indikovaných k urgentní nebo elektivní PCI. Jednoduchým algoritmem, zahrnující některá klinická data (věk, pohlaví, glomerulární filtrace a přítomnost anémie) a použitou medikaci (LMWH před výkonem) byli pacienti stratifikováni do skupin podle rizika krvácení (Nikolsky et al. 2007). Algoritmus ukazuje Tabulka 7.

Tab. 7 Algoritmus určení rizika krvácení dle Nikolsky et al.

Rizikové faktory	Skóre
Intraaortální balónková kontrapulzace	5
Věk	0 pokud ≤ 55 let; za každých deset let nad 55let 3 body
Ženské pohlaví	3
Podání GP IIb/IIIa	3
Glomerulární filtrace $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$	2
Anémie (vstupní hematokrit $< 39\%$ u mužů a $< 36\%$ u žen)	2
LMWH v období 48 hod před PCI	2

Celkové skóre	Riziko velkého krvácení
0	1,0%
2 až 6	1,5%
7 až 9	2,6%
≥ 10	5,4%

Další z těchto skórovacích systémů (vycházející z analýzy dat studií ACUITY a HORIZONS-AMI) počítá individuální riziko krvácení pacientů, kteří podstupují PCI pro AKS na základě měření šesti nezávislých faktorů (pohlaví, věk, sérový kreatinin, počet bílých krvinek, anémie a vstupní příznaky) v kombinaci s typem použité antikoagulace (heparin + inhibitory GP IIb/III versus monoterapie bivalirudinem). Po sečtení všech získaných bodů lze pacienty rozdělit do čtyř kategorií rizika krvácení: nízké (< 10), střední (10 až 14), vysoké (15 až 19) a velmi vysoké (> 20) (Mehran et al. 2010).

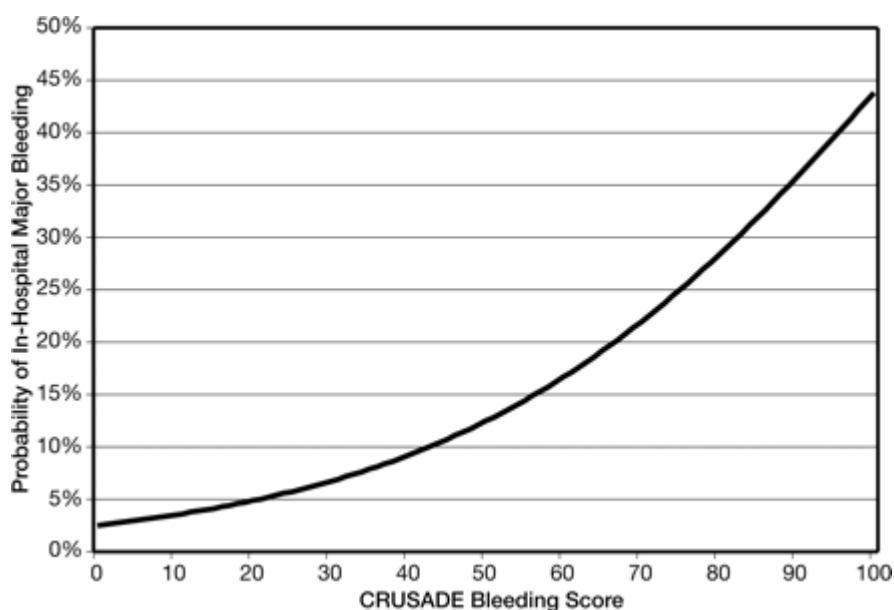
V roce 2009 vznikl na základě analýzy dat registru CRUSADE, zahrnující pacienty s non-ST IM, zatím nejužívanější skórovací systém, který nekalkuluje s periprocedurální medikací, ale je zaměřený pouze na vstupní klinická data pacientů. Zohledňuje pohlaví, vstupní hodnotu hematokritu, clearance kreatininu, tepovou frekvenci, systolický tlak krve, známky srdečního selhání při přijetí, přítomnost diabetu mellitu a předchozí onemocnění periferních tepen či anamnézu mrtvice (Tabulka 8).

Tab. 8 CRUSADE algoritmus stratifikace rizika krvácení

Prediktor	Skóre
Vstupní hodnota hematokritu, %	
< 31	9
31 - 33,9	7
34 - 36,9	3
37 - 39,9	2
≥ 40	0
Clearance kreatininu, mL/min	
≤ 15	39
> 15 - 30	35
> 30 - 60	28
> 60 - 90	17
> 90 - 120	7
≥ 121	0
Tepová frekvence	
≤ 70	0
71 - 80	1
81 - 90	3
91 - 100	6
101 - 110	8
111 - 120	10
≥ 120	11
Pohlaví	
mužské	0
Ženské	8
Známky chronického srdečního selhání při přijetí	
ne	0
ano	7
Předchozí onemocnění periferních tepen	
ne	0
ano	6
Diabetes mellitus	
ne	0
ano	6
Systolický krevní tlak, mmHg	
≤ 90	10
91 - 100	8
101 - 120	5
121 - 180	1
181 - 200	3
≥ 200	5

Dle bodového ohodnocení je dosaženo 1-100 bodů. Se stoupajícím počtem bodů stoupá i riziko krvácení. Rozdíl ve vypočítaném riziku od nejmenší po nejvyšší hodnoty stoupá až na desetinásobek (<3 % v nejnižší úrovni a >30 % při maximálním počtu bodů). (Obr. 15). (Subherwal et al. 2009)

Obr. 15 Křivka rizika krvácení dle CRUSADE risk score (Subherwal et al. 2009)



Poslední z dosud známých způsobů stratifikace rizika krvácení byl vytvořen v USA a vychází z dat National Cardiovascular Data Registry (NCDR). Analyzuje data pacientů podstupujících PCI pro AKS nebo elektivně pro stabilní ICHS. Původní model z roku 2007 byl ještě v roce 2013 upraven na základě rozdílné definice krvácení, kdy v roce 2013 bylo vycházeno z nové BARC definice krvácení, čímž incidence krvácení ve studované populaci vzrostla z původních 2,4 % na 5,8 %. Jako prediktory krvácení byly označeny stejně jako v předchozích analýzách tradičně ženské pohlaví, věk, nižší hmotnost a chronické renální selhání. Kompletní soubor sledovaných parametrů ukazuje Tabulka 9. Po sečtení získaných bodů jsou pacienti stratifikováni do skupin s nejnižším rizikem krvácení (≤ 2.0 %; skóre ≤ 25), se středním rizikem krvácení (< 2.0 %, ≤ 6.5 %; skóre 25 až 65) a na ty ve vysokém riziku krvácení (> 6.5 %; skóre > 65). (Rao et al. 2013)

Tab. 9 Rizikové skóre dle National Cardiovascular Data Registry (NCDR)

STE IM		Ne	Ano		
		0	15		
Věk		< 60	60 - 70	71 - 79	≥ 80
		0	10	15	20
BMI		< 20	20 - 30	31 - 39	≥ 40
		15	5	0	5
Předchozí PCI		Ne	Ano		
		10	0		
Chronické renální selhání		Ne	Lehké	Střední	Dialýza
		0	10	25	30
Šok		Ne	Ano		
		0	35		
Srdeční zástava během 24h		Ne	Ano		
		0	15		
Ženské pohlaví		Ne	Ano		
		0	20		
Hemoglobin(g/dL)		< 13	13 - 15	≥ 15	
		5	0	10	
PCI status		elektivní	urgentní	emergentní	
		0	20	40	

Limitací pro vývoj a aplikaci stratifikace rizika krvácení v praxi je fakt, že vznik krvácení zároveň zvyšuje i riziko vzniku ischemických příhod a faktory, které jsou identifikovány jako rizikové pro riziko krvácení, jsou tak současně i faktory, které zvyšují ischemické riziko. Analýza Ariza-Solé et al. (2014) různých skóre pro určení rizika krvácení a ischemických komplikací ukázala, že nejvyšší prediktivní hodnotu pro vznik krvácivé komplikace vykazovala stratifikace GRACE (Globální registr akutních koronárních příhod), která je primárně koncipovaná pro stratifikaci ischemického rizika (Ariza-Solé et al. 2014). V retrospektivní analýze dat pacientů ze studie ACCOAST byla prokázána nejvyšší prediktivní hodnota vysokého rizika krvácení pro skórovací systémy CRUSADE a GRACE (Widimský et al. 2015). GRACE stratifikace ischemického rizika zohledňuje věk, tepovou frekvenci a systolický krevní tlak při přijetí, hodnotu kreatininu, závažnost srdečního selhání, srdeční zástavu při přijetí,

odchylky ST úseku a hodnotu kardioenzymů. Je patrné, že v mnohých parametrech se proměnné ischemického a krvácivého rizika překrývají.

Vedle nemodifikovatelných vstupních charakteristik každého pacienta, je mnoho dalších rizikových faktorů, které jsou ovlivnitelné. Existuje řada konkrétních doporučení a postupů, jak předcházet krvácivým komplikacím invazivních procedur v kardiologii. Tyto by měly být přednostně používány u pacientů ve vysokém či velmi vysokém riziku krvácení. Z dosud analyzovaných dat vyplynulo, že pokud se pacienti cíleně nestratifikovali podle rizika krvácení, byla preventivní opatření ke snížení krvácivých komplikací aplikována zejména na ty, kteří byli zpětně zařazeni do skupiny s nižším rizikem. Pacienti s nižším rizikem krvácení ze zavedených opatření neměli tak významný prospěch, jako tomu bylo u pacientů s rizikem vyšším (Spertus et al. 2015).

3.5.2 Zvážení indikace k invazivnímu výkonu

Indikace k invazivní strategii pacientů s ICHS lze rozdělit na ty s jednoznačně prokázaným prospěchem z tohoto postupu a na ty, u kterých přínos není jednoznačný (Patel et al. 2012a). Na základě aplikace některých z výše popsaných skórovacích systémů by zejména u pacientů ve vysokém a velmi vysokém riziku krvácení mělo být vždy individuálně posouzeno, zda přínos z invazivní procedury převyšuje její riziko. Stoupající význam určení rizika krvácení před invazivním výkonem je v současné době patrný i z toho, že doporučení pro jeho provádění u každého pacienta před invazivním výkonem se stalo součástí nových doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro léčbu pacientů s ICHS (Windecker et al. 2014).

3.5.3 Procedurální faktory

Při samotném provedení invazivního výkonu, lze riziko krvácení redukovat použitím vhodného zavaděče, volbou vhodného arteriálního přístupu, optimální punkcí tepny a použitím speciálního zařízení k uzavěru punktované tepny.

Riziko krvácení je nižší při použití menší velikosti zavaděče (Buchler et al. 2008). Riziko velkého TIMI krvácení nesouvisející s CABG ve studii, kterou

provedl Cantor et al., bylo pro velikost zavaděče 4 nebo 5F 1,5%, pro 6F 1,6%, pro 7F 3,3% a pro zavaděč ≥ 8 Fr 3,8% ($p < 0.0001$) (Cantor et al. 2007).

U pacientů s vyšším rizikem krvácení by měl být preferován radiální přístup před femorálním (Windecker et al. 2014). Mezi lety 2006 a 2010 byla provedena randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická studie RIVAL, porovnávající vliv arteriálního přístupu na výskyt ischemických a krvácivých komplikací. U pacientů, u kterých byl použit femorální přístup, byl významně vyšší výskyt lokální krvácivé komplikace v místě vpichu, ovšem výsledky neprokázaly rozdíl v míře výskytu primárních sledovaných cílů (složených z úmrtí, infarktu myokardu, mrtvice a výskyt velkého krvácení nesouvisící s aortokoronárním bypassesem v průběhu 30 dnů). Selektivní výsledky z center, která mají již bohaté zkušenosti s prováděním srdeční katetrizace a perkutánní koronární intervence radiálním přístupem, prokázaly výraznější benefit (snížení výskytu lokálních komplikací i primárních sledovaných cílů) pro pacienty, kteří podstoupili výkon cestou arteria radialis. Metaanalýza 10 randomizovaných kontrolovaných studií provedená v roce 2012 prokázala nižší mortalitu u radiálního přístupu ve srovnání s přístupem femorálním (OR 0,53, 95% CI 0,33–0,84), významně nižší výskyt tzv. malého krvácení v místě vpichu (OR 0,35, 95% CI 0,24–0,53), i když neprokázala signifikantní rozdíl v míře výskytu závažných krvácivých komplikací (OR 0,63, 95% CI 0,35–1,12) (Joyal et al. 2012). Malé krvácení bylo ve studiích definováno jako hematoma v místě vpichu (nesplňující kritéria velkého krvácení), vznik ischemie končetiny, pseudoaneurysmatu nebo arteriovenózní fistuly.

Při použití femorálního přístupu je pro snížení rizika lokálního krvácení nutná vhodná lokalizace vpichu do femorální tepny. Ta by měla být nad bifurkací femorální tepny, 1 – 2 cm pod inguinálním vazem. Příliš vysoké místo vpichu je spojeno s vyšším rizikem retroperitoneálního krvácení, příliš nízké s rizikem vzniku hematomu, pseudoaneurysmatu či arteriovenózní píštěle (Turi 2008).

Podobně je také pozorován pokles ve výskytu lokálních krvácivých komplikací při použití speciálních zařízení k uzávěru vpichu do femorální tepny (např. Angio-Seal nebo Perclose A-T) (Tavris et al.), i když míra jejich

prospěšnosti je stále kontroverzní. Recentní randomizovaná multicentrická studie ISAR-CLOSURE, porovnávající tato zařízení s manuální kompresí u pacientů podstupující koronarografii neprokázala významné rozdíly ve výskytu lokálních komplikací (Schulz-Schupke et al. 2014). V jiné multicentrické observační studii zahrnující 85048 pacientů po PCI došlo při použití tepenného uzávěru k redukci výskytu krvácení v místě vpichu (OR 0,78 [95% CI, 0,67 to 0,90]; $p = 0,001$), ovšem vyšší bylo riziko retroperitoneálního krvácení (OR, 1,57 [CI, 1,12 to 2,20]; $p = 0,009$) (Gurm et al. 2013).

3.5.4 Volba optimální antitrombotické terapie, jejího dávkování a délky podání

U pacientů s vysokým a velmi vysokým krvácením by měla být preferována méně agresivní antitrombotická terapie. Dávkování by se vždy mělo upravit adekvátně k věku, váze a renální funkci, což se týká podávání UFH a LMWH, bivalirudinu, inhibitorů GP IIb/IIIa (Steg et al. 2011a). S nižším rizikem krvácení je spojeno podávání bivalirudinu v porovnání s UFH s inhibitorem GP IIb/IIIa u pacientů s AKS, jak prokázaly studie ACUITY a HORIZONS-AMI (White et al. 2008, Stone et al. 2014). Menší riziko krvácení vykazuje i fondaparinux v porovnání s UFH nebo LMWH u non-STE AKS (Mehta et al. 2007). Co se týká antiagregační terapie, vyšší riziko krvácení je spojeno s podáváním prasugrelu a ticagreloru, proto jejich podávání u pacientů ohrožených krvácením není doporučováno a u pacientů po hemoragické cévní mozkové příhodě kontraindikováno. Prasugrel je kontraindikován také u pacientů po ischemickém infarktu či transitorní ischemické atace, s těžkým poškozením jaterních funkcí a není doporučován starším 75 let. Jeho dávka musí být redukována při nižší tělesné hmotnosti (pod 60 kg) (Poul 2014). Anopyrin by měl být podáván v dávce 75 – 150 mg denně. Vyšší dávky kyseliny acetylsalicylové nesnižují riziko ischemických komplikací, pouze zvyšují riziko krvácení (Serebruany et al. 2005). Podávání duální protidestičkové léčby a zejména trojkombinační léčby by mělo být omezeno vždy jen po dobu, která je nezbytně nutná při zvážení ischemického a krvácivého rizika.

3.5.5. Specifická opatření

Speciální péči a zejména optimalizaci dávkování antitrombitik je třeba u pacientů se sníženou funkcí ledvin. U pacientů s renální insuficiencí by se mělo užívat nejmenší možné dávky kontrastní látky, používat přednostně isoosmolární kontrastní média a pečlivě dbát na dostatečnou hydrataci v následné péči. Je také nutná redukce dávkování antitrombotických léků (UFH, LMWH, fondaparinux, bivalirudin, inhibitory GP IIb/IIIa) dle aktuálních doporučení v závislosti na clearance kreatininu (Rao 2009a). Při závažném renálním selhání s clearance kreatininu $< 30\text{ml/min}$ je lékem volby UFH (Steg et al. 2011a). K prevenci krvácení z gastrointestinálního traktu by měly být podávány inhibitory protonové pumpy všem s anamnézou vředové choroby žaludku, pacientům užívajícím dlouhodobě aspirin, duální protidestičkovou léčbu, trojkombinační léčbu, nebo indikovaných současně k užívání kortikosteroidů či jiných nesteroidních protizánětlivých léků (Abraham et al. 2010).

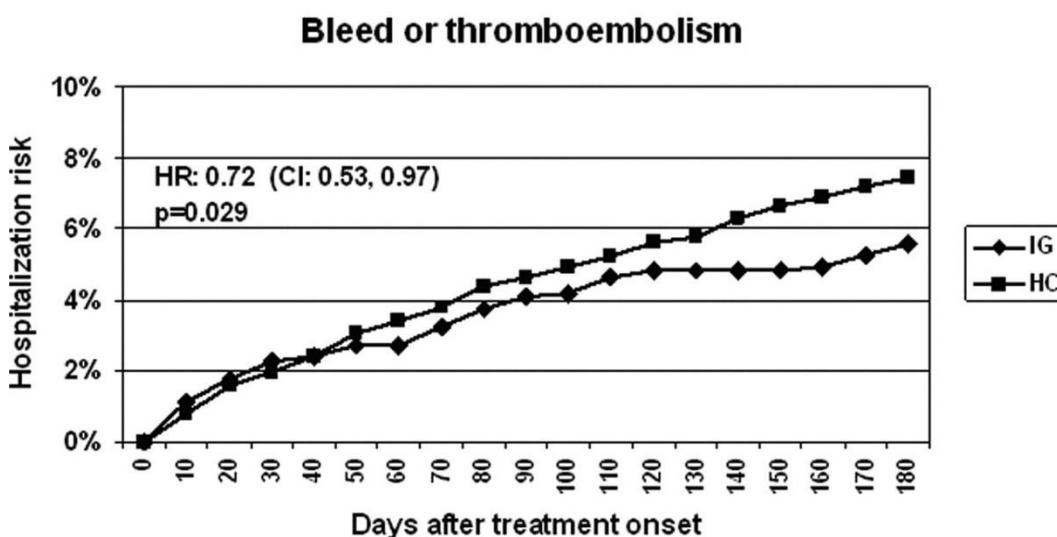
4 Farmakogenomika a její využití v prevenci

Farmakogenomika/farmakogenetika je definována jako obor studující dědičné faktory ve vztahu k variabilitě lékové odpovědi a její využití v kontextu personalizace léčebných postupů se zdá do budoucna slibné v širokém spektru medicínských oborů (Nabel a Braunwald 2012). Výhodou farmakogenetického screeningu je v optimálním případě to, že u validovaných metod může být provedeno ještě před samotným podáním léčiva pacientovi. Tím lze předejít závažným komplikacím, které mohou nastat v důsledku odlišné odpovědi na dané léčivo. V oblasti kardiovaskulárních onemocnění a léčby tím lze dosáhnout nejen snížení ischemického rizika, větší bezpečnosti při podávání antitrombotických preparátů ve smyslu redukce krvácení, ale i snížení nákladů spojených s léčbou těchto komplikací. Genetické variability dosud studované v souvislosti s antitrombotickou léčbou jsou popsány výše. Vzhledem k heterogenitě dat ze současných studií zabývajících se genetickým mapováním interindividuálních rozdílů v působení protidestičkových a antikoagulačních preparátů a nedostatečnému počtu velkých randomizovaných klinických studií, týkají se doporučení pro vhodnost genotypizace před podáním pouze clopidogrelu a warfarinu (Wang, McLeod et al. 2011). V roce 2010, americká FDA (Food and Drug Administration) přidala na příbalový leták pro preparáty s clopidogrelem upozornění, že jeho efektivita je snížena u osob s variantní alelou pro CYP2C19. Na základě toho také AHA (American Heart Association) a ACC (American College of Cardiology) vydala doporučení o CYP2C19 genotypizaci před podáním clopidogrelu u pacientů se středním a vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod (Holmes et al. 2010). Výsledky novozélandská studie porovnávající efektivitu nákladů při určení léčby clopidogrelem či prasugrelem náhodně nebo pomocí genotypizace u pacientů s AKS ukázaly snížení nákladů při léčbě zvolené pomocí genetického vyšetření (Panattoni et al. 2012).

Druhým antitrombotickým lékem, u něhož se genotypizace před podáním dostala do standardních doporučení, je warfarin. Několik studií ukázalo, že genetické testování přidané ke standardnímu klinickému algoritmu pro určení optimálního dávkování před zahájením terapie warfarinem, vedlo

k signifikantnímu zlepšení klinických výstupů. Epstein et al. prokázali při šestiměsíčním sledování 31% pokles v počtu hospitalizací (adjusted hazard ratio [HR]: 0,69, 95% CI 0,58 to 0,82, $p < 0.001$) a 28% pokles incidence hospitalizací pro krvácení či tromboembolickou příhodu (HR: 0.72, 95% CI: 0.53 to 0.97, $p = 0.029$), pokud bylo dávkování warfarinu optimalizováno na základě genetického testování (obr. 16) (Epstein, Moyer et al. 2010).

Obr. 16 Hospitalizace v šestiměsíčním sledování po iniciaci podávání warfarinu ve skupině, kde bylo před nasazením warfarinu provedeno genetické testování (IG, intervention group) v porovnání s historickou kontrolou (HC, historical control). HR, hazard ratio. (Epstein et al. 2010)



Na základě trendu individualizace péče bude mít v budoucnu jistě farmakogenomika své nezastupitelné místo při rozhodování o optimalizaci léčby u pacientů s ICHS.

5 Genetická variabilita klíčových proteinů destičkové hemostázy ve vztahu k riziku krvácení

Genetická variabilita neovlivňuje pouze účinnost protisrážlivých léků. Na podkladě odlišné genetické informace může docházet ke změnám ve struktuře a

funkci kteréhokoliv z regulačních proteinů účastnících se hemostázy, a tím zvyšovat jak riziko krvácení, tak riziko trombotické.

Genetické variability můžeme rozdělit do dvou základních skupin. Jednu skupinu tvoří tzv. monogenetické mutace s Mendelovským typem dědičnosti. Tyto odchylky jsou vzácné, vycházejí z jedné nebo více mutací jednoho genu, ovšem mají vysokou míru penetrace a jsou minimálně nebo vůbec ovlivněné faktory působícími z prostředí. Jsou popsány u dědičných, geneticky podmíněných, krvácivých onemocnění (hemofilie, von Willebrandova choroba, Glanzmannova trombastenie, Bernard-Soulierův syndrom). Onemocnění se projeví již v dětství či dospívání abnormálně prodlouženým krvácením z ran, spontánním krvácením z dásní, nosu, povrchových zranění, do trávícího traktu či do kloubů, nebo abnormálně silným menstruačním krvácením. Tyto projevy vedou většinou k časně diagnostice, k léčbě a zavedení opatření k prevenci krvácení.

Druhou skupinu tvoří komplexní genetické faktory, které se vyskytují mnohem častěji, většinou zahrnují několik polymorfismů různých genů a jejich fenotypový projev může být výrazně modifikován působením faktorů z prostředí. Pokud se taková genetická odchylka vyskytne v oblasti genů kódujících zásadní destičkové regulační proteiny, může být narušena jejich hemostatická funkce, která se ovšem za normálních okolností neprojeví významnými epizodami krvácení, ale projeví se až při působení dalšího rizikového faktoru, čímž bezpochyby každý invazivní výkon je (Muehlschlegel a Body 2008).

Pokud by se podařilo jasně definovat genetické polymorfismy klíčových destičkových proteinů spojené se zvýšeným rizikem krvácení, mohly by být využity k přesnější stratifikaci pacientů, kteří jsou krvácivými komplikacemi ohroženi. Maximalizací preventivních opatření nebo volbou jiné terapie než invazivní by se mohlo snížit riziko periprocedurálního krvácení, zlepšit jejich prognóza i zefektivnit náklady na následnou péči.

PŮVODNÍ PRÁCE

1 Hypotéza a cíle práce

Hypotéza:

Krvácení je nejčastější komplikací u pacientů podstupujících selektivní koronarografii (SKG) či perkutánní koronární intervenci (PCI), které ovlivňuje jejich prognózu. Individualizace péče a snížení rizika periprocedurálního krvácení je jedním z hlavních cílů soudobé kardiologie. Analýzou vstupních klinických a laboratorních parametrů byly nalezeny faktory, které jsou spojeny s vyšším rizikem vzniku periprocedurálního krvácení. Ke snadnější identifikaci pacientů nejvíce ohrožených vznikem krvácení bylo vytvořeno několik stratifikačních algoritmů vycházejících z dat velkých randomizovaných klinických studií nebo registrů. Zároveň byla identifikována preventivní opatření, kterými lze výskyt krvácení v souvislosti s invazivním výkonem účinně snížit (procedurální, volba medikamentózní terapie, jiná specifická opatření). Ze zavedení těchto postupů nejvíce profitují pacienti, kteří jsou ve vysokém či velmi vysokém riziku rozvoje periprocedurálního krvácení.

Přítomnost genetických jednonukleotidových polymorfismů může modulovat strukturu a funkci proteinů, jež jsou těmito geny kódovány. U pacientů s přítomností variantní alely CYP2C19*17, genu pro enzym komplexu cytochromu P450, je prokázáno vyšší riziko krvácení při užívání clopidogrelu. Pokud se taková genetická odchylka vyskytne v místě kódujícím klíčové destičkové regulační proteiny, může být v kombinaci s dalšími rizikovými faktory prostředí narušena jejich hemostatická funkce. Určení jednonukleotidových polymorfismů genů pro zásadní destičkové proteiny spojených s vyšším rizikem krvácení v souvislosti s SKG/PCI, lze využít k přesnější identifikaci pacientů nejvíce ohrožených rozvojem periprocedurálního krvácení. U těchto jedinců by vhodně zvolenou strategií léčby bylo možné rozvoji krvácení předcházet a zlepšit tak jejich krátkodobou i dlouhodobou prognózu.

Cíle práce:

- stanovit klinické, laboratorní a procedurální faktory, které jsou spojeny s vyšším rizikem periprocedurálního krvácení u neselektovaných pacientů z klinické praxe podstupujících invazivní výkon (SKG/PCI) pro akutní či chronickou formu ischemické choroby srdeční
- určit validitu CRUSADE a NCDR stratifikace rizika krvácení v reálné klinické praxi
- analyzovat vztah přítomnosti jednonukleotidových polymorfismů genů pro významné destičkové receptory GP Ia (807C>T), GP VI (13254T>C), P2Y₁₂ (34C>T a H1/H2 haplotyp) a genů kódující cyklooxygenázu-1 (-842A>G a 50C>T) k vyššímu riziku periprocedurálního krvácení

2 Metodika

2.1 Zařazení pacientů

Práce byla provedena jako studie případů a kontrol. Do studie byli zařazení pacienti z pěti katetrizujících center v České republice (FN Královské Vinohrady, FN Ostrava, FN Plzeň, FN Olomouc, KN Tomáše Bati), kteří v roce 2010 až 2014 podstoupili invazivní diagnostickou srdeční katetrizaci nebo perkutánní koronární intervenci pro akutní nebo chronickou formu ischemické choroby srdeční, a u kterých došlo v průběhu 30 dní po výkonu k rozvoji krvácivé komplikace. Vznik krvácivé komplikace a podepsání informovaného souhlasu byla jediná vstupní kritéria, nebyla žádná vylučovací kritéria. Celá studie i informovaný souhlas byly schváleny Etickou komisí FN Královské Vinohrady. Vzor informovaného souhlasu je v příloze.

U všech pacientů byly zaznamenány základní demografická data, anamnéza, kardiovaskulární rizikové faktory, významné komorbidity, chronicky užívaná medikace a vstupní data o klinickém stavu. Tato data byla odebrána při osobním rozhovoru nebo z dostupné lékařské dokumentace. Klinický stav byl hodnocen při přijetí pacienta a jeho změny zaznamenávány v průběhu hospitalizace. Byla zaznamenána veškerá podaná medikace v přednemocniční péči i v průběhu hospitalizace a data související s invazivním výkonem (arteriální přístup, koronarografický nález, provedení PCI, podaná medikace). Indikace k provedení invazivního vyšetření byla na zvážení ošetřujícího lékaře, přístup a technika invazivního výkonu byla na rozhodnutí invazivního kardiologa. Provedení perkutánní koronární intervence bylo indikováno na základě rozhodnutí katetrizujícího lékaře nebo na základě multidisciplinárního indikačního semináře. Veškerá medikace byla podána v souladu s aktuálními doporučeními.

Kontrolní skupinu tvořilo 331 pacientů z genetické subanalýzy studie PRAGUE-8, jež podstoupili invazivní diagnostickou srdeční katetrizaci a/nebo PCI, nebyli předléceni clopidogrelem, a u kterých nedošlo k rozvoji periprocedurálního krvácení.

2.2 Evaluace krvácivých komplikací

Krvácivá komplikace byla definovaná jako:

- podkožní hematom v místě vpichu o průměru více jak 5cm
- krvácení do jiných tkání v místě vpichu než podkoží (stehenní svalstvo, svalstvo předloktí, retroperitoneum)
- gastrointestinální krvácení, krvácení z močového ústrojí či zřejmé krvácení z jiného zdroje (hemoptýza, gynekologické krvácení, epistaxe)
- perikardiální krvácení
- intrakraniální krvácení

Pokud se po výkonu objevila některá výše popsaná krvácivá komplikace, byl její charakter a rozsah popsán ve zdravotnické dokumentaci, byla zaznamenána změna v klinickém stavu pacienta, ev. nutnost monitorace na jednotce intenzivní péče, způsob terapie či podání krevních transfuzí. Pokud to bylo možné, lokalizace krvácení se upřesňovala dostupnými zobrazovacími metodami (ultrazvuk, počítačová tomografie).

Krvácivé komplikace jsme vyhodnocovali i) podle lokalizace ii) podle změn klinického stavu iii) podle standardních klasifikací krvácivých komplikací. Při analýze změn v klinickém stavu v souvislosti s krvácivou komplikací bylo stanoveno 7 kategorií podle závažnosti.

- a) bez nutnosti terapie
- b) s nutností lokální terapie
- c) s nutností podání krevní transfuze
- d) s nutností chirurgické revize
- e) vedoucí k hemodynamické nestabilitě (definované jako pokles krevního tlaku afektující funkci některého orgánu vedoucí k nutnosti podání tekutin nebo jiných podpůrných preparátů intravenózně, nesplňující kritéria pro hemoragický šok)
- f) hemoragický šok v důsledku krvácení (definovaný, pokud jsou splněna alespoň tři z následujících kritérií: systolický tlak < 90mmHg, tachykardie > 120/min, anurie, tachypnoe > 30/min, kvantitativní nebo kvalitativní porucha vědomí)

g) fatální krvácení

Dále byla závažnost krvácivých komplikací hodnocena s použitím čtyř klasifikací krvácivých komplikací: TIMI, GUSTO, PLATO, BARC. Kritéria jednotlivých klasifikací jsou popsána výše v obecné části (kapitola 4.2).

2.3 Laboratorní analýza serologická a krevního obrazu

Analýza základního biochemického vyšetření krevní plazmy a vyšetření krevního obrazu bylo provedeno jako součást rutinního vstupního vyšetření při nástupu k hospitalizaci. Zaznamenávány u každého pacienta byly hodnoty kreatininu, hemoglobinu, hematokritu, počet bílých krvinek, počet krevních destiček, jejich objem a INR. Clearance kreatininu byla počítána pomocí Cockcroft-Gaultovi formule. U pacientů s krvácením byla zaznamenávána nejnižší hodnota hemoglobinu po epizodě krvácení.

2.4 Odběr vzorků na genetickou analýzu

U každého pacienta se po podepsání informovaného souhlasu odebíral vzorek žilní krve do zkumavky s protisrážlivým činidlem. Vzorek byl zamrazen a uchován v mrazicím boxu při -75°C a následně odeslán do laboratoře na genetickou analýzu.

2.5 Genetická analýza

V genetické laboratoři byla analyzována přítomnost genetických polymorfismů pro destičkové receptory GP Ia (807C>T, rs1126643), GP VI (13254T>C, rs1613662), P2Y12 (34C>T, rs6785930 a H1/H2 haplotyp, rs2046934) a pro geny kódující COX-1 (-842A>G, rs10306114 a 50C>T, rs3842787). Testování bylo založeno na PCR amplifikaci specifických DNA sekvencí kódujících vybrané proteiny. DNA byla extrahována z 200 μl periferní krve použitím standardní kolonkové metody DNA izolujícího kitu JetQuick (GENOMED GmbH, Loehne, Germany). Sekvence PCR ampliconů byly analyzovány pomocí denaturační kapilární elektroforézy (DCE), která může odhalit přítomnost odchylky v cílové oblasti. S použitím standardního DNA

sekvenátoru (ABI PRISM 3100, Applied Biosystems, Foster City, Calif., USA) byly fluorescentně označené PCR amplikony za přesné teploty rozděleny na homo- a heteroduplexy. Tato technika označí relativní podíl mutovaných alel. Všechny detekované DNA variablity byly následně potvrzeny přímým sekvenováním s použitím stejného DNA sekvenátoru.

2.6 Statistické zpracování dat

Pro kategorizované proměnné jsou vyčísleny absolutní četnosti s relativním zastoupením v procentech a testovány použitím testu závislosti χ^2 (chí-kvadrát). U kvantitativních proměnných byl počítán průměr se směrodatnými odchylkami a pro testování kvantitativních parametrů bylo použito neparametrického Mann-Whitneyova testu. Proměnné, které byly mezi skupinami s a bez krvácení signifikantně odlišné ($p < 0,05$) či jejichž rozdíl byl blízky statistické významnosti, byly dále zahrnuty do multivariantní analýzy za účelem stanovení těch, které jsou nezávisle spojeny s výskytem krvácení. U vícerozměrné metody byla použita logistická regresivní analýza. Vztah genetických polymorfismů k riziku krvácení byl vyjádřen pomocí odds ratio s odpovídajícím 95% intervalem spolehlivosti. Všechny statistické testy byly posuzovány k hladině významnosti $p < 0,05$. K vyhodnocování byl použit statistický software SPSS verze 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Veškerá statistická analýza byla provedena statistikem se zkušeností v biomedicínské statistice.

3 Výsledky

3.1 Analýza základních parametrů souboru, dat souvisejících s výkonem a periprocedurální medikace

3.1.1 Základní charakteristiky souboru, vstupní klinická a laboratorní data

Celkem byla analyzována data 404 pacientů. Průměrný věk celého souboru byl $66,8 \text{ let} \pm 9,57$. Soubor tvořilo 243 (60,1 %) mužů a 161 (39,9 %) žen. Průměrné BMI bylo $28,7 \pm 4,37$, kuřáků byla necelá pětina (18,4 %), podíl bývalých kuřáků tvořil 8 %. Ischemickou chorobu srdeční v anamnéze měla třetina pacientů (34,3 %), arteriální hypertenzi dvě třetiny (66,1 %) pacientů, podobně jako dyslipidémii (61,8 %). Diabetiků bylo více jak čtvrtina (27,5 %), pacientů po CMP nebo TIA 7,2 % a onemocnění periferních cév mělo 9,3 % pacientů. Charakteristika celého souboru je shrnuta v Tabulce 10.

Tab. 10 Základní charakteristiky celého souboru

Parametr	Celkem pacientů n = 404
Průměrný věk \pm SD	66,8 \pm 9,57
Muži – n (%)	243 (60,1)
BMI – průměr \pm SD	28,7 \pm 4,37
St.p. ICHS – n (%)	138 (34,3)
Arteriální hypertenze – n (%)	267 (66,3)
Dyslipidémie – n (%)	249 (61,8)
Diabetes mellitus – (%)	111 (27,8)
St.p. CMP/TIA – (%)	29 (7,2)
Onemocnění periferních cév – n (%)	36 (9,3)

Pacientů s krvácivou komplikací po invazivním výkonu bylo do studie zařazeno 73. Kontrolní skupinu tvořilo 331 pacientů bez krvácení. Porovnání základních charakteristik souboru s krvácením a kontrolní skupiny souhrnně uvádí Tabulka 11. Tabulka 12 ukazuje porovnání základních vstupních klinických dat mezi oběma soubory a Tabulka 13 rozdílly vstupních laboratorních hodnot.

Tab. 11 Základní charakteristiky souboru krvácení a kontrolní skupiny

Parametr	Kontrola n = 331	Krvácení n = 73	p - hodnota
Věk - průměr ± SD	66,08 ± 9,330	70,21 ± 9,980	0,002
Mužské pohlaví - n (%)	204 (61,8)	38 (52,1)	0,123
Výška (cm) - průměr ± SD	169,81 ± 8,699	168,57 ± 9,223	0,308
Hmotnost (kg) - průměr ± SD	83,59 ± 14,503	79,89 ± 17,519	0,027
BMI – průměr ± SD	28,941 ± 4,28	27,653 ± 4,63	0,017
BMI < 18,5 – n (%)	3 (0,9)	1 (1,4)	0,717
BMI > 30 – n (%)	116 (35,3)	16 (22,9)	0,030
Kuřáci – n (%)	58 (17,6)	16 (22,2)	0,357
ICHS v anamnéze - n (%)	114 (35,1)	24 (32,9)	0,721
Arteriální hypertenze - n (%)	211 (63,9)	56 (76,7)	0,037
Diabetes - n (%)	94 (28,6)	17 (23,9)	0,430
Dyslipidémie - n (%)	211 (63,9)	38 (52,1)	0,059
St.p. CMP/ TIA - n (%)	21 (6,3)	8(11,0)	0,169
Onemocnění periferních cév - n (%)	28 (8,5)	8 (13,3)	0,236
St.p. plicní embolii/ HŽT - n (%)	12 (4,1)	4 (5,5)	0,613
Fibrilace síní - n (%)	38 (13,1)	13 (17,8)	0,296

Renální insuficience (cl.cr < 60ml/min) - n (%)	67 (20,6)	26 (37,1)	0,003
Krvácení v anamnéze - n (%)	5 (1,7)	5 (6,8)	0,017
Maligní onemocnění - n (%)	12 (4,1)	6 (8,2)	0,149

Tab. 12 Vstupní data pacientů

Parametr	Kontrola n = 331	Krvácení n = 73	p - hodnota
Vstupní tepová frekvence – průměr ± SD	70,51 ± 12,914	78,68 ± 17,976	0,001
Vstupní systolický tlak krve – průměr ± SD	142,31 ± 24,471	142,78 ± 24,626	0,909
Známky srdečního selhání – n (%)	100 (34,5)	16 (22,5)	0,053
CCS klasifikace III + IV – n (%)	90 (31,1)	38 (52,1)	0,001
NYHA klasifikace III + IV – n (%)	78 (24,3)	22 (30,6)	0,271
Ejekční frakce – průměr ± SD	53,65 ± 17,545	52,09 ± 12,918	0,025
Doba hospitalizace – průměr ± SD	4,38 ± 2,729	8,59 ± 6,166	0,001

Tab. 13 Vstupní laboratorní data

Parametr	Kontrola n = 331	Krvácení n = 73	p - hodnota
Leukocyty (x10⁹/l) – průměr ± SD	7,751 ± 2,326	9,282 ± 3,582	0,002
Hematokrit (%) – průměr ± SD	41,637 ± 6,942	34,851 ± 13,747	0,001
Hemoglobin (mmol/l) – průměr ± SD	140,635 ± 14,551	135,180 ± 18,768	0,020
Trombocyty (x10⁹/l) – průměr ± SD	240,472 ± 66,512	235,548 ± 83,146	0,152
INR – průměr ± SD	1,052 ± 0,098	1,165 ± 0,336	0,001
Kreatinin (μmol/l) – průměr ± SD	93,04 ± 24,817	110,60 ± 86,682	0,295

3.1.2 Data související s výkonem a periprocedurální medikace

Pacienti s krvácením byli častěji indikováni k invazivnímu výkonu pro akutní koronární syndrom (16,9 % vs. 61,6 %) a častěji podstoupili PCI (27 % vs. 65,8 %), měli častěji nález nemoci 2 tepen (14,2 % vs. 27,4 %). V ostatních sledovaných parametrech se skupiny nelišily (viz Tabulka 14).

Při hodnocení periprocedurální medikace byla u pacientů, kteří krváceli, častěji podáván warfarin před výkonem (11 % vs. 4,5 %, $p=0,033$) a LMWH před a po výkonu (27,1 % vs. 10,6 %, $p=0,001$; 18,1 % vs. 5,9 %, $p=0,001$). V průběhu výkonu byl v krvácející skupině více podáván UFH (63,2 % vs. 22,8 %, $p=0,001$), inhibitor GP IIb/IIIa (8,5 % vs. 0,3 %, $p=0,001$) a ADP antagonist (66,7 % vs. 25,3 %, $p=0,001$). (Tabulka 15)

Tab. 14 Data související s výkonem

Parametr	Kontrola n = 331	Krvácení n = 73	p -hodnota
Indikace k výkonu AKS – n (%)	56 (16,9)	45 (61,6)	0,001
Systolický tlak při výkonu – průměr ± SD	143,80 ± 26,077	147,75 ± 26,477	0,506
Diastolický tlak při výkonu – průměr ± SD	74,43 ± 14,329	78,47 ± 13,757	0,116
Nemoc kmene – n (%)	18 (5,5)	3 (4,1)	0,640
Nemoc 1 tepny – n (%)	68 (20,5)	21 (28,8)	0,125
Nemoc 2 tepen - n (%)	47 (14,2)	20 (27,4)	0,006
Nemoc 3 tepen – n (%)	80 (24,2)	15 (20,5)	0,509
PCI – n (%)	89 (27)	48 (65,8)	0,001

Tab. 15 Periprocedurální medikace

Parametr	Kontrola n = 331	Krvácení n = 73	p -hodnota
Warfarin před výkonem – n (%)	13 (4,5)	8 (11)	0,033
LMWH před a při výkonu – n (%)	35 (10,6)	19 (27,1)	0,001
UFH před a při výkonu – n (%)	74 (22,8)	43 (63,2)	0,001
ASA periprocedurálně – n (%)	246 (86,6)	59 (83,1)	0,446
ADP antagonist periprocedurálně – n (%)	73 (25,3)	44 (66,7)	0,001
Inhibitory GPIIb/IIIa – n (%)	1 (0,3)	6 (8,5)	0,001
LMWH po výkonu – n (%)	17 (5,9)	13 (18,1)	0,001
Warfarin po výkonu – n (%)	13 (4,2)	5 (6,9)	0,315

3.1.3 Multivariantní analýza

Do vícerozměrné logistické regresivní analýzy byly zahrnuty základní charakteristiky pacientů, vstupní klinická data, laboratorní parametry a data související s výkonem, které se v základní jednorozměrné analýze mezi jednotlivými skupinami statisticky významně lišili. Výsledné parametry nezávisle spojené s rizikem periprocedurálního krvácení byly

- a) podání ADP antagonisty periprocedurálně ($p = 0,001$)
- b) podání LMWH po výkonu ($p = 0,002$)
- c) nižší hodnota hematokritu ($p = 0,007$),
- d) přítomnost akutního koronárního syndromu ($p = 0,015$)
- e) vstupní tepová frekvence ($p = 0,028$).

3.1.4 Diskuze

Ve snaze předcházet krvácivým komplikacím u pacientů s ICHS podstupujících invazivní výkon se identifikaci rizikových faktorů krvácení věnovalo několik významných prací. Většinou se jednalo o retrospektivní analýzu dat z velkých randomizovaných klinických studií nebo registrů zahrnující přesně definovanou skupinu pacientů. Z některých těchto analýz byly následně vyvinuty skórovací systémy k určení rizika periprocedurálního krvácení.

Anamnéza pacienta, vstupní klinická a laboratorní data se souhrnně nazývají faktory nemodifikovatelné. Nemodifikovatelné rizikové faktory nelze ovlivnit, ale jsou klíčové v rozhodovacím algoritmu o vhodné terapii (invazivní nebo konzervativní postup), technice invazivního výkonu a optimální volbě a dávce antiagregační a antikoagulační terapie. Výsledky naší jednorozměrné analýzy nemodifikovatelných charakteristik ukazují, že pacienti s krvácením jsou starší, mají častěji renální selhání, arteriální hypertenzi, nižší hmotnost, BMI a anamnézu krvácení, vyšší vstupní tepovou frekvenci, horší projevy stenokardií dle CCS klasifikace a nižší ejekční frakci. Pacienti, kteří krváceli, se častěji prezentovali akutní formou ICHS při přijetí. Laboratorně měli ve skupině s krvácením vstupně vyšší počet leukocytů, INR a nižší hodnotu hematokritu.

Data související s technikou a rozsahem invazivního výkonu a podaná medikace se řadí do faktorů modifikovatelných. Z jednorozměrné analýzy těchto faktorů vyplývá, že pacienti s krvácením postoupili častěji PCI a užívali intenzivnější antritrombotickou terapii.

Rizikové faktory krvácení se výsledky nejvýznamnějších studií zabývajících jejich identifikací v dílčích parametrech nejsou identické, což vyplývá z rozdílných sledovaných populací. V analýze registru akutních koronárních syndromů GRACE byly jako nezávislé prediktory krvácivých komplikací určeny vyšší věk, ženské pohlaví, renální insuficience a anamnéza předchozího krvácení (Moscucci et al. 2003). V metaanalýze Eikelbooma et al. zahrnující 34 146 pacientů ze studií OASIS, OASIS-2 a CURE byly současně s vyšším věkem jako významné prediktory krvácení označeny renální insuficience a předchozí cévní mozková příhoda (Eikelboom et al. 2006). Práce analyzující

rizikové faktory spojené s krvácením u pacientů po PCI ze studie AQUIITY určila jako nezávislé rizikové faktory vyšší věk, renální insuficienci, ženské pohlaví, arteriální hypertenzi, anémii a elevaci kardiomarkerů (Manoukian et al. 2007). Ve studii TRITON-TIMI 38 bylo vyšší riziko krvácení spojeno s věkem, ženským pohlavím, clearance kreatininu, arteriální hypertenzi a hypercholesterolémií (Hochholzer et al. 2011). Analýza recentní studie ACCOAST identifikovala asociaci rizika krvácení s věkem, ženským pohlavím, femorálním přístupem, provedením PCI, terapií inhibitory GP IIb/IIIa a předléčení prasugrelem. (Widimský et al. 2015).

Všechny uvedené práce analyzující rizikové faktory spojené s periprocedurálním krvácením vycházejí z retrospektivní analýzy dat velice selektovaných skupin pacientů. Naše výsledky multivariantní analýzy ukazují, že v neselektované populaci pacientů s ischemickou chorobou srdečních podstupujících SKG/PCI (tak jak se s nimi setkáváme na klinickém pracovišti) je z nemodifikovatelných rizikových faktorů s rizikem krvácení nezávisle spojeny vyšší vstupní tepová frekvence a přítomnost akutního koronárního syndrom, tedy parametry určující vstupní klinický stav pacienta. Výsledky souhrnně ukazují, že pacienti se závažnějšími projevy ischemické choroby srdeční a horším klinickým stavem při přijetí, jsou při indikaci invazivního výkonu více ohroženi rozvojem krvácení. Závažnější vstupní klinický stav i přítomnost akutního koronárního syndromu spouští řadu buněčných i nebuněčných adaptivních fyziologických mechanismů včetně aktivace sympato-adrenálního systému, aktivaci renin – angiotenzin II – aldosteronového systému a zánětlivé odpovědi organismu. Aktivace těchto systémů vede k mobilizaci energie nutné ke zvládnutí akutní stresové situace, ovšem při delším působení mají kompenzační mechanismy nepříznivé účinky na metabolismus a hemodynamický stav. To vede zpětně k dalšímu zhoršení klinického stavu a dále prohlubuje nerovnováhu organismu (Steptoe a Kivimaki 2012). Výsledkem působení všech těchto faktorů je narušení delikátní rovnováhy prokoagulačních a antikoagulačních mechanismů a vyšší pohotovost organismu k rozvoji ischemických a krvácivých příhod.

Laboratorní parametr, který byl v naší sledované populaci nezávisle spojen s vyšším rizikem periprocedurálního krvácení, je nižší vstupní hodnota

hematokritu. Nižší hodnota hematokritu, resp. hemoglobinu, byla shodně označena jako rizikový faktor krvácení napříč významnými klinickými studiemi (Kinnaird et al. 2003, Manoukian, Voeltz et al. 2007). Je také prokázán vztah mezi anémií a celkově zhoršenou krátkodobou i dlouhodobou prognózou pacientů s ICHS (Turner et al. 2008). Přítomnost anémie způsobuje snížení dostupnosti kyslíku ke tkáním vedoucí k řadě hemodynamických změn (tachykardii, zkrácení diastoly, prohloubení ischemie myokardu, až k srdečnímu selhání nebo maligním arytmiím) (Hébert et al. 2004). U pacientů s anémií je prokázána chronická přítomnost vyšší hladiny modulátorů zánětů a cytokinů, což indikuje dlouhodobý zánětlivý stav organismu (Weiss a Goodnough, 2005). Tyto změny následně aktivují regulační mechanismy jak byly popsány výše, které dále prohlubují nerovnováhu mezi prokoagulačním a antikoagulačním stavem organismu. Na horší prognóze pacientů s anémií se může odrážet i nutnost podání krevních transfuzí. Přítomnost anémie může také značit větší přítomnost komorbidit, které se na anémii podílí.

V žádné z dostupných prací ani v našem porovnání nebyla prokázána souvislost mezi počtem trombocytů a rizikem krvácení. To podporuje naši hypotézu, že k defektu hemostázy u pacientů s krvácením dochází na molekulární úrovni změnou ve struktuře a charakteru působení signálních peptidů zodpovědných za srážení krve, což se neodrazí ve změně počtu krevních destiček, ale v narušení jejich hemostatické funkce.

Jako jeden z nejvýznamnějších prediktorů rozvoje krvácení po výkonu byla v naší práci identifikována podaná medikace v periprocedurálním období. Vyšší riziko krvácení je spojeno s podáním ADP antagonistů v periprocedurálním období a s podáváním LMWH po výkonu. Právě z podávání jakýchkoliv protisrážlivých léků plyne zvýšené riziko krvácení u pacientů podstupujících invazivní výkony v kardiologii. Ovšem antitrombotické preparáty jsou u pacientů s ischemickou chorobou srdeční klíčové pro snížení ischemického rizika a vývoj duální antiagregační terapie umožnil implantaci stentu do koronární tepny. I když se periprocedurální protideštičková terapie řadí mezi faktory modifikovatelné, je její podání u pacientů s akutním koronárním syndromem nevyhnutelné. Ke snížení rizika krvácení je tak vždy nutná volba vhodné kombinace ve vztahu

k ostatním komorbiditám, kontraindikacím jednotlivých protisrážlivých léků a optimalizace jejich dávkování (Steg et al. 2011a). Vyšší riziko krvácení je spojeno zejména s novými protidestičkovými léky (Antman et al. 2008, Becker et al. 2011). Vzhledem k tomu, že nová generace ADP antagonistů je do klinické praxe zaváděna posledních několik let, byl podíl pacientů léčených ticagrelorom a prasugrelom velmi malý a jejich vliv na zvýšené riziko krvácení nebylo možné v naší práci stanovit.

LMWH po SKG/PCI je podáván u pacientů indikovaných k antikoagulační terapii pro riziko tromboembolických příhod (chlopenní náhrada, fibrilace síní, trombus v srdečních oddílech, anamnéza recidivující plicní embolie aj.). Pacienti s nutností chronické antikoagulační léčby podstupující invazivní výkon mají několikanásobně vyšší riziko krvácení (DeEugenio et al. 2007). Donedávna se užívání perorální antikoagulace před SKG/PCI přerušovalo (což platí i pro námi sledovanou populaci). Není překvapující, že zatímco podávání warfarinu po výkonu v naší práci riziko krvácení nezvyšovalo, podávání LMWH bylo spojeno s vyšším rizikem krvácení. Tato skutečnost vychází z rozdílné farmakokinetiky těchto preparátů, kdy plný účinek warfarinu je dosahován až za několik dní po jeho nasazení a LMWH se v tomto období se používá u pacientů s nutností antikoagulace jako tzv. „přemostňující“ terapie. V nejnovějších studiích bylo prokázáno, že tento postup vede k častějším krvácivým i ischemickým komplikacím (Ruiz-Nodar et al. 2008), a proto se v nejnovějších doporučeních Evropské kardiologické společnosti pro revaskularizaci z roku 2014 vysazování orálních antikoagulancií nedoporučuje. U těchto pacientů je v prevenci krvácení doporučováno použít radiální přístup, bivalirudin a vyvarovat se podávání GP IIb/IIIa, který je také identifikován jako jeden z rizikových faktorů krvácení (Windecker et al. 2014).

Jedním z dalších významných rizikových faktorů krvácení zmiňovaný v dostupných klinických studiích je arteriální přístup. Vzhledem k tomu, že počet výkonů radiálním přístupem dramaticky stoupá v posledních letech, kdy v roce 2005 bylo touto cestou provedeno 5% výkonů a v roce 2012 již 60% výkonů, tento parametr v naší analýze nehodnotíme, protože kontrolní skupina pacientů

vychází z dřívějších let než skupina s krvácením a výsledky by tak byly nerelevantní.

Jedním z dalších významných nálezů naší práce je, že průměrná doba hospitalizace u pacientů, u kterých byla invazivní procedura komplikovaná výskytem krvácivé komplikace, byla téměř dvojnásobná. Zatímco průměrná doba hospitalizace v kontrolní skupině byla 4,38 dní, pacienti s krvácením byli hospitalizováni průměrně 8,59 dní ($p=0,001$). Každé prodloužení hospitalizace s sebou nese rizika vyšší morbidity i mortality, což se promítá i do zhoršení krátkodobé a dlouhodobé prognózy u pacientů, u kterých se tyto krvácivé komplikace vyskytnou. V jedné z našich předchozích prací jsme prokázali, že i méně významným krvácením, které by mohlo být v praxi opomíjeno, ústí v obdobné prodloužení hospitalizace a tudíž v horší prognózu těchto pacientů (Sionová et al. 2014).

3.1.5 Závěr

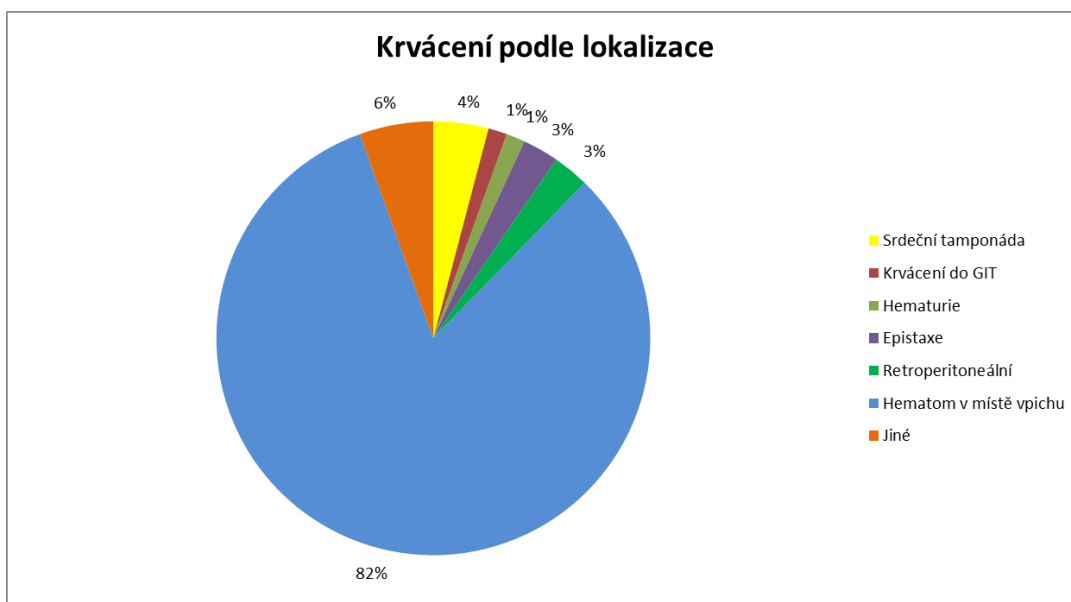
Jako nezávislý faktor spojený s vyšším rizikem periprocedurálního krvácení v neselektované skupině pacientů s akutní či chronickou formou ICBS podstupující SKG/PCI bylo na prvním místě stanoveno podání ADP antagonistů v periprocedurálním období a podání LMWH po výkonu. Vyšším rizikem krvácení jsou ohroženi pacienti se závažnějším vstupním klinickým stavem, prezentujícím se akutním koronárním syndromem a vyšší vstupní tepovou frekvencí. Laboratorní parametr identifikovaný jako nezávislý prediktor krvácení v souvislosti s invazivním výkonem je nižší vstupní hodnota hematokritu.

3.2 Analýza krvácivých komplikací

3.2.1 Krvácivé komplikace podle lokalizace

Perikardiální krvácení bylo zaznamenáno ve 4 %, krvácení do trávicího a gastrointestinálního traktu shodně v 1 %. Ve 3 % se jednalo o krvácení retroperitoneální stejně jako 3 % krváceli z nosu. 82 % krvácivých komplikací po invazivním výkonu bylo v místě vpichu (obr. 17).

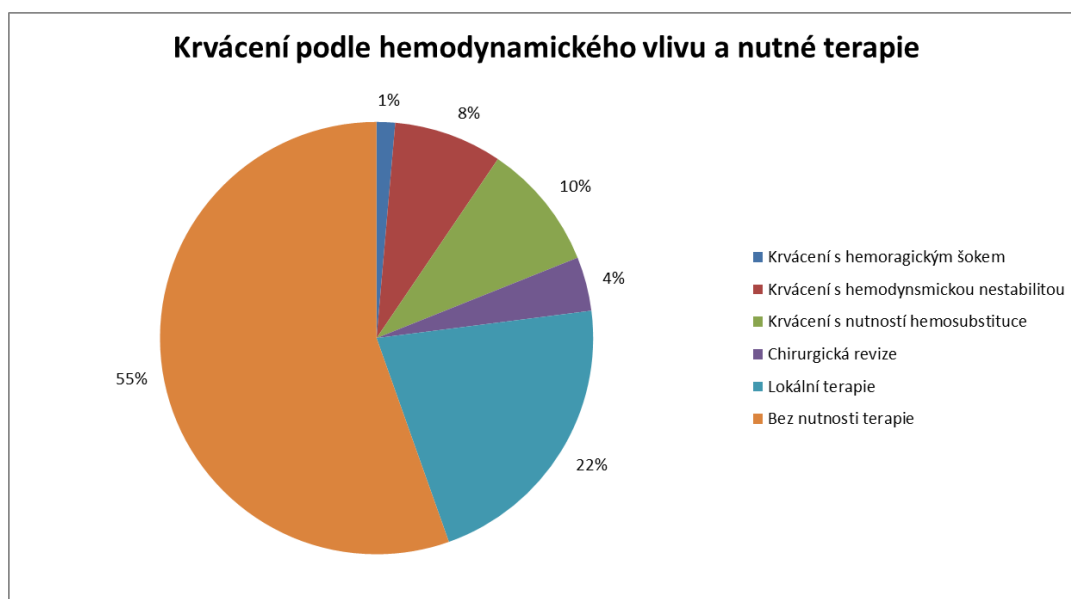
Obr. 17 Krvácení podle lokalizace



3.2.2 Krvácení podle vlivu na hemodynamický stav

Při posuzování vlivu na hemodynamický stav vedlo krvácení v 1 % k hemoragickému šoku a 8 % se projevilo hemodynamickou nestabilitou. V 10 % bylo nutné podání transfúze a ve 4 % chirurgická revize. Lokální terapie byla dostačující u 22 % pacientů s krvácením a u 55 % nebyla třeba žádná specifická terapie kromě zvýšeného klidového režimu (obr. 18).

Obr. 18 Krvácení podle hemodynamického vlivu a nutné terapie



3.2.3 Závažnost krvácení hodnocená podle známých klasifikací

K evaluaci krvácivých komplikací jsme použili klasifikaci TIMI, která využívá k hodnocení čistě laboratorní data, a klasifikaci GUSTO, která je naopak založená čistě na klinických parametrech. Klasifikace vycházející ze studie PLATO oba tyto parametry zohledňuje současně. BARC klasifikace je v současné době nejnovější typ klasifikace, který nevyhází pouze z jedné klinické studie, ale byla sestavena odborníky na základě dostupných dat. Pokud byly krvácivé komplikace hodnoceny na základě těchto známých klasifikací krvácivých komplikací, byl podíl velkého krvácení dle TIMI klasifikace 1, 6 %, dle GUSTO 11,1 %. PLATO klasifikace označila velké krvácení ve 27,9 % případů a v 8,8 % se jednalo o život ohrožující krvácení. Při použití BARC klasifikace bylo 32,9 % krvácení zařazeno do třídy 1, 34,2 % do třídy 2, 23,3 % do třídy 3a a 5,5 % do třídy 3b. Shrnutí ukazuje Tabulka 16.

Tab. 16. Krvácení podle klasifikací

TIMI minimální krvácení	68,3%
TIMI malé krvácení	30,2%
TIMI velké krvácení	1,6%
GUSTO malé krvácení	76,4%
GUSTO střední krvácení	12,5%
GUSTO velké krvácení	11,1%
PLATO malé krvácení	63,20%
PLATO velké krvácení	27,90%
PLATO život ohrožující krvácení	8,80%
BARC 1	32,90%
BARC 2	34,20%
BARC 3a	23,30%
BARC 3b	5,50%

3.2.4 Diskuze

Při rozdělení krvácivých komplikací podle lokalizace je patrné, že největší počet krvácení se objevil v místě vpichu (82%). Při posuzování vlivu krvácení na hemodynamický stav ve stejné skupině pacientů, je rozdělení více rovnoměrné (45% vyžadovalo nějaký typ terapie). Tyto nálezy ukazují na to, že i krvácení v místě vpichu může být vážný, život ohrožující stav. I když 55 % pacientů nevyžadovalo žádnou specifickou terapii, rozvoj krvácení může prodlužovat hospitalizaci, což sebou přináší další komplikace zhoršující jejich morbiditu i mortalitu (Vavalle et al. 2012). Také podání krevních transfuzí, které bylo nutné v 10 % případů, je spojeno s vyšší mírou nemocnosti a úmrtnosti a jejich podávání již není rutinně doporučováno (Rao et al. 2004). Nejen tyto faktory vedou ke zhoršení krátkodobé i dlouhodobé prognóze pacientů, u kterých se vyvine periprocedurální krvácení. Proto je krvácení významným ukazatel bezpečnosti při zavádění nových technik SKG/PCI a léčiv ovlivňujících hemostázu. Je zřejmé, že při výrazné heterogenitě používaných klasifikací k hodnocení krvácení, není možné následné porovnání výsledků mezi jednotlivými velkými klinickými studiemi (Rao et al. 2009b). Proto je snaha o jejich sjednocení. V roce 2011 skupina nezávislých expert, Bleeding Academic Research Consortium (BARC), sumarizovala všechna dostupná data z velkých klinických studií a vytvořila novou standardizovanou klasifikaci pro posuzování krvácení v kardiovaskulárních klinických studiích (Mehran et al. 2011). Tato klasifikace je dostatečně obsažná a zdá se, že splňuje všechna kritéria pro využití v běžné klinické praxi (Steg et al. 2011a).

I naše výsledky ukazují významné rozdíly v podílu závažných krvácení při použití různých klasifikací. Podíl závažných krvácivých komplikací byl nejvyšší při aplikaci jednoduchých klasifikací TIMI a GUSTO (1,6 % a 11,1 %). Při použití komplexnější klasifikace PLATO, vzrost sledovaný podíl závažných komplikací téměř čtyřnásobně (souhrn velkého a život ohrožujícího krvácení činil 36,7 %). Obdobně byl výrazněji vyšší podíl závažných komplikací při použití klasifikace BARC (souhrn 3a a 3b tvořil 28,8 %). Kromě nálezu, že sledované cílové parametry mohou být výrazně ovlivněny použitou klasifikací, výsledky ukazují, že použití jednodušší klasifikace (užívající k hodnocení pouze laboratorní

nebo pouze klinická data) může výrazně podhodnocovat incidenci závažných krvácivých komplikací.

3.2.5 Závěr

Nejčastější komplikací ve sledované populaci bylo krvácení z místa vpichu. Při analýze vlivu krvácení na hemodynamický stav byla nutnost terapeutického zásahu téměř u poloviny pacientů, u čtvrtiny pacientů vyžadoval jejich stav v důsledku krvácení intenzivní péči s nutností vasopresorické podpory, volumsubstituce, podání krevních transfuzí nebo chirurgické revize. Při hodnocení krvácivých komplikací podle známých klasifikací jsme našli významné rozdíly v počtu komplikací hodnocených jako závažné, přičemž jednodušší klasifikace (TIMI a GUSTO) vykazovaly výrazně nižší podíl závažných komplikací než komplexní klasifikace PLATO a BARC.

3.3 Predikce rizika krvácení podle algoritmů z registrů

CRUSADE a NCDR

3.3.1 Hodnocení rizika krvácení podle stratifikace registru

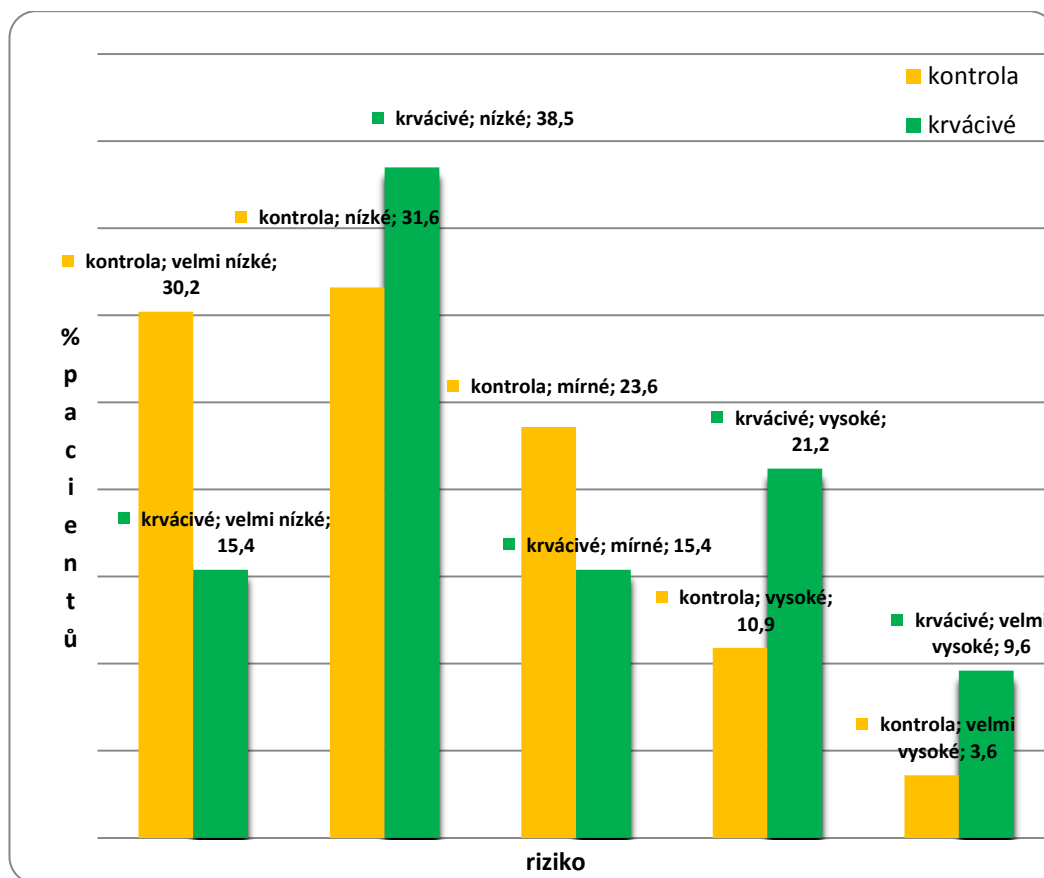
CRUSADE

Na skupinu s krvácením i na kontrolní skupinu byl recipročně aplikována stratifikace vycházející z registru CRUSADE. Porovnání podílu pacientů v jednotlivých skupinách podle dosaženého bodového výsledku, který určuje míru rizika krvácení, ukazuje Tabulka 17. Zatímco do skupiny s velmi nízkým rizikem krvácení bylo zařazeno 15,4 % pacientů, pacientů bez krvácení byl v této skupině dvojnásobek ($p=0,029$). Pacientů zařazených do menšího a středního rizika krvácení byl v obou skupinách srovnatelný podíl. Vysoké a velmi vysoké riziko bylo naopak významně více určeno u pacientů, u kterých se rozvinulo periprocedurální krvácení ($p=0,041$ pro vysoké riziko, $p=0,059$ pro velmi vysoké riziko). Grafické znázornění ukazuje obrázek 19.

Tab. 17 Aplikace stratifikačního algoritmu registru CRUSADE na skupinu s krvácením a na kontrolní skupinu

Riziko krvácení dle CRUSADE	Kontrola n = 331	Krvácení n = 73	p - hodnota
Velmi nízké – n (%)	83 (30,2)	8 (15,4)	0,029
Nízké – n (%)	87 (31,6)	20 (38,5)	0,336
Střední – n (%)	65 (23,6)	8 (15,4)	0,190
Vysoké – n (%)	30 (10,9)	11 (21,2)	0,041
Velmi vysoké – n (%)	10 (3,6)	5 (9,6)	0,059

Obr. 19 Procentuální zastoupení pacientů dle rizika krvácení stratifikovaných dle algoritmu registru CRUSADE



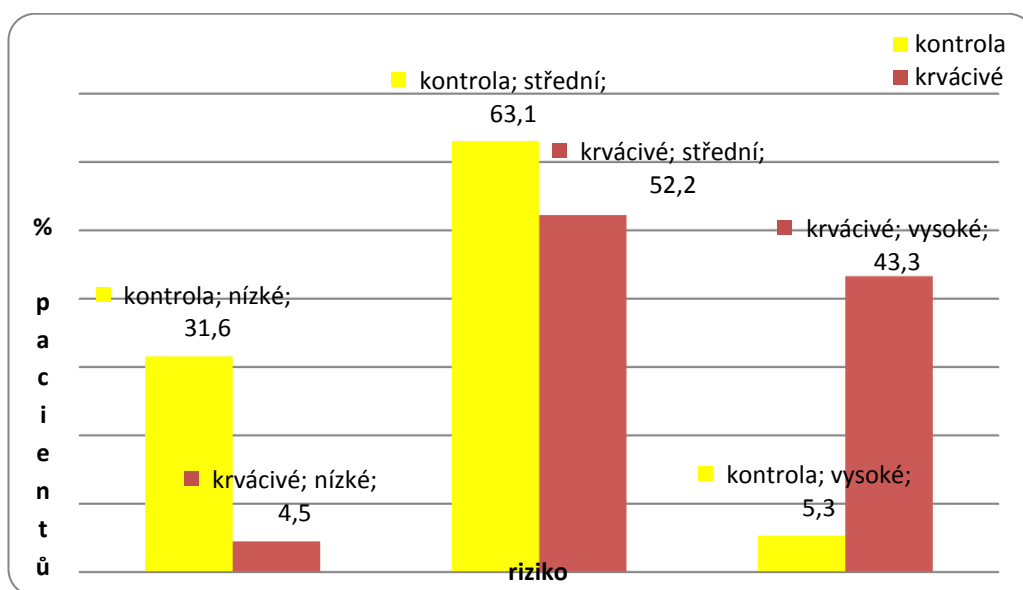
3.3.2 Hodnocení rizika krvácení podle stratifikace registru NCDR

Riziková stratifikace z registru NCDR má na rozdíl od CRUSADE tři kategorie určující riziko krvácení. Statisticky významně na hladině významnosti 0,001 je v krvácivém souboru méně pacientů s nízkým rizikem (4,5 % oproti 31,6 % u kontrol) a více pacientů s vysokým rizikem (43,3 % oproti 5,3 %). Střední riziko bylo obdobné v kontrolní skupině (63,1 %) i ve skupině s krvácením (52,2 %). Tabulka 18 ukazuje absolutní a relativní zastoupení v jednotlivých skupinách, grafické znázornění ukazuje obrázek 20.

Tab. 18 Aplikace stratifikačního algoritmu registru NCDRE na skupinu s krvácením a na kontrolní skupinu

Riziko krvácení dle NCDR	Kontrola n = 331	Krvácení n = 73	p - hodnota
Nízké – n (%)	101 (31,6)	3 (4,5)	0,001
Střední – n (%)	202 (63,1)	35 (52,2)	0,096
Vysoké – n (%)	17 (5,3)	29 (43,3)	0,001

Obr. 20 Procentuální zastoupení pacientů dle rizika krvácení stratifikovaných dle algoritmu registru NCDR



3.3.3 Diskuze

I když byly krvácivé komplikace invazivních procedur donedávna až na druhém místě, přičemž prioritní byla opatření ke snížení zejména ischemických komplikací SKG/PCI, v dnešní době je zájem o krvácení a zejména identifikaci pacientů ohrožených jeho vznikem na vzestupu.

Identifikace pacientů ohrožených krvácivou komplikací je velmi důležitá k odpovídající aplikaci preventivních opatření, které mohou u těchto pacientů riziko minimalizovat a tak zlepšit jejich následnou prognózu. I když se hodnocení krvácivého rizika dostalo již do doporučení všech velkých kardiologických společností, pro použití v běžné klinické praxi je třeba vyvinout jednoduchá, přehledná a snadno aplikovatelná stratifikační schémata. Několik takových algoritmů bylo vyvinuto v rámci klinických studií a velkých registrů. Všechna tato schémata ovšem vycházejí z vysoce selektovaných skupin pacientů. Algoritmus CRUSADE vychází z dat pacientů s non-ST AKS, algoritmus NCDR z dat pacientů podstupujících PCI. Dobrá prediktivní hodnota CRUSADE stratifikačního schématu byla prokázána v několika studiích, z nichž některé zahrnovaly i pacienty s STE IM (Abu-Assi et al. 2010, Ariza-Solé et al. 2014, Jinatongthai et al. 2014). Riziková stratifikace podle NCDR nebyla dosud testována na větším souboru. U pacientů stratifikovaných dle BMI ve studii Dobiese et al. byla její prediktivní hodnota nízká (Dobies, Barber et al. 2015). My jsme se pokusily tato dvě schémata aplikovat na neselektovanou populaci pacientů, jaká je běžná na všech klinických pracovištích. Výsledky aplikací obou algoritmů ukazují na jejich velmi dobrou prediktivní hodnotu ve vztahu k nízkému a vysokému riziku krvácení. Při porovnání obou algoritmů mezi sebou vykazuje v těchto kategoriích ještě o poznání lepší míru určení krvácivého rizika algoritmus NCDR.

3.3.4 Závěr

Prokázali jsme velmi dobrou prediktivní hodnotu obou algoritmů (CRUSADE a NCDR) k identifikaci pacientů ve vysokém a velmi vysokém riziku periprocedurálního krvácení.

3.4 Vztah genetických polymorfismů k riziku krvácení

3.4.1 Prevalence polymorfismů ve sledované populaci

Frekvenci výskytu sledovaných polymorfismů ve sledované populaci (soubor pacientů s krvácením + kontrolní soubor) ukazuje Tabulka 19. Nejčastěji se vyskytující variantní alela (současně ve své homozygotní i heterozygotní formě) byla alela 807T v genu pro GP Ia (u 56,7 % sledovaných jedinců) a variantní alela 34T pro gen kódující receptor P2Y12 (56,2 %). U těchto polymorfismů byl i nejčastěji výskyt variantní alely v homozygotní formě (12,4 % a 10,2 %). Haplotyp H2 pro P2Y12 se v heterozygotní či homozygotní formě vyskytoval u 24,3 % respondentů, alela 12354T pro GPVI ve 20,3 %, polymorfismus COX-1 -842G u 9,9 % a 50T u 9,6 % respondentů. Homozygotní forma P2Y12 H2/H2 a GPVI 13254CC se vyskytovala s velmi malou četností (2 % a 1,5 %), pro polymorfismy COX-1 nebyl nalezen žádný homozygot pro variantní alelu ani v kontrolní skupině ani ve skupině s krvácením.

Tab. 19 Prevalence genetických polymorfismů ve sledované populaci

SNP	Kategorie	Celý soubor (krvácení + kontroly) n= 404	
		n	%
P2Y12 (H1/H2 haplotyp)			
	HET+HOM	98	24,3
	HET (H1/H2)	90	22,3
	HOM (H2/H2)	8	2,0
	neg. (H1/H1)	305	75,7
P2Y12 (34C/T)			
	HET+HOM	226	56,2
	HET (CT)	185	46,0
	HOM (TT)	41	10,2
	neg. (CC)	176	43,8

GPVI (13254T/C)			
	HET+HOM	82	20,3
	HET (TC)	76	18,8
	HOM (CC)	6	1,5
	neg. (TT)	322	79,7
COX-1 (-842A/G)			
	HET+HOM	40	9,9
	HET (AG)	40	9,9
	HOM (GG)	0	0
	neg. (AA)	322	79,7
COX-1 (50C/T)			
	HET+HOM	38	9,6
	HET (CT)	38	9,6
	HOM (TT)	0	0
	neg. (CC)	358	90,4
GPIa (807C/T)			
	HET+HOM	228	56,7
	HET (CT)	178	44,3
	HOM (TT)	50	12,4
	neg (CC)	174	43,3

3.4.2 Analýza sledovaných genetických polymorfismů k riziku krvácení

Analýza vztahu sledovaných genetických polymorfismů v homozygotní i heterozygotní formě k riziku krvácení jsme vyjádřily pomocí odds ratio, které dosahuje nejvyšší míru statistické významnosti pro výskyt sledovaného polymorfismu k riziku krvácení pro GPIa 807C/T (**OR 1,29**, 95% CI 0,75–2,24, $p=0,334$). Pro COX-1 (-842A/G) je **OR 1,15** (95% CI 0,46–2,76, $p= 0,738$).

Ostatní polymorfismy mají OR nižší nebo se blíží jedné. GPVI 12354T/C (**OR 0,82**, 95% CI 0,40–1,64, p= 0,551), P2Y12 H1/H2 haplotyp (**OR 0,69**, 95% CI 0,35–1,36, p= 0,258), P2Y12 34C/T (**OR 0,71**, 95% CI 0,42–1,22, p= 0,189), COX-1 50C/T (**OR 0,88**, 95% CI 0,31–2,32, p= 0,780). Detaily ukazuje Tabulka 20.

Tab. 20 Odds ratio výskytu genetického polymorfismu ve vztahu k riziku krvácení

SNP	kategorie	krvácení n = 73		kontrola n = 331		OR	95% IS	p
		n	%	n	%			
P2Y12 (H1/H2 haplotyp)								
	HET+HOM	14	19,2	84	25,5	0,69	0,35-1,36	0,258
	neg	59	80,8	246	74,5			
P2Y12 (34C/T)								
	HET+HOM	37	50,7	190	57,8	0,71	0,42-1,22	0,189
	neg	36	49,3	139	42,2			
GPVI (13254T/C)								
	HET+HOM	13	17,8	69	20,9	0,82	0,40-1,64	0,551
	neg	60	82,2	261	79,1			
COX-1 (-842A/G)								
	HET+HOM	8	11,0	32	9,7	1,15	0,46-2,76	0,738
	neg	65	89,0	299	90,3			
COX-1 (50C/T)								
	HET+HOM	6	8,7	32	9,8	0,88	0,31-2,32	0,780
	neg	63	91,3	295	90,2			
GPIa (807C/T)								
	HET+HOM	45	61,6	183	55,5	1,29	0,75-2,24	0,334
	neg	28	38,4	147	44,5			

Při analýze polymorfismů v jejich homozygotní formě nebyl nalezen žádný homozygot ani pro jednu ze sledovaných variantních alel COX-1, pro GPVI 13254 T/C byl nalezen pouze jeden případ homozygotní formy ve skupině s krvácením a ve vztahu k riziku krvácení bylo OR 0,91 ($p=0,928$). Zajímavé je OR pro P2Y12 (H2/H2 haplotyp), jehož hodnota je 2,79, ovšem vzhledem k celkově malému počtu jedinců s homozygotní formou variantních alel je široký 95% interval spolehlivosti (0,51 – 13,77) a tudíž nedosahuje statistické významnosti ($p=0,161$). Ostatní ukazuje Tabulka 21.

Tab. 21 Vztah homozygotní formy polymorfismů k riziku krvácení

SNP	kategorie	krvácení n = 73		kontrola n = 331		OR	95% IS	p
		n	%	n	%			
P2Y12 (H1/H2 haplotyp)								
	HOM	3	4,1	5	1,5	2,79	0,51-13,77	0,161
	HET +neg	70	95,9	325	98,5			
P2Y12 (34C/T)								
	HOM	5	6,8	36	10,9	0,60	0,20-1,67	0,296
	HET +neg	68	93,2	293	89,1			
GPVI (13254T/C)								
	HOM	1	1,4	5	1,5	0,91	ND	0,928
	HET +neg	72	98,6	326	98,5			
COX-1 (-842A/G) - žádný nález HOM								
	HOM							
	HET +neg							
COX-1 (50C/T) - žádný nález HOM								
	HOM							
	HET +neg							
GPIa (807C/T)								
	HOM	10	13,7	40	12,2	1,15	0,51-2,54	0,718
	HET +neg	63	86,3	289	87,8			

Tabulka 22 demonstruje rozložení výskytu sledovaných polymorfismů mezi ženským a mužským pohlavím. U všech sledovaných polymorfismů se hodnoty odds ratio blíží 1.

Tab. 22 Asociace pohlaví a genetického polymorfismu

SNP	kategorie	muži		ženy		OR	95% IS	p
		n	%	n	%			
P2Y12 (H1/H2 haplotyp)								
	HET+HOM	57	23,7	41	25,5	0,91	0,56-1,48	0,678
	neg	184	76,3	120	74,5			
P2Y12 (34C/T)								
	HET+HOM	135	56,3	90	55,9	1,01	0,66-1,55	0,945
	neg	105	43,7	71	44,1			
GPVI (13254T/C)								
	HET+HOM	55	22,9	27	16,8	1,47	0,85-2,53	0,140
	neg	186	77,1	134	83,2			
COX-1 (-842A/G)								
	HET+HOM	24	9,9	15	9,3	1,07	0,52-2,23	0,842
	neg	218	90,1	146	90,7			
COX-1 (50C/T)								
	HET+HOM	23	9,7	14	8,9	1,09	0,52-2,32	0,803
	neg	215	90,3	143	91,1			
GPIa (807C/T)								
	HET+HOM	138	57,3	89	55,3	1,08	0,71-1,65	0,645
	neg	103	42,7	72	44,7			

Pacienti podstupující SKG a PCI mají různý stupeň trombotického rizika, který může modifikovat fenotypový projev jednonukleotidových polymorfismů, proto jsme analyzovali vztah sledovaných polymorfismů k riziku krvácení v těchto skupinách separátně. Výsledky ukazuje Tabulka 23 a Tabulka 24. Vyšší podíl výskytu variantní alely je patrný pro COX-1 (-842A/G) ve skupině pacientů podstupujících PCI (OR 2,4, 95% CI 0,60 – 9,75, $p = 0,157$). Ve výskytu ostatních polymorfismů se významně neliší.

Tab. 23 Vztah genetických polymorfismů a rizika krvácení u pacientů podstupujících PCI

SNP	kategorie	krvácení n = 48		kontrola n = 89		OR	95% IS	p
		n	%	n	%			
P2Y12 (H1/H2 haplotyp)								
	HET+HOM	9	18,8	22	24,7	0,70	0,27-1,81	0,426
	neg	39	81,2	67	75,3			
P2Y12 (34C/T)								
	HET+HOM	23	47,9	51	57,3	0,69	0,32-1,47	0,293
	neg	25	52,1	38	42,7			
GPVI (13254C/T)								
	HET+HOM	10	20,8	19	21,3	0,97	0,37-2,48	0,943
	neg	38	79,2	70	78,7			
COX-1 (-842A/G)								
	HET+HOM	6	12,5	5	5,6	2,40	0,60-9,75	0,157
	neg	42	87,5	84	94,4			
COX-1 (50C/T)								
	HET+HOM	4	8,9	5	5,7	1,62	0,34-7,46	0,486
	neg	41	91,1	83	94,3			
GPIa (807C/T)								
	HET+HOM	32	66,7	50	56,2	1,56	0,71-3,47	0,232
	neg	16	33,3	39	43,8			

Tab. 24 Odds ratio pro riziko krvácení u pacientů podstupujících SKG

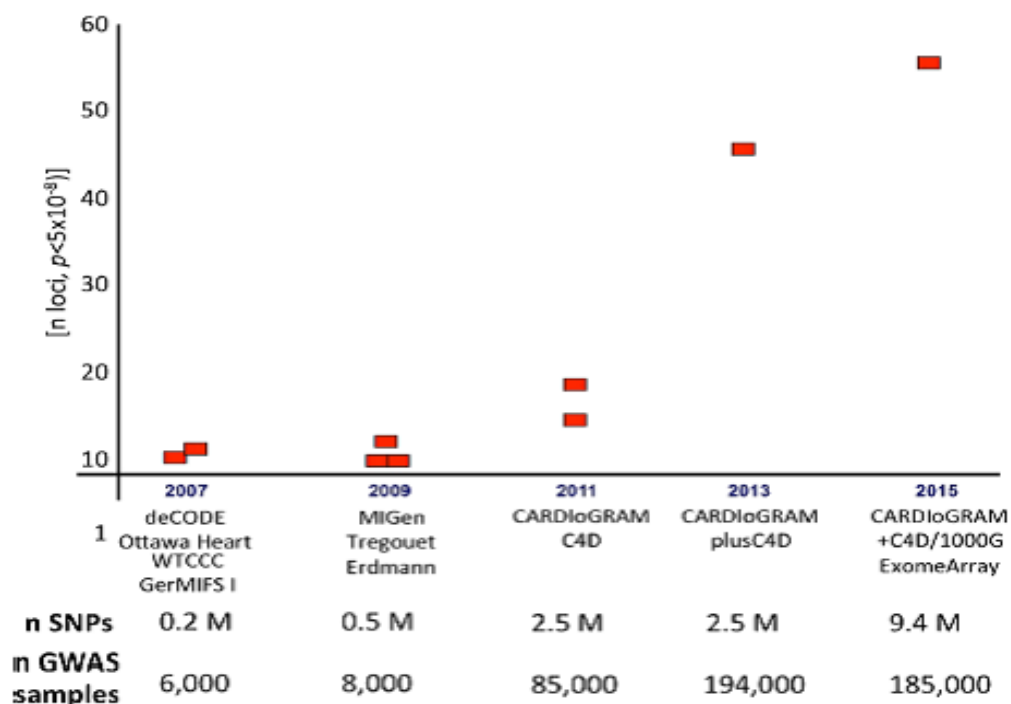
SNP	kategorie	krvácení n = 25		kontrola n = 242		OR	95% IS	p
		n	%	n	%			
P2Y12 (H1/H2 haplotyp)								
	HET+HOM	5	20,0	62	25,8	0,72	0,23-2,14	0,523
	neg	20	80,0	178	74,2			
P2Y12 (34C/T)								
	HET+HOM	13	52,0	138	57,7	0,79	0,32-1,95	0,581
	neg	12	48,0	101	42,3			
GPVI (13254T/C)								
	HET+HOM	3	12,0	50	20,8	0,52	0,12-1,93	0,293
	neg	22	88,0	190	79,2			
COX-1 (-842A/G)								
	HET+HOM	2	8,0	26	10,8	0,72	0,11-3,43	0,665
	neg	23	92,0	215	89,2			
COX-1 (50C/T)								
	HET+HOM	2	8,2	26	10,9	0,74	0,11-3,55	0,695
	neg	22	91,8	212	89,1			
GPIa (807C/T)								
	HET+HOM	13	52,0	132	55,0	0,89	0,36-2,18	0,774
	neg	12	48,0	108	45,0			

3.4.3 Diskuze

Při dnešním trendu individualizace péče o pacienty, který se uplatňuje napříč všemi medicínskými obory, je výrazný nárůst zájmu o zmapování a identifikaci genetické podstaty v souvislosti s onemocněními a jeho rizikovými faktory. Ve vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním, jejichž podkladem je

ateroskleróza (ICHS, ischemická CMP), byla identifikována za poslední desetiletí celá řada genetických variabilit, které jsou spojeny s vyšším rizikem jejich vzniku. Tento rozvoj byl umožněn vývojem nových metod genotypizace, které vedly k možnosti zmapování sekvence celého lidského genomu včetně běžných jednonukleotidových polymorfismů. Tím byla odstartována éra tzv. celogenomových asociačních studií (GWAS - genome-wide association studies), které porovnávají genetické informace velkých kontrolních souborů s genetickými odchylkami pacientů, u níž se vyskytlo některé ze sledovaných onemocnění. Obrázek 21 ukazuje rapidní vzestup počtu subjektů zahrnutých do genomapování, z čehož vychází i dramatický nárůst počtu identifikovaných jednonukleotidových polymorfismů. Zatímco v roce 2007 bylo v lidském genomu nalezeno necelých 500 tisíc jednonukleotidových polymorfismů, v roce 2015 jejich počet dosáhl 15 miliónů. Pro 60 lokusů byla dosud prokázána souvislost s rizikem rozvojem ICHS nebo ischemické CMP (Kessler et al. 2015).

Obr. 21 Počet subjektů zařazených do celogenomových asociačních studií (GWAS) a úměrný nárůst identifikovaných SNP ve vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním (Kessler et al. 2015). GWAS celogenomových asociačních studií, SNP jednonukleotidový polymorfismus



Využití poznatků genetického testování se dostává postupně do klinické praxe, nejen v oblasti farmakogenomiky (individualizace medikamentózní terapie na podkladě genetických variabilit), ale i v oblasti prevence. U nosičů GOF alely genu pro PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), zodpovědného za degradaci LDL receptorů na povrchu buněk, byla nalezena vyšší hladina LDL cholesterolu a akcelerovaná ateroskleróza (Cameron et al. 2006). V současné době je ve stádiu II klinického testování protilátka (evolocumab) proti PCSK9, s níž se podařilo účinně snížit hladinu LDL cholesterolu o 40-50 % (Stein et al. 2014).

Stoupající zájem o zkoumání genetického aspektu v prevenci kardiovaskulárních onemocnění a celosvětový nárůst počtu pacientů s rozvinutou či suspektní ischemickou chorobou srdeční podstupující invazivní výkon (SKG/PCI) nás vedlo k hypotéze, že by se genetické testování dalo využít v prevenci nejčastější komplikace SKG/PCI, krvácení. V této oblasti nebyly dosud provedené žádné velké celogenomové asociační studie (GWAS), které by jednoznačně analyzovaly a charakterizovaly na tisících jednotlivcích jednonukleotidové polymorfismy spojené s periprocedurálním krvácením. Dosavadní výsledky vychází pouze z několika malých klinických studií. Podkladem pro výběr vhodných polymorfismů tedy zůstává detailní znalost faktorů účastnících se hemostázy a aterotrombózy. Zásadní úlohu v těchto procesech mají krevní destičky a jejich regulační proteiny. Na klíčové regulační receptory a enzymy zodpovědné za adhezi (GPIa, GPVI), agregaci a aktivaci (COX-1, P2Y12) destiček v primární hemostáze (kapitola 3.1.1. v obecné části) a jejich jednonukleotidové polymorfismy (GPIa 807C/T, GPVI 12354T/C, COX-1-842A/G, COX-1 50C/T, P2Y12 H1/H2 haplotyp a P2Y12 32C/T) se zaměřila i naše analýza.

Nejvyšší prevalenci výskytu polymorfnní alely v její homozygotní i heterozygotní formě jsme v naší práci prokázali u GPIa 807C/T (56,7 %), přičemž výskyt homozygotní formy TT byl nalezen ve 12,4 % případů. GP Ia jako součást GPIa/IIa je zodpovědný za vazbu destiček ke kolagenu a jejich aktivaci. Studie pacientů s ICHS zabývající se možným efektem tohoto polymorfismu na ischemické riziko udávají výskyt variantní alely T (ve formě CT nebo TT) v rozmezí 50-70 % dle sledované populace (Tsantes et al. 2007). Některé práce

spojují přítomnost T alely v oblasti 807 genu pro GPIa s vyšší expresí receptoru GPIa/IIa na povrchu destiček a vyššímu sklonu k riziku ischemických příhod a to zejména u mladých pacientů s IM (Lewandowski et al. 2005, Zotz et al. 2005). Velká metaanalýza dostupných dat z roku 2007 souvislost ICHS a polymorfismu 807C/T nepotvrdila (Tsantes et al. 2007). Nebylo zjištěno ani vyšší riziko ischemických komplikací po implantaci intrakraniálního stentu v souvislosti s polymorfismem C>T (von Beckerath et al. 2000) a v nejnovější práci Zenga et al. byla naopak přítomnost T alely spojena vyšším rizikem intrakraniálního krvácení (Zeng et al. 2015). V naší práci byl výskyt alely 807T (v heterozygotní a homozygotní formě) častější u pacientů, kteří krváceli, a vykazuje v univariantské analýze nejvyšší míru statistické významnosti ve vztahu k riziku krvácení ze všech sledovaných polymorfismů (OR 1,29, 95% CI 0,75–2,24, p=0,334). Stejný trend je prokázán i při selektivní analýze pacientů podstupujících PCI (OR 1,56, 95% CI 0,71-3,47, p=0,232). Výskyt homozygotní formy 807 TT je srovnatelný ve skupině s krvácením i v kontrolní skupině.

Další významný receptor zodpovědný za vazbu destiček ke kolagenu a jejich aktivaci je GP VI. Gen pro GP VI se nachází v oblasti chromozomu 19q13.4 lidského genomu (Ezumi, Uchiyama et al. 2000). Jedna z prvních prací demonstrující souvislost defektu GP VI s krvácením popsala u pacientky s mírně prodlouženým časem krvácení, která se podrobila analýze receptorů destičkové membrány, deficit GP VI a s tím spojenou porušenou kolagenem indukovanou adhezí a agregací. Stejný deficit byl zjištěn i u rodičů probandky, což podpořilo genetický podklad defektu (Moroi et al. 1989). Porušená adheze ke kolagenu u deficitu GP VI byla identifikována i v několika dalších pracích (Ryo et al. 1992, Arai et al. 1995). V naší práci jsme sledovali lokus 13254 genu pro GP VI a jeho polymorfismus C>T. Odlišná báze v této oblasti vede k substituci prolinu za serin na pozici 219 a může tak afektovat funkci GP VI při vazbě na kolagen. Prevalence variantní alely je v dostupných pracích udávána v rozmezí 22 % až 32 %, homozygotní forma CC se vyskytuje s nízkou frekvencí 1-4 % (Croft et al. 2001, Best et al. 2003). Variantní alela C se ve své heterozygotní či homozygotní formě vyskytovala v námi sledované populaci s frekvencí 20,3 %. Homozygotní forma byla vzácná a vyskytla se pouze u 6 jedinců (1,5 %) se stejným podílem četnosti

ve skupině s krvácením a kontrolní skupině (OR 0,91, 95% CI nelze, p=0,928). Výskyt C alely byl při porovnání v jednotlivých skupinách srovnatelný v obou skupinách (OR 0,82, 95% CI 0,40–1,64, p= 0,551) a rozdíl nebyl ani patrný ani při selektivní analýze pacientů podstupujících PCI (OR 0,97, 95% CI 0,37–2,48, p= 0,943). Práce zabývající se polymorfismem 13254T/C nejsou početné a zabývají se vztahem zejména k ischemickému riziku. Přítomnost C alely je popisována v souvislosti s rezistencí na aspirin a vyšším rizikem infarktu myokardu (Croft et al. 2001, Mořovská et al. 2010a, Ulehlová et al. 2014). V jiné práci však klinický efekt na vyšší riziko významných kardiovaskulárních příhod prokázán nebyl (Voora, Horton et al. 2011). Nebyla popsána ani souvislost s vyšším rizikem krvácení. Afinita vnější části receptoru GP VI ke kolagenu, kde dochází k záměně aminokyselin, není daným polymorfismem pravděpodobně ovlivněna natolik, aby samostatně způsobila klinicky významný defekt hemostázy.

Při analýze vlivu polymorfismů genu pro COX-1 (PTGS1) na syntézu tohoto klíčového destičkového enzym byly nalezeny tři polymorfismy s frekvencí výskytu v kavkazské populaci >4 %, které vedou ke změně sekvence aminokyselin a mohou tak modulovat jeho funkci (22C>T, 50C>T, 709C>A) (Ulrich et al. 2002). Frekvence výskytu COX-1 (-842A/G) polymorfismu, který je s polymorfismem 50C>T v kompletní vazebné nerovnováze, u náhodně vybraných 1450 dárců krve v české populaci byla 12 % heterozygotů a 0,41 % homozygotů (Kvasnička et al. 2008). V našem souboru pacientů byla frekvence výskytu variantní alely pro COX-1 (-842A/G) 9,9 % a COX-1(50C/T) 9,6 %. Nebyl zaznamenán žádný výskyt homozygotů. Při zkoumání genetických variabilit významných destičkových regulačních proteinů k riziku krvácení v genetické subanalýze studie PRAGUE-8 bylo riziko krvácení u nositelů polymorfismu COX-1 (-842A>G a 50C>T) signifikantně vyšší u těch pacientů, kteří podstupovali plánovanou selektivní koronární angiografii (Mořovská et al. 2010b). V základní univariální analýze naší práce nebyl významný rozdíl v podílu výskytu polymorfismů COX-1 (pro -842A/G je OR 1,15, 95% CI 0,46–2,76, p= 0,738, pro 50C/T OR 0,88, 95% CI 0,31–2,32, p= 0,780). Vzhledem k celkově nízké prevalenci výskytu obou polymorfismů pro COX-1 v populaci,

jak je uvedeno výše, je velice zajímavý nálezn, že více jak dvojnásobnou frekvenci výskytu variantní alely pro COX-1 vykazovali pacienti, kteří podstoupili PCI (OR 2,40, 95% CI 0,6-9,75, p=0,157). Tento nálezn podporuje fakt, že je velmi důležité, u jaké populace pacientů se riziko krvácení testuje. Každá populace pacientů má jiné trombotické riziko. Nejvyšší riziko trombózy je u pacientů s akutním koronárním syndromem, z čehož nejvyšší u STE IM. Pacienti, kteří mají zvýšené riziko krvácení např. kvůli polymorfismu destičkového receptoru, mají toto riziko vždy k určitému trombotickému riziku. Proto se polymorfismus destičkového receptoru může projevit krvácením po elektivní koronarografii, (kde je trombotické riziko velice nízké), ale vůbec se neprojeví u pacientů s akutním koronárním syndromem, protože jejich krvácivé riziko je převáženo rizikem trombotickým. O to je nálezn vyšší četnosti variantní alely COX-1 (-842A/G) u pacientů podstupujících PCI významnější.

Destičkový receptor P2Y₁₂ pro ADP, účastní se významnou měrou aktivace a agregace destiček, je jedním z klíčových receptorů nejen ke vztahu k primární hemostáze, ale je místem působení řady protideštičkových léků (ADP antagonisté). Defekty tohoto receptoru na podkladě genetických variací, jsou spojovány s poruchou srážlivosti a sklonem ke krvácení (Dorsam a Kunapuli 2004). V genu kódujícím P2Y₁₂ bylo identifikováno pět polymorfismů, které se vyskytují s frekvencí $\geq 5\%$. Tři z nich jsou lokalizované v oblasti intronu (i-139C > T, i-744 T > C, i-801insA) a dva v oblasti exonu (c.52G > T, c.34T > C). Fontana et al. poprvé popsali silnou vazebnou nerovnováhu mezi čtyřmi z nich a identifikovali haplotyp H1, který je majoritní (86%), a minoritní haplotyp H2, který se vyskytoval ve 14 % (Fontana et al. 2003). V analýze Kvasničky et al. byla frekvence H2 haplotypu v heterozygotní formě 25,92 %, homozygoti pro H2 haplotyp se ve zdravé populaci vyskytovali v 2,63 % (Kvasnička et al. 2008). V námi sledované populaci byla vysledovaná obdobná prevalence; H1/H2 haplotyp byl nalezen ve 22,4 %, H2/H2 haplotyp ve 2 %. Výskyt haplotypu H2 v jeho heterozygotní a homozygotní formě nebyl častěji detekován ve skupině s krvácením (OR 0,69, 95% CI 0,35–1,36, p= 0,258). Při porovnání výskytu pouze homozygotní formy, u které se předpokládá větší fenotypová penetrance, sice nedosáhly výsledky statistické významnosti, ale výskyt nositelů H2/H2 byl ve

skupině s krvácením čtenější (OR 2,79, 95% CI 0,51 – 13,77, p=0,161). Tento klinický nálezn podporuje laboratorní měření destičkové aktivity a agregace, které bylo významně snižené u nositelů haplotypu H2 a speciálně nositelé homozygotní formy H2/H2 vykazovaly signifikantně nižší míru aktivity destiček indukované pomocí TRAP (trombinový receptor aktivující peptid) (Oestreich et al. 2014).

Další s polymorfismů genu pro receptor P2Y12, 34C>T, se nachází v oblasti exonu 2 a nebyla pro něj prokázána vazba na žádný typ haplotypu. Variantní alela T se vyskytuje ve vysoké frekvenci. V naší studované populaci byl její výskyt 56,2 %, z čehož v homozygotní formě se vyskytovala v 10,2 %. Výsledky korelují s dostupnými daty, i když práce o tomto polymorfismu nejsou početné. Jedna z nich prokázala vyšší výskyt neurologických příhod ve vztahu k variantní alele. Výskyt alely v heterozygotní formě byl 44%, homozygotní forma se vyskytovala v 9 % (Ziegler et al. 2005). Jiná práce, sledující laboratorní destičkovou aktivitu, udává frekvenci výskytu CT 41,8 %, TT 5,7 %. V této studii nebyl prokázán vliv variantní alely T na maximální ADP-indukovanou destičkovou agregaci (Kim et al. 2013). Nejnovější studie zabývající se klinickým dopadem polymorfismu P2Y12 (34C > T) zjistila, že nosičství minoritní alely bylo spojeno se signifikantně vyšším rizikem krvácení po PCI u pacientů se STE IM (OR 2,71, 95% CI 1,298-5,659, p = 0.008) (Zhang et al. 2015). V naší práci, která zahrnovala neselektovanou populaci s ICHS podstupující jak SKG, tak PCI, jsme neprokázali spojitost vyššího rizika periprocedurálního krvácení s výskytem variantní alely T (OR 0,71, 95% CI 0,42–1,22, p= 0,189) a tato spojitost nebyla nalezena ani u selektovaných pacientů podstupujících PCI (OR 0,69, 95% CI 0,32-1,47, p=0,293).

Pro eliminaci možného vlivu pohlaví na výsledky jsme analyzovali výskyt polymorfismů zvlášť pro muže a ženy. Zjistili jsme, že výskyt ani jednoho z polymorfismů není na pohlaví vázán.

Závěrem lze shrnout, že se nepodařilo prokázat jednoznačnou spojitost mezi výskytem variantních alel sledovaných významných destičkových receptorů (GPIa, GPVI a P2Y12) a enzymu COX-1 a vyšším rizikem periprocedurálního krvácení u pacientů podstupujících SKG/PCI, i když některé nálezy mohou

naznačovat určitou spojitost. Více jak dvojnásobnou šanci výskytu krvácení vykazovali pacienti s variantní alelou pro COX-1 (-842A>G) podstupující PCI (OR 2,40, 95% CI 0,6-9,75, p=0,157). Vzhledem celkově nízké prevalenci výskytu polymorfismu pro COX-1 v populaci (9,9%) nedosahuje výsledek statistické významnosti. Stejně tak je patrný trend ve vyšší frekvenci výskytu P2Y₁₂ haplotypu H2 ve své homozygotní formě u pacientů s krvácením (OR 2,79, 95% CI 0,51 – 13,77, p=0,161).

Pro ověření vztahu těchto polymorfismů spojených s krvácením k vyššímu riziku by bylo třeba provedení velkých celogenomových asociačních studií, které významně přispěly k poznání genetických variací spojených s kardiovaskulárním rizikem. Na rozdíl od kardiovaskulárních onemocnění, která jsou nejčastější příčinou morbidit a mortality v rozvinutých zemích, je počet pacientů podstupujících invazivní výkon komplikovaný krvácením omezený. Většina prací na toto téma vychází z velmi malého počtu pacientů, z čehož pramení i řada protichůdných nálezů. Významné jsou i rozdíly pokud se sledují klinická data a pokud se analyzuje pouze laboratorní destičková aktivita. Počet pacientů v naší práci odpovídá několika tisícům katetrizovaných jedinců a řadí se mezi pracemi s touto tematikou k jedné z největších. Dalším faktorem podílejícím se na složitosti této problematiky je komplexnost fenotypového projevu jednonukleotidových polymorfismů, což ještě zvyšuje nároky na početnost souboru a statistickou prokazatelnost jednoznačné vazby na riziko krvácení. Přesto je tento směr jistě správný a v budoucnu přispěje spolu se stratifikačními algoritmy k přesnější identifikaci pacientů ohrožených rizikem krvácení, čímž při optimálně zvolené strategii léčby a zavedením preventivních opatření u těchto jedinců povede k zlepšení jejich krátkodobé i dlouhodobé prognózy.

3.4.4 Závěr

Nepodařilo se prokázat, že by některý ze sledovaných polymorfismů genů pro významné destičkové receptory GP Ia (807C>T, rs1126643), GP VI (13254T>C, rs1613662), P2Y₁₂ (34C>T, rs6785930 a H1/H2 haplotyp, rs2046934) a genu kódujícího cyklooxygenázu-1, (-842A>G, rs10306114 a 50C>T, rs3842787) byl jednoznačně spojen s vyšším rizikem krvácení po

invazivních výkonech v kardiologii. Vyšší frekvenci výskytu krvácení vykazovali pacienti s variantní alelou pro podstupující PCI (OR 2,40, 95% CI 0,6-9,75, $p=0,157$) a u pacientů s krvácením byla nalezena vyšší frekvence výskytu P2Y12 haplotypu H2 ve své homozygotní formě (OR 2,79, 95% CI 0,51 – 13,77, $p=0,161$). Vzhledem k nízké prevalenci těchto variabilit v populaci (9,9 % pro COX-1 -842G a 2 % pro P2Y12 H2/H2 haplotyp) nedosahovaly výsledky statistické významnosti a vztah musí být ověřen v dalších studiích.

ZÁVĚR

- nezávislé faktory spojené s vyšším rizikem periprocedurálních krvácivých komplikací SKG/PCI u neselektované populace pacientů s akutní nebo chronickou formou ICHS jsou podání ADP antagonistů v periprocedurálním období, podání LMWH po výkonu, nižší vstupní hodnota hematokritu, přítomnost akutního koronárního syndromu a vyšší tepová frekvence
- prokázali jsme dobrou prediktivní hodnotu stratifikace rizika krvácení algoritmů vycházejících z registru CRUSADE a NCDR u pacientů s nízkým a vysokým rizikem krvácení
- nepodařilo se stanovit jednoznačnou asociaci mezi výskytem jednonukeotidových polymorfismů genů pro významné destičkové receptory GP Ia (807C>T, rs1126643), GP VI (13254T>C, rs1613662), P2Y₁₂ (34C>T, rs6785930 a H1/H2 haplotyp, rs2046934) a genu kódujícího cyklooxygenázu-1 (-842A>G, rs10306114 a 50C>T, rs3842787). Byl nalezen trend ve vyšším výskytu homozygotní formy haplotypu H2 v genu pro destičkový receptor P2Y₁₂ u pacientů s krvácením a vyšší frekvence výskytu variantní alely v genu pro COX-1 (-842A>G) u pacientů s krvácením podstupujících PCI.

SOUHRN

Periprocedurální krvácení je nejčastější komplikací v souvislosti s invazivními výkony (SKG/PCI) u pacientů s ICHS. Je jednoznačně spojeno s horší prognózou i nezanedbatelně zvýšenými náklady na následnou péči. S rozvojem nových technologií intervenční léčby a s vývojem nových účinnějších antiagregačních a antikoagulačních léků, se snaha o efektivní snížení jejich výskytu dostává do popředí zájmu. V rámci prevence vzniku krvácení je známa řada opatření, kterými je možné riziko krvácení snížit. Tyto opatření jsou neúčinnější, pokud jsou použity u pacientů nejvíce ohrožených rozvojem periprocedurálního krvácení.

Jedním z cílů naší práce bylo identifikovat rizikové faktory spojené s vyšším rizikem periprocedurálních krvácivých komplikací SKG/PCI u neselektované populace pacientů s akutní nebo chronickou formou ICHS. V multivariátní analýze klinických, laboratorních a dat souvisejících s výkonem bylo zjištěno, že s vyšším rizikem krvácení je nezávisle spojeno podání ADP antagonistů v periprocedurálním období, podání LMWH po výkonu, nižší vstupní hodnota hematokritu, přítomnost akutního koronárního syndromu a vyšší tepová frekvence. Lze tedy shrnout, že nejvýznamnějšími faktory spojené s rizikem krvácení po invazivním výkonu v běžné klinické praxi je podaná protidestičková a antikoagulační terapie a klinický stav při přijetí. Pečlivým zvážením podané medikace ve vztahu ke klinickému stavu, významným komorbiditám, kontraindikacím a optimálním dávkováním může být riziko periprocedurálního krvácení sníženo. Významným nálezem bylo, že pacienti s krvácením měli až dvojnásobnou dobu hospitalizace než kontrolní skupina.

V posledních letech je snaha o vytvoření jednoduchého algoritmu, který by pomohl v klinické praxi snadno identifikovat pacienty ohrožené rizikem krvácení, a kteří mají největší zisk ze zavedení známých preventivních opatření. Reciproční aplikací rizikového algoritmu vycházejícího z registru CRUSADE a NCDR na obě skupiny pacientů jsme se pokusili ověřit jejich prediktivní hodnotu pro riziko krvácení u neselektované populace pacientů s akutní i chronickou formou ICHS. U obou algoritmů jsme zjistili jejich dobrou prediktivní hodnotu k identifikaci

pacientů s nízkým a s vysokým rizikem krvácení, přičemž silnější vazba byla prokázána pro stratifikaci vycházející z registru NCDR.

Stěžejní částí naší práce byla snaha najít vazbu mezi některými jednonukleotidovými polymorfismy klíčových destičkových regulačních proteinů a rizikem krvácení. Ve vztahu ke genetické variabilitě a krvácení jsou přesvědčivé důkazy pouze o vyšším riziku krvácení při užívání clopidogrelu a přítomnosti GOF alely CYP2C19*17. Výsledky prací o jiných genetických polymorfismech v souvislosti s krvácením vykazují značnou heterogenitu a často nalézáme protichůdné výsledky. Na základě dostupných dat a významu v primární hemostáze jsme analyzovali výskyt jednonukleotidových polymorfismů pro GPIa (807C/T), GPVI (13254C/T), COX1 (-842A/G), COX-1 (50C/T), P2Y12 (H1/H2 haplotyp) a P2Y12 (32C/T). Ani v jednom polymorfismu se nepodařilo, k našemu zklamání, prokázat signifikantní vztah k riziku krvácení. V selektivní analýze zahrnující pouze homozygotní formy, u nichž se předpokládá významnější fenotypový projev, byl vyšší výskyt haplotypu H2/H2 genu pro receptor P2Y12. Variantní alela pro polymorfismus COX-1 (-842A/G) se častěji vyskytovala u pacientů s krvácením podstupujících PCI. Vzhledem k nízké prevalenci těchto polymorfismů v populaci nedosahovala data statistické významnosti a k ověření bude třeba provedení dalších studií.

I přesto, že se v naší práci nepovedlo najít genetické jednonukleotidové polymorfismy, které by jednoznačně vedly k vyššímu riziku krvácivých komplikací, podařilo se identifikovat některé klinické a laboratorní faktory, které jsou s vyšším rizikem krvácení spojené. Také se nám podařilo ověřit, že pomocí dostupných algoritmů k rizikové stratifikaci lze identifikovat pacienty nejvíce ohrožené krvácením v běžné klinické praxi. Jejich využití s následnou aplikací optimální strategie léčby a postupů, s nimiž lze krvácení předcházet, se tak v současné době jeví v prevenci vzniku krvácivých komplikací jako stěžejní.

SUMMARY

Periprocedural bleeding is the most common complication related to invasive procedures in patients with ischemic heart disease (selective coronary angiography/percutaneous coronary intervention). It is definitely associated with a worse prognosis and increased considerable costs of hospital care. With the development of new technology of interventional treatment and more efficient new antiplatelet and anticoagulant drugs, the efforts to reduce their occurrence are gaining interest. A series of preventive measures are known in order to avoid bleeding. These measures are most effective when used in patients at the highest risk of developing periprocedural bleeding.

One of the purposes of our study was to identify risk factors associated with a higher risk of periprocedural bleeding complications (CAG/ PCI) in unselected population of patients with acute or chronic forms of ischemic heart disease. In multivariate analysis, clinical, laboratory and data related to the procedure were evaluated. The higher bleeding risk is independently associated with ADP antagonists therapy in periprocedural period, administration of LMWH after the procedure, lower baseline hematocrit value, presence of acute coronary syndrome and increased heart rate. It can be summarized that the most important factors associated with the high risk of bleeding after invasive procedure in routine clinical practice are antiplatelet and anticoagulant therapy administration and clinical state at admission. Therefore, the bleeding risk may be reduced by considering optimal medication therapy and dosing in relation to the clinical condition, significant co-morbidities and contraindications. Another important finding was that patients with bleeding had up to twice longer period of hospital stay than patients in the control group.

In recent years, there is an effort to create simple algorithm that would help to identify patients at high risk of bleeding in clinical practice, who has the greatest profit from the known preventive measures. With reciprocal application of the risk algorithms from the CRUSADE a NCDR registry we verified their predictive value in unselected population of patients with acute and chronic forms of coronary artery disease. In both algorithms, we found their good predictive

value to identify patients with low and high risk of bleeding, while stronger correlation was found for stratification based on NCDR registry criteria.

The fundamental part of our work was to find association between single nucleotide polymorphism of key regulatory platelet proteins and the bleeding risk. In relation to genetic variability and bleeding, there is a convincing evidence of increased risk of bleeding and presence of GOF allele CYP2C19*17 in patients treated with clopidogrel. The results of other studies examining presence of genetic single polymorphisms related to bleeding exhibit considerable heterogeneity and often found conflicting results. Based on the available data and the importance in the primary hemostasis, we analyzed the occurrence of single nucleotide polymorphisms for GPIa (807C/T), GPVI (13254C/T), COX1 (-842A/G), COX-1 (50C/T), P2Y12 (H1/H2 haplotype) and P2Y12 (32C/T). To our disappointment, we did not find significant relationship of the presence of those single nucleotide polymorphisms to the risk of periprocedural bleeding. The selective analysis including only homozygous forms, which are assumed to have stronger phenotype presentation, found higher incidence of haplotype H2/H2 in receptor P2Y12 gene. Variant allele polymorphisms of COX-1 (-842A/G) were more frequent in patients with bleeding undergoing PCI. Due to the low prevalence of these polymorphisms in the population the findings did not reach statistical significance and verification will need further studies.

Even though our work failed to find genetic single nucleotide polymorphisms related to higher risk of periprocedural bleeding complications, we managed to identify some clinical and laboratory factors that are associated with higher risk of bleeding. We also verified that using the available risk stratification algorithms may identify patients at the highest risk of bleeding in routine clinical practice. Their use with subsequent application of optimal treatment strategies and preventive measures thus currently appears as crucial in the prevention of bleeding complications.

LITERATURA

ABDERRAZEK, F. et al. The GPIIIa P1A polymorphism and the platelet hyperactivity in Tunisian patients with stable coronary artery disease treated with aspirin. *Thrombosis Research*, 2010, **125**(6), e265-268.

ABRAHAM, N. S. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*, 2010, **122**(24), 2619-2633.

ABU-ASSI, E. et al. Evaluating the Performance of the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) bleeding score in a contemporary Spanish cohort of patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation*, 2010, **121**(22), 2419-2426.

ALEXANDER, J. H. et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 2011, **365**(8), 699-708.

ALEXANDER, K. P. et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*, 2005, **294**(24), 3108-3116.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2002, **324**(7329), 71-86.

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. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, **51**(21), 2028-2033.

ARAI, M. et al. Platelets with 10% of the normal amount of glycoprotein VI have an impaired response to collagen that results in a mild bleeding tendency. *British Journal of Haematology*, 1995, **89**(1), 124-130.

ARIZA-SOLÉ, A. et al. Is it possible to separate ischemic and bleeding risk in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes? *International Journal of Cardiology*, 2014, **171**(3), 448-450.

BAIGENT, C. et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 1998, **316**(7141), 1337-1343.

BATCHELOR, W. B. et al. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. National Cardiovascular Network Collaboration. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000, **36**(3), 723-730.

BATTY, P. a SMITH, J. G. Haemostasis. *Surgery (Oxford)*, 2010, **28**(11), 530-535.

BAUER, T. et al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2011, **343**, d4588.

BECKER, R. C. et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *European Heart Journal*, 2011, **32**(23), 2933-2944.

BECKERATH, N. von et al. Glycoprotein Ia gene C807T polymorphism and risk for major adverse cardiac events within the first 30 days after coronary artery stenting. *Blood*, 2000, **95**(11), 3297-3301.

BERTRAND, O. F. et al. Incidence, predictors, and clinical impact of bleeding after transradial coronary stenting and maximal antiplatelet therapy. *American Heart Journal*, 2009, **157**(1), 164-169.

BEST, D. et al. GPVI levels in platelets: relationship to platelet function at high shear. *Blood*, 2003, **102**(8), 2811-8.

BHATT, D. L. et al. The relationship between CYP2C19 polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in stable outpatients: the CHARISMA genetics study. *European Heart Journal*, 2012, **33**(17), 2143-2150.

BODEN, W. E. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England Journal of Medicine*, 2007, **356**(15), 1503-1516.

BUCHLER, J. R. et al. A randomized trial of 5 versus 7 French guiding catheters for transfemoral percutaneous coronary stent implantation. *Journal of Interventional Cardiology*, 2008, **21**(1), 50-55.

CAMERON, J. et al. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors. *Human Molecular Genetics*, 2006, **15**(9), 1551-1558.

CAMM, A. J. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*, 2012, **33**(21), 2719-2747.

CANTOR, W. J. et al. Bleeding complications in patients with acute coronary syndrome undergoing early invasive management can be reduced with radial access, smaller sheath sizes, and timely sheath removal. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 2007, **69**(1), 73-83.

CASSAR, A. et al. Chronic Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, 2009, **84**(12), 1130-1146.

CHEW, D. P. et al. Bivalirudin versus heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibition among patients with renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention (a subanalysis of the REPLACE-2 trial). *The American Journal of Cardiology*, 2005, **95**(5), 581-585.

CHHATRIWALLA, A. K. et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2013, **309**(10), 1022-1029.

CÍFKOVÁ, R. Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění. *Postgraduální medicína*, 2006. Mimořádná příloha.

CÍFKOVÁ, R., ŠIMON, J. a ČEŠKA, R. Prevence aterosklerózy. In: *Klinická kardiologie*, Hradec Králové: Nucleus KH, 2012, s. 19-78

CLAPPERS, N. et al. The C50T polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene and the risk of thrombotic events during low-dose therapy with acetyl salicylic acid. *Thrombosis and Haemostasis*, 2008, **100**(1), 70-75.

CROFT, S. A. et al. Novel Platelet Membrane Glycoprotein VI Dimorphism Is a Risk Factor for Myocardial Infarction. *Circulation*, 2001, **104**(13), 1459-1463.

DALY, A. K. a KING, B. P. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics*, 2003, **13**(5), 247-252.

DAUERMAN, H. L. et al. Bleeding avoidance strategies. Consensus and controversy. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, **58**(1), 1-10.

DAUERMAN, H. L. Deconstructing the language of bleeding. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, **63**(18), 1876-1878.

DE LUCA, G., NAVARESE, E. a MARINO, P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *European Heart Journal*, 2009, **30**(22), 2705-2713.

DEEUGENIO, D. et al. Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy*, 2007, **27**(5), 691-696.

DEWILDE, W. J. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013, **381**(9872), 1107-1115.

DOBIES, D. R., BARBER, K. R. a COHOON, A. L. Validity of a PCI Bleeding Risk Score in patient subsets stratified for body mass index. *Open Heart*, 2015, **2**(1), e000088.

DORSAM, R. T. a KUNAPULI, S. P. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *The Journal of Clinical Investigation*, 2004, **113**(3), 340-345.

DOYLE, B. J. et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 2008, **1**(2), 202-209.

DOYLE, B. J. et al. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, **53**(22), 2019-2027.

DROPINSKI, J. et al. Anti-thrombotic action of clopidogrel and P1(A1/A2) polymorphism of beta3 integrin in patients with coronary artery disease not being treated with aspirin. *Thrombosis and Haemostasis*, 2005, **94**(6), 1300-1305.

EIKELBOOM, J. W. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2006, **114**(8), 774-782.

EPSTEIN, A. J. et al. Coronary revascularization trends in the united states, 2001-2008. *JAMA*, 2011, **305**(17), 1769-1776.

EPSTEIN, R. S. et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *Journal of the American College of Cardiology*, 2010, **55**(25), 2804-2812.

EZUMI, Y., UCHIYAMA, T. a TAKAYAMA, H. Molecular Cloning, Genomic Structure, Chromosomal Localization, and Alternative Splice Forms of the Platelet Collagen Receptor Glycoprotein VI. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, **277**(1), 27-36.

FAN, L. et al. Frequency, risk factors, prognosis, and genetic polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease. *Gerontology*, 2013, **59**(2), 122-131.

FERGUSON, J. J. et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004, **292**(1), 45-54.

FONTANA, P. et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation*, 2003, **108**(8), 989-995.

FOX, K. A. et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*, 2007, **297**(17), 1892-1900.

FOX, K. A. et al. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *European Heart Journal*, 2009, **31**(6), 667-675.

FRERE, C. et al. The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009, **7**(8), 1409-1411.

GOODMAN, T., FERRO, A. a SHARMA, P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2008, **66**(2), 222-232.

GREMMEL, T. et al. Differential impact of cytochrome 2C9 allelic variants on clopidogrel-mediated platelet inhibition determined by five different platelet function tests. *International Journal of Cardiology*, 2013, **166**(1), 126-131.

GURM, H. S. et al. Comparative safety of vascular closure devices and manual closure among patients having percutaneous coronary intervention. *Annals of Internal Medicine*, 2013, **159**(10), 660-666.

GUSTO. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *The New England Journal of Medicine*, 1993, **329**(10), 673-682.

HAMM, C. W. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients

presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2011, **32**(23), 2999-3054.

HANSEN, M. L. et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Archives of Internal Medicine*, 2010, **170**(16), 1433-1441.

HARMSZE, A. M. et al. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2012, **22**(3), 169-175.

HÉBERT, P. C. et al. Physiologic aspects of anemia. *Critical Care Clinics*, 2004, **20**(2), 187-212.

HOCHHOLZER, W. et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2005, **111**(20), 2560-2564.

HOCHHOLZER, W. et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel--Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation*, 2011, **123**(23), 2681-2689.

HOFFMAN, M. a MONROE, D. M. 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*, 2001, **85**(6), 958-965.

HOLMES, D. R., Jr. et al. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation*, 2010, **122**(5), 537-557.

HULOT, J. S. et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010, **56**(2), 134-143.

JANG, J. S. et al. Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of

different ethnic groups treated with clopidogrel. *The American Journal of Cardiology*, 2012, **110**(4), 502-508.

JIN, B. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism is associated with poor clinical outcomes in coronary artery disease patients treated with clopidogrel. *Molecular Biology Report*, 2011, **38**(3), 1697-1702.

JINATONGTHAI, P. et al. Use of the CRUSADE Bleeding Risk Score in the Prediction of Major Bleeding for Patients with Acute Coronary Syndrome Receiving Enoxaparin in Thailand. *Heart, Lung and Circulation*, 2014, **23**(11), 1051-1058.

JOLLY, S. S. et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*, 2011, **377**(9775), 1409-1420.

JOYAL, D. et al. Meta-analysis of ten trials on the effectiveness of the radial versus the femoral approach in primary percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*, 2012, **109**(6), 813-818.

KALA, P. et al. Doporučené postupy pro revaskularizace myokardu. *Cor et Vasa*, 2011, **53**(1), 3-24.

KALA, P. a VOJÁČEK, J. Katetrizační (intervenční) léčba ischemické choroby srdeční. In: *Klinická kardiologie*. Hradec Králové: Nucleus HK, 2012, s. 177-178.

KALA, P., ŽELÍZKO, M. a VOJÁČEK, J. PS intervenční kardiologie ČKS a národní registr kardiovaskulárních intervencí (NRKI). *Intervenční a akutní kardiologie*, 2007, **6**(4), 152-153.

KESSLER, T. et al. Shared genetic aetiology of coronary artery disease and atherosclerotic stroke - 2015. *Current Atherosclerosis Reports*, 2015, **17**(4), 498.

KHURRAM, Z. et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *The Journal of Invasive Cardiology*, 2006, **18**(4), 162-164.

KIKKERT, W. J. et al. The prognostic value of bleeding academic research consortium (BARC)-defined bleeding complications in ST-segment elevation

myocardial infarction: a comparison with the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), and ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) bleeding classifications. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, **63**(18), 1866-1875.

KIM, K.-A. et al. Effect of P2Y1 and P2Y12 genetic polymorphisms on the ADP-induced platelet aggregation in a Korean population. *Thrombosis Research*, 2013, **132**(2), 221-226.

KIM, L. K. et al. Rate of percutaneous coronary intervention for the management of acute coronary syndromes and stable coronary artery disease in the United States (2007 to 2011). *The American Journal of Cardiology*, 2014, **114**(7), 1003-1010.

KINNAIRD, T. D. et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *The American Journal of Cardiology*, 2003, **92**(8), 930-935.

KOHLI, P. et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation*, 2013, **127**(6), 673-680.

KRISTENSEN, S. D. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *European Heart Journal*, 2014, **35**(29), 1957-70.

KVASNIČKA, J. et al. Polymorfismy krevních destiček a možnosti monitorace účinku protideštičkové léčby. *Intervenční a akutní kardiologie*, 2008, **7**(6), 215-218.

KWOK, C. S. et al. Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2015, **8**(4).

LAUER, M. A. et al. Practice patterns and outcomes of percutaneous coronary interventions in the United States: 1995 to 1997. *The American Journal of Cardiology*, 2002, **89**(8), 924-929.

LAUT, K. G. et al. Persistent geographical disparities in the use of primary percutaneous coronary intervention in 120 European regions: exploring the variation. *EuroIntervention*, 2013, **9**(4), 469-476.

LEWANDOWSKI, K. et al. The prevalence of C807T mutation of glycoprotein Ia gene among young male survivors of myocardial infarction: a relation with coronary angiography results. *Kardiologia Polska*, 2005, **63**(2), 107-113; discussion114.

LI, Y. et al. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012, **10**(2), 199-206.

LINDHOLM, D. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *European Heart Journal*, 2014, **35**(31), 2083-2093.

LIP, G. Y. et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*, 2010, **31**(11), 1311-1318.

LORDKIPANIDZE, M. et al. Genetic determinants of response to aspirin: appraisal of 4 candidate genes. *Thrombosis Research*, 2011, **128**(1), 47-53.

MACFARLANE, R. G. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature*, 1964, **202**(4931), 498-499.

MANNUCCI, P. M. a FRANCHINI, M. Mechanism of hemostasis defects and management of bleeding in patients with acute coronary syndromes. *European Journal of Internal Medicine*, 2010, **21**(4), 254-259.

MANOUKIAN, S. V. et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, **49**(12), 1362-1368.

MANOUKIAN, S. V., VOELTZ, M. D. a J. EIKELBOOM, J. Bleeding complications in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: predictors, prognostic significance, and paradigms for reducing risk. *Clinical Cardiology*, 2007, **30**(10 Suppl 2), ii24-34.

MAREE, A. O. et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, **3**(10), 2340-2345.

MCMICHAEL, M. New models of hemostasis. *Topic in Companion Animal Medicine*, 2012, **27**(2), 40-45.

MEADOWS, T. A. a BHATT, D. L. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circulation Research*, 2007, **100**(9), 1261-1275.

MEGA, J. L. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*, 2010, **304**(16), 1821-1830.

MEGA, J. L. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 2012, **366**(1), 9-19.

MEHRAN, R. et al. The Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial: study design and rationale. *American Heart Journal*, 2008, **156**(1), 44-56.

MEHRAN, R. et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010, **55**(23), 2556-2566.

MEHRAN, R. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 2011, **123**(23), 2736-2747.

MEHTA, S. K. et al. Bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the development of a clinical risk algorithm from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2009, **2**(3), 222-229.

MEHTA, S. R. a YUSUF, S. 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. *European Heart Journal*, 2000, **21**(24), 2033-2041.

MEHTA, S. R. et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, **50**(18), 1742-1751.

MEHTA, S. R. et al. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. *Circulation*, 2008, **118**(20), 2038-2046.

MOLITERNO, D. J. Patient-specific dosing of Iib/IIIa antagonists during acute coronary syndromes: rationale and design of the PARAGON B study. The PARAGON B International Steering Committee. *American Heart Journal*, 2000, **139**(4), 563-566.

MONTALESCOT, G., HULOT, J.-S. a COLLET, J.-P. (2009). Stent thrombosis: who's guilty? *European Heart Journal*, 2009, **30**, 2685-2688.

MONTALESCOT, G. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2013, **34**(38), 2949-3003.

MORAWSKI, W. et al. Prediction of the excessive perioperative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting: role of aspirin and platelet

glycoprotein IIIa polymorphism. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2005, **130**(3), 791-796.

MOROI, M. et al. A patient with platelets deficient in glycoprotein VI that lack both collagen-induced aggregation and adhesion. *The Journal of Clinical Investigation*, 1989, **84**(5), 1440-1445.

MOSCHOVITIS, A., COOK, S. a MEIER, B. Percutaneous coronary interventions in Europe in 2006. *EuroIntervention*, 2010, **6**(2), 189-194.

MOSCUCCI, M. et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal*, 2003, **24**(20), 1815-1823.

MOŘOVSKÁ, Z. et al. Platelet gene polymorphisms and risk of bleeding in patients undergoing elective coronary angiography: a genetic substudy of the PRAGUE-8 trial. *Atherosclerosis*, 2010b, **212**(2), 548-552.

MOŘOVSKÁ, Z. et al. Platelet glycoprotein GP VI 13254C allele is an independent risk factor of premature myocardial infarction. *Thrombosis Research*, 2010a, **125**(2), e61-64.

MUEHLSCHLEGEL, J. D. a BODY, S. C. Impact of genetic variation on perioperative bleeding. *American Journal of Hematology*, 2008, **83**(9), 732-737.

MURPHY, S. A. et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *European Heart Journal*, 2008, **29**(20), 2473-2479.

NABEL, E. G. a BRAUNWALD, E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 2012, **366**(1), 54-63.

NATHAN, S. a RAO, S. V. Radial versus femoral access for percutaneous coronary intervention: implications for vascular complications and bleeding. *Current Cardiology Reports*, 2012, **14**(4), 502-509.

NDREPEPA, G. et al. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2012, **125**(11), 1424-1431.

NDREPEPA, G. et al. Prognostic Value of Access and Non-Access Sites Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2013, **6**(4), 354-361.

NED, R. M. Genetic testing for CYP450 polymorphisms to predict response to clopidogrel: current evidence and test availability. Application: pharmacogenomics. *PLoS Currents*, 2010, **2**.

NELSON, M. A. et al. Elderly Patients with Major Bleeding or Need for Transfusion Complicating Percutaneous Coronary Intervention Have an Increased Risk of 30-Day and 1-Year Mortality. *Circulation*, 2007, **114**(18 Supplement), II_687.

NIKOLSKY, E. et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *European Heart Journal*, 2007, **28**(16), 1936-1945.

OESTREICH, J. et al. Effect of genetic variation in P2Y12 on TRAP-stimulated platelet response in healthy subjects. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2014, **38**(3), 372-379.

PANATTONI, L. et al. The cost effectiveness of genetic testing for CYP2C19 variants to guide thienopyridine treatment in patients with acute coronary syndromes: a New Zealand evaluation. *Pharmacoeconomics*, 2012, **30**(11), 1067-1084.

PARAGON. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation*, 1998, **97**(24), 2386-2395.

PARE, G. et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *The New England Journal of Medicine*, 2010, **363**(18), 1704-1714.

PATEL, M. R. et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012a, **59**(22), 1995-2027.

PATEL, M. R. et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization Focused Update A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012b, **59**(9), 857-881.

POPMA, J. J., KUNTZ, R. E. a BAIM, D. S. A Decade of Improvement in the Clinical Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation*, 2002, **106**(13), 1592-1594.

POUL, H. Nová protidestičková léčiva – Prasugrel, Tikagrelor, Kangrelor. *Praktické lékařství*, 2014, **10**(5), 161-164.

PURSUIT. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *The New England Journal of Medicine*, 1998, **339**(7), 436-443.

RAO, A. K. 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 1988, **11**(1), 1-11.

RAO, S. V. et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*, 2004, **292**(13), 1555-1562.

RAO, S. V. et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, **47**(4), 809-816.

RAO, S. V. et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 2008, **1**(4), 379-386.

RAO, S. V. Strategies to reduce bleeding among patients with ischemic heart disease treated with antiplatelet therapies. *The American Journal of Cardiology*, 2009a, **104**(5 Suppl), 60C-63C.

RAO, S. V. et al. Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in acute coronary syndromes: a proposal from the academic bleeding consensus (ABC) multidisciplinary working group. *American Heart Journal*, 2009b, **158**(6), 881-886, e881.

RAO, S. V. et al. An updated bleeding model to predict the risk of post-procedure bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a report using an expanded bleeding definition from the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 2013, **6**(9), 897-904.

RENNE, T. et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *The Journal of Experimental Medicine*, 2005, **202**(2), 271-281.

RUBBOLI, A. et al. Periprocedural Management and In-Hospital Outcome of Patients with Indication for Oral Anticoagulation Undergoing Coronary Artery Stenting. *Journal of Interventional Cardiology*, 2009, **22**(4), 390-397.

RUIZ-NODAR, J. M. et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, **51**(8), 818-825.

RYO, R. et al. Deficiency of P62, a putative collagen receptor, in platelets from a patient with defective collagen-induced platelet aggregation. *American Journal of Hematology*, 1992, **39**(1), 25-31.

SCHULZ-SCHUPKE, S. et al. Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, **312**(19), 1981-1987.

SCHWER, C., LAMANA, S. a DASANU, C. A. Hematology consult: high-sensitivity warfarin genotype. *Connecticut Medicine*, 2013, **77**(10), 581-585.

SEGEV, A. et al. Predictors and 1-year outcome of major bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries. *American Heart Journal*, 2005, **150**(4), 690-694.

SEREBRUANY, V. L. et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *The American Journal of Cardiology*, 2005, **95**(10), 1218-1222.

SEREBRUANY, V. L. a ATAR, D. Assessment of bleeding events in clinical trials--proposal of a new classification. *The American Journal of Cardiology*, 2007, **99**(2), 288-290.

SHISHEHBOR, M. H. et al. Impact of blood transfusion on short- and long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 2009, **2**(1), 46-53.

SIBBING, D. et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*, 2010, **121**(4), 512-518.

SILVAIN, J. et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2012, **344**, e553.

SIONOVÁ M. et al. Porovnání průměrné doby hospitalizace u pacientů podstupujících elektivně selektivní koronarografii ± PCI komplikovanou výskytemkrvácivé komplikace a u pacientů bez této komplikace. In: *XXII. výroční*

sjezd České kardiologické společnosti. Brno: Česká kardiologická společnost, 2014, **541**.

SOFI, F. et al. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *The Pharmacogenomics Journal*, 2011, **11**(3), 199-206.

SPERTUS, J. A. et al. Precision medicine to improve use of bleeding avoidance strategies and reduce bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: prospective cohort study before and after implementation of personalized bleeding risks. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2015, **350**, h1302.

STEFANINI, G. G. a HOLMES, D. R. Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. *New England Journal of Medicine*, 2013, **368**(3), 254-265.

STEG, P. G. et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2011a, **32**(15), 1854-1864.

STEG, P. G. et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *European Heart Journal*, 2011b, **32**(20), 2541-2554.

STEG, P. G. et al. "ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2012, **33**(20), 2569-2619.

STEIN, E. A. et al. Efficacy and safety of evolocumab (AMG 145), a fully human monoclonal antibody to PCSK9, in hyperlipidaemic patients on various background lipid therapies: pooled analysis of 1359 patients in four phase 2 trials. *European Heart Journal*, 2014, **35**(33), 2249-2259.

STEINHUBL, S. R., KASTRATI, A. a BERGER, P. B. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the

apparent safety of antithrombotic drugs. *American Heart Journal*, 2007, **154**(1), 3-11.

STEPTOE, A. a KIVIMAKI, M. Stress and cardiovascular disease. *Nature Reviews. Cardiology*, 2012, **9**(6), 360-370.

STILES, M. K., DABBOUS, O. H. a FOX, K. A. Bleeding events with antithrombotic therapy in patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction; insights from a large clinical practice registry (GRACE). *Heart, Lung & Circulation*, 2008, **17**(1), 5-8.

STONE, G. W. et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *American Heart Journal*, 2004, **148**(5), 764-775.

STONE, G. W. et al. Reduction in cardiac mortality with bivalirudin in patients with and without major bleeding: The HORIZONS-AMI trial (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction). *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, **63**(1), 15-20.

SUBHERWAL, S. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*, 2009, **119**(14), 1873-1882.

TAVRIS, D. R. et al. Bleeding and vascular complications at the femoral access site following percutaneous coronary intervention (PCI): an evaluation of hemostasis strategies. *The Journal of Invasive Cardiology*, 2012, **24**(7), 328-334.

TSANTES, A. E. et al. Lack of association between the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 2007, **118**(2), 189-196.

TURI, Z. Optimal femoral access prevents complications. *Cardiac Interventions Today*, 2008, **January/February**, 35-38.

TURNER, S. J. et al. Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes. *American Heart Journal*, 2008, **155**(5), 806-816.

ULEHLOVÁ, J. et al. Genetic polymorphisms of platelet receptors in patients with acute myocardial infarction and resistance to antiplatelet therapy. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 2014, **18**(9), 599-604.

ULRICH, C. M. et al. Cyclooxygenase 1 (COX1) polymorphisms in African-American and Caucasian populations. *Human Mutation*, 2002, **20**(5), 409-410.

VAVALLE, J. P. et al. Hospital length of stay in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *The American Journal of Medicine*, 2012, **125**(11), 1085-1094.

VERHEUGT, F. W. et al. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 2011, **4**(2), 191-197.

VOJÁČEK, J. Doporučení pro provádění koronarografického vyšetření. *Cor et Vasa*, 1998, **40**(5), K 171-K 174.

VOJÁČEK, J. F. Hemokoagulace - nové pohledy na starou kaskádu. *Vnitřní lékařství*, 2015, **61**(5), 475-479.

VOORA, D. et al. Polymorphisms associated with in vitro aspirin resistance are not associated with clinical outcomes in patients with coronary artery disease who report regular aspirin use. *American Heart Journal*, 2011, **162**(1), 166-172.e161.

WALLACE, M. C., RANKIN, J. a FORBES, G. M. Acute gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2012, **6**(2), 211-221.

WALLENTIN, L. et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*, 2010, **376**(9749), 1320-1328.

WANG, L., MCLEOD, H. L. a WEINSHILBOUM, R. M. Genomics and drug response. *The New England Journal of Medicine*, 2011, **364**(12), 1144-1153.

WANG, W. E. et al. A transition of P2Y antagonists for acute coronary syndrome: benefits, risks and costs. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2014, **37**(2),102-6.

WEINTRAUB, W. S. et al. Trends in outcome and costs of coronary intervention in the 1990s. *The American Journal of Cardiology*, 2001, 88(5), 497-503.

WEISS, G. and GOODNOUHG, L. T. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*, 2010, 352(10), 1011-1023.

WHITE, H. D. et al. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, **51**(18), 1734-1741.

WIDIMSKÝ, P. et al. *Catheterization and Interventional Cardiology in Adult Patients*. New York: Oxford Univerity Press, 2010.

WIDIMSKÝ, P. et al. Predictors of bleeding in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel. *Heart*, 2015, **101**(15), 1219-1224.

WINDECKER, S. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*, 2014, **35**(37), 2541-2619.

WIVIOTT, S. D. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*, 2007, **357**(20), 2001-2015.

YASMINA, A. et al. Pharmacogenomics of oral antiplatelet drugs. *Pharmacogenomics*, 2014, **15**(4), 509-528.

ZABALZA, M. et al. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart*, 2012, **98**(2), 100-108.

ZENG, Y. et al. 807C/T polymorphism of platelet glycoprotein Ia gene is associated with cerebral hemorrhage in a Chinese population. *The International Journal of Neuroscience*, 2015, **1**, 1-16.

ZHANG, J. H. et al. Effect of platelet receptor gene polymorphisms on outcomes in ST-elevation myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention. *Platelets*, 2015, **22**, 1-5.

ZIEGLER, S. et al. Association of a Functional Polymorphism in the Clopidogrel Target Receptor Gene, P2Y₁₂, and the Risk for Ischemic Cerebrovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease. *Stroke. A Journal of Cerebral Circulation*, 2005, **36**(7), 1394-1399.

ZOTZ, R. B. et al. Association of polymorphisms of platelet membrane integrins α IIb β 3 (HPA-1b/PIA2) and α 2 β 1 (α 2807TT) with premature myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, **3**(7), 1522-1529.

ŽELÍZKO, M. et al. *Přehled vybraných kardiovaskulárních intervencí v ČR 2005*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním registrem kardiovaskulárních intervencí, 2009a.

ŽELÍZKO, M. et al. *Přehled vybraných kardiovaskulárních intervencí v ČR 2006*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním registrem kardiovaskulárních intervencí, 2009b.

ŽELÍZKO, M. et al. *Přehled vybraných kardiovaskulárních intervencí v ČR 2007*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním registrem kardiovaskulárních intervencí, 2009c.

ŽELÍZKO, M. et al. *Přehled vybraných kardiovaskulárních intervencí v ČR 2008*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním registrem kardiovaskulárních intervencí, 2011a.

ŽELÍZKO, M. et al. *Přehled vybraných kardiovaskulárních intervencí v ČR 2009*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním registrem kardiovaskulárních intervencí, 2011b.

ŽELÍZKO, M. et al. *Přehled vybraných kardiovaskulárních intervencí v ČR 2010*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním registrem kardiovaskulárních intervencí, 2012.

ŽELÍZKO, M. et al. *Přehled vybraných kardiovaskulárních intervencí v ČR 2011*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním registrem kardiovaskulárních intervencí, 2013.

ŽELÍZKO, M. et al. *Přehled vybraných kardiovaskulárních intervencí v ČR 2012*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním registrem kardiovaskulárních intervencí, 2014.

SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA

Publikace s IF

SIONOVÁ, M., BLASKO, P., JIROUS, S., VINDIS, D., ROKYTA, R., POSCH, L., MOŽOVSKÁ, Z. Number of severe bleeding complications according to classification used: is unified classification of bleeding complications really necessary? *Cardiology Journal*, 2015, ISSN 1898-018x. **IF 1,062**

DOKTOROVÁ, M. a MOŽOVSKÁ, Z. Clinical review: Bleeding - a notable complication of treatment in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, classification, impact on prognosis, and management. *Critical Care*, 2013, **17**(5), 239. ISSN 1364-8535. **IF 4,72**

MOŽOVSKÁ, Z., VÍCHOVÁ, T., DOKTOROVÁ, M., LABOŠ, M., MALÝ, M., WIDIMSKÝ, P. Serum Dickkopf-1 signaling and calcium deposition in aortic valve are significantly related to the presence of concomitant coronary atherosclerosis in patients with symptomatic calcified aortic stenosis. *Journal of Translational Medicine*, 2015, **13**, 63. ISSN 1479-5876. **IF 3,93**

MOŽOVSKÁ, Z., ONDRÁKOVÁ, M., DOKTOROVÁ, M., WIDIMSKÝ, P. Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction is Independently Associated with High On-Clopidogrel Platelet Reactivity. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2014, **14**(4) 313-318. ISSN 1175-3277. **IF 2,069**

Prezentace na kongresech, sympoziích:

2015, London, European Society of Cardiology Congress 2015

- **Number of severe bleeding complications according to classification used: is unified classification of bleeding complications really necessary?**

M. Sionová, Z. Mořovská

2014, Brno, XXII. výroční sjezd České kardiologické společnosti

- **Porovnání průměrné doby hospitalizace u pacientů podstupující elektivně selektivní koronarografii ± PCI komplikovanou výskytem krvácivé komplikace a u pacientů bez této komplikace**

M. Doktorová, R. Petr, D. Bílková, P. Toušek, Z. Mořovská, poster

2013, Brno, XXI. výroční sjezd České kardiologické společnosti

- **Srovnání výskytu významného periprocedurálního krvácení z celkového počtu krvácivých komplikací při použití různých klasifikací, které jsou využívány k hodnocení krvácivých komplikací ve velkých randomizovaných studiích,**

M. Doktorová, Z. Mořovská, V. Kočka, P. Toušek, L. Lisa, P. Widimský, poster

2012, Brno, XX. výroční sjezd České kardiologické společnosti

- **Vasospastická angina pectoris provázená maligními arytmiemi řešená perkutánní koronární intervencí: kazuistika,**

M. Doktorová, J. Knot, Z. Mořovská, poster

- **Periprocedural bleeding is a strong independent predictor of long-term prognosis after elective percutaneous coronary intervention. Long-term follow-up analysis of the prospective, multicenter, randomized Prague-8 trial,**

Z. Mořovská, R. Miklík, D. Bílková, H. Skalická, R. Petr, M. Doktorová, M. Malý, P. Kala, S. Šimek, P. Widimský, ústní sdělení

2011, Paris, ESC Congress

- **Periprocedural bleeding is a strong independent predictor of long-term prognosis after elective percutaneous coronary intervention,**

Z. Mořovská, R. Miklík, D. Bílková, H. Skalická, R. Petr, M. Doktorová, M. Malý, P. Kala, S. Šimek, P. Widimský, prezentace

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 Úmrtí podle příčin v Evropě v roce 2000, CMP cévní mozková příhoda, ICHS ischemická choroba srdeční, KVO kardiovaskulární onemocnění (Cífková 2006)

Obr. 2 Vývoj invazivní kardiologie v ČR 1995 – 2006 (Kala, Želízko et al. 2007)

Obr. 3 Vývoj počtu koronarografií v Evropě mezi lety 1992 – 2006 (Moschovitis, Cook et al. 2010)

Obr. 4 Vývoj počtu provedených PCI v Evropě mezi lety 1992 – 2006 (Moschovitis, Cook et al. 2010)

Obr. 5 Počet primárních PCI na 1.000.000 obyvatel v 37 zemích. Modré sloupce ukazují data z roku 2007. Červené sloupce ukazují data z let 2010/2011. (Kristensen et al. 2014)

Obr. 6 Počet PCI v ČR mezi lety 2005 – 2012

Obr. 7 PCI podle věkových skupin a pohlaví v roce 2005 (Želízko et al. 2009a)

Obr. 8 PCI podle věkových skupin a pohlaví v roce 2012 (Želízko et al. 2014)

Obr. 9 Třicetidenní mortalita pacientů po PCI (Želízko et al. 2014)

Obr. 10 Roční mortalita pacientů po PCI (Želízko et al. 2014)

Obr. 11 Primární hemostáza a místa působení protidestičkových léků (Meadows a Bhatt 2007)

Obr. 12 Schéma buněčného modelu hemostázy (Batty a Smith 2010)

Obr. 13 Schéma působení různých mechanismů na mortalitu pacientů s krvácivou komplikací

Obr. 14 Schéma léčebného postupu u pacientů s krvácením po SKG/PCI

Obr. 15 Křivka rizika krvácení dle CRUSADE risk score (Subherwal et al. 2009)

Obr. 16 Hospitalizace v šestiměsíčním sledování po iniciaci podávání warfarinu ve skupině, kde bylo před nasazením warfarinu provedeno genetické testování (IG, intervention group) v porovnání s historickou kontrolou (HC, historical control) (Epstein et al. 2010)

Obr. 17 Krvácení podle lokalizace

Obr. 18 Krvácení podle hemodynamického vlivu a nutné terapie

Obr. 19 Procentuální zastoupení pacientů dle rizika krvácení stratifikovaných dle algoritmu registru CRUSADE

Obr. 20 Procentuální zastoupení pacientů dle rizika krvácení stratifikovaných dle algoritmu registru NCDR

Obr. 21 Počet subjektů zařazených do celogenomových asociačních studií (GWAS) a úměrný nárůst identifikovaných SNP ve vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním (Kessler et al. 2015).

SEZNAM TABULEK

Tab. 1 Přehled současných ADP antagonistů

Tab. 2 Koagulační faktory

Tab. 3 Klasifikace krvácivých komplikací vybraných klinických studií, část 1

Tab. 4 Klasifikace krvácivých komplikací vybraných klinických studií, část 2

Tab. 5 Standardní sběr dat o krvácivých komplikacích dle ABC pracovní skupiny

Tab. 6 BARC klasifikace krvácivých komplikací

Tab. 7 Algoritmus určení rizika krvácení dle Nikolsky et al.

Tab. 8 CRUSADE algoritmus stratifikace rizika krvácení

Tab. 9 Rizikové skóre dle National Cardiovascular Data Registry (NCDR)

Tab. 10 Základní charakteristiky celého souboru

Tab. 11 Základní charakteristiky souboru krvácení a kontrolní skupiny

Tab. 12 Vstupní data pacientů

Tab. 13 Vstupní laboratorní data

Tab. 14 Data související s výkonem

Tab. 15 Periprocedurální medikace

Tab. 16. Krvácení podle klasifikací

Tab. 17 Aplikace stratifikačního algoritmu registru CRUSADE na skupinu s krvácením a na kontrolní skupinu

Tab. 18 Aplikace stratifikačního algoritmu registru NCDRE na skupinu s krvácením a na kontrolní skupinu

Tab. 19 Prevalence genetických polymorfismů ve sledované populaci

Tab. 20 Odds ratio výskytu genetického polymorfismu ve vztahu k riziku krvácení

Tab. 21 Vztah homozygotní formy polymorfismů k riziku krvácení

Tab. 22 Asociace pohlaví a genetického polymorfismu

Tab. 23 Vztah genetických polymorfismů a rizika krvácení u pacientů podstupujících PCI

Tab. 24 Odds ratio pro riziko krvácení u pacientů podstupujících SKG

Příloha č. 1 Informovaný souhlas

**Informovaný souhlas pacienta s účastí ve vědeckém projektu
Význam genetického testování v prevenci rizika krvácivých
komplikací invazivních procedur**

Vážená paní, Vážený pane,

dovolujeme si Vás informovat o této vědecké studii a přizvat Vás ke spolupráci. Účast v této studii není spojena se změnou standardní léčby, nevede tedy ke zvýšení jakéhokoliv zdravotního rizika. Jedná se o vědecký projekt Univerzity Karlovy, který bude realizován pomocí vědeckých grantů. Projekt byl schválen nezávislou Etickou komisí.

Cílem této studie je minimalizovat riziko komplikací po výkonu, který podstupujete - koronární angiografie s nebo bez následné perkutánní koronární intervence. Informace o vyšetření Vám poskytl Váš ošetřující lékař. V této studii budeme zkoumat, zda existuje vrozená predispozice pro riziko krvácivých komplikací této procedury.

V rámci studie Vám 1x odebereme vzorek krve na molekulárně-genetické vyšetření. Analýza bude sloužit pouze k vědeckým účelům, které se týkají předkládaného projektu. Cílem tohoto vyšetření je zkoumat vztah mezi genetickými varianty krevních destiček a faktorů srážlivosti krve a rizikem krvácivých komplikací. Při odběru krve z žíly může dojít k jejímu poranění s následným vytvořením krevní podlitiny v místě odběru.

Vaše účast v tomto vědeckém projektu je dobrovolná, Vaše rozhodnutí nemá vliv na další vyšetření ani způsob léčby. Účast v projektu pro Vás nepředstavuje finanční náklady. Od účasti v projektu můžete kdykoliv bez následků ustoupit. Při zařazení do studie budou Vaše osobní data uchována s plnou ochranou důvěrnosti dle platných zákonů ČR. Lékař, který Vám dává souhlas podepsat, zodpoví všechny Vaše další dotazy.

.....
Lékař - Jméno Příjmení Lékař - podpis Datum
(hůlkovm písmem)

Prohlašuji, že jsem všem údajům, poučením a souhlasům, které mi byly sděleny a vysvětleny, porozumněl(a). Poučení považuji za dostatečné a souhlasím s účastí v tomto vědeckém projektu a rovněž s provedením molekulárně genetického vyšetření. Byl(a) jsem seznámen(a) s možností kdykoli odstoupit od účasti v uvedeném vědeckém projektu.

.....
Pacient - Jméno Příjmení Pacient - podpis Datum
(hůlkovým písmem)