

# **Analýza rizikových faktorů periprocedurálního krvácení u pacientů podstupujících SKG/PCI se zaměřením na genetické variability významných destičkových proteinů**

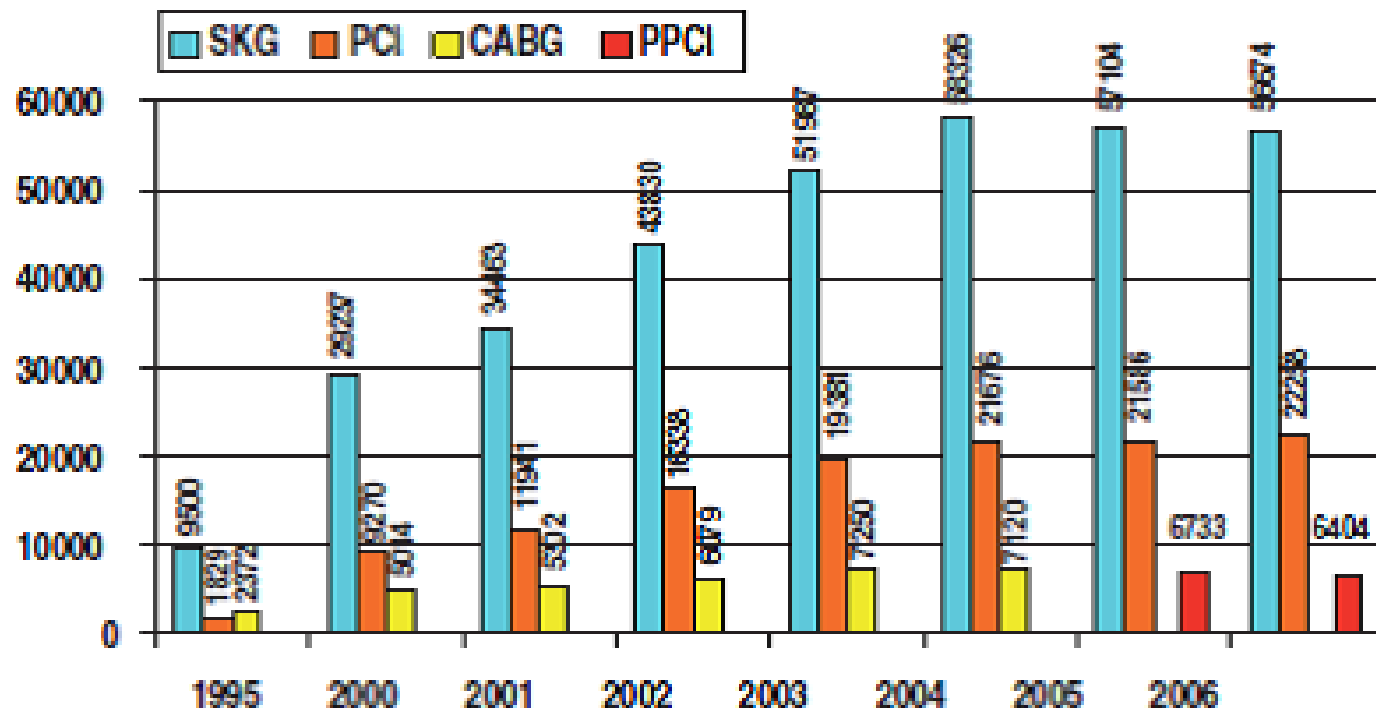
Sionová M.<sup>1</sup>, Blaško P.<sup>2</sup>, Jirouš Š.<sup>3</sup>, Vindiš D.<sup>4</sup>,

Rokyta R.<sup>3</sup>, Mot'ovská Z.<sup>1</sup>

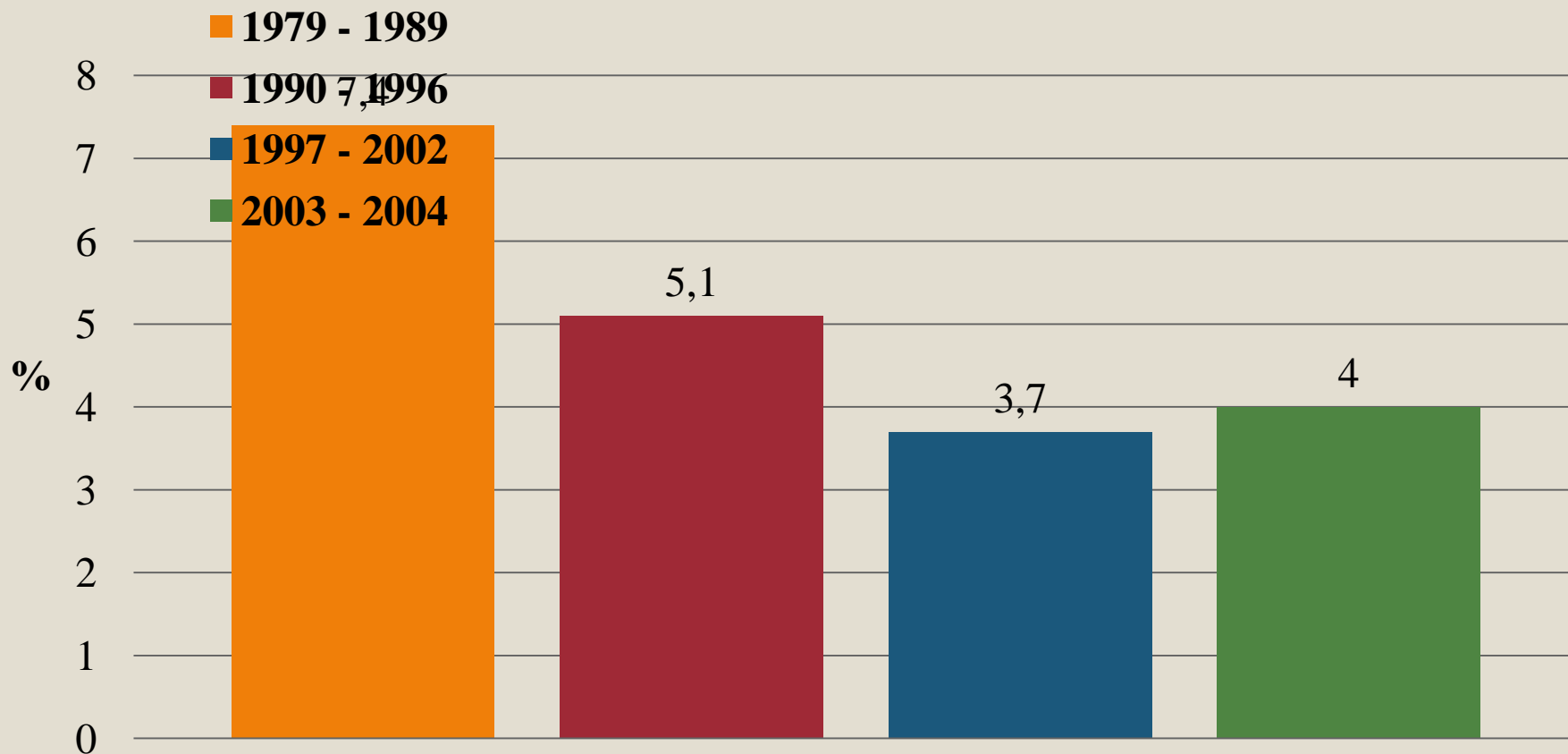
*<sup>1</sup>III. interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, <sup>2</sup>Kardiovaskulární oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, <sup>3</sup>II. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, <sup>4</sup>I. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc*

# Vývoj počtu invazivních výkonů u pacientů s ICHS v ČR v letech 1995 až 2006

10,2 mil obyvatel



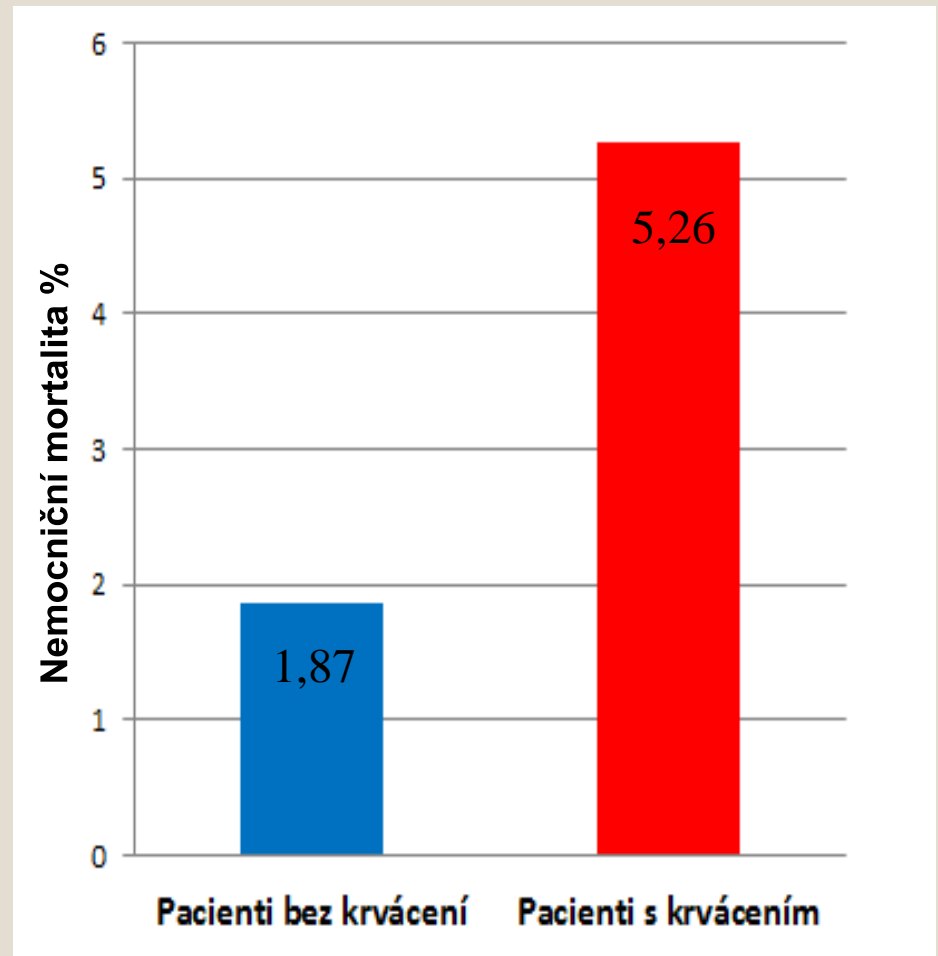
# Pokles v počtu ischemických komplikací



**Velké nežádoucí kardiovaskulární příhody**  
(úmrtí, IM, urgentní CABG, CMP za hospitalizace)

# Krvácivé komplikace SKG/PCI

- Nejčastější komplikace SKG/PCI
- Rozvoj krvácivé komplikace zhoršuje krátkodobou i dlouhodobou prognózu



# Krvácení významně zhoršuje prognózu



## Prevence krvácivých komplikací v popředí zájmu

Doktorova and Motovska *Critical Care* 2013, 17:239  
<http://ccforum.com/content/17/5/239>



### REVIEW

## Clinical review: Bleeding - a notable complication of treatment in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, classification, impact on prognosis, and management

Magdalena Doktorova and Zuzana Motovska\*

### Abstract

This article focuses on the incidence, predictors, classification, impact on prognosis, and management of bleeding associated with the treatment of acute coronary syndrome. The issue of bleeding complications is related to the continual improvement of ischemic heart disease treatment, which involves mainly (a) the widespread use of coronary angiography, (b) developments in percutaneous coronary interventions, and (c) the introduction of new antithrombotics. Bleeding has become an important health and economic problem and has an incidence of 2.0% to 17%. Bleeding significantly influences both

and the continual production of new generations of highly effective antiplatelet drugs, the care of patients with ACS has improved, resulting in reductions in rates of death due to ischemic events as well as periprocedural ischemic complications, ischemic stroke, and heart failure [1,2]. All of these actions lead to an increased risk of bleeding complications in these patients which is significantly associated with worse short-term and long-term prognoses [3]. As a result of these findings, bleeding complications, which have been disregarded for quite some time, have become a highly significant medical and economic problem. If it is expected that more attention will be focused on this issue in the future, this attention should concurrently lead to a special effort of creating

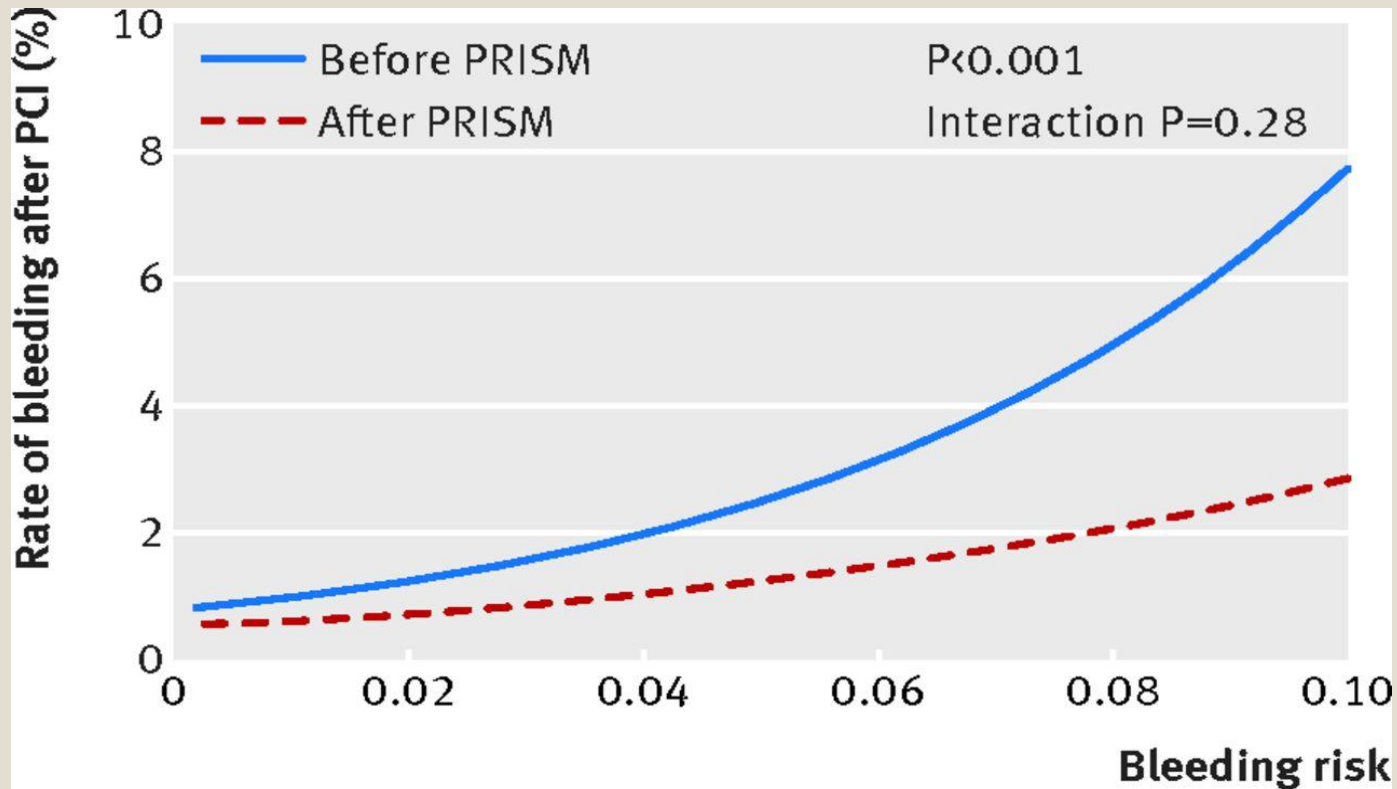
# Preventivní opatření vzniku krvácivých komplikací

- Procedurální opatření (velikost zavaděče, arteriální přístup, optimální punkce tepny, aj.)
- Volba optimální antikoagulační a antiagregační terapie, jejího dávkování a délky podání
- Specifická opatření u selektovaných pacientů (s renálním selháním, s vředovou chorobou žaludku, aj.)

# Stratifikace rizika krvácení před výkonem

- Stratifikační skórovací systémy
  - Nikolsky et al., 2004 – REPLACE -1 a REPLACE- 2
  - Subherwal et al., 2009 – CRUSADE
  - Mehran et al., 2010 – ACUITY a HORIZONS-AMI
  - Rao et al., 2013 – NCDR

# Identifikace pacientů s vysokým rizikem krvácení a cílené zavedení preventivních opatření významně snižuje výskyt krvácivých komplikací

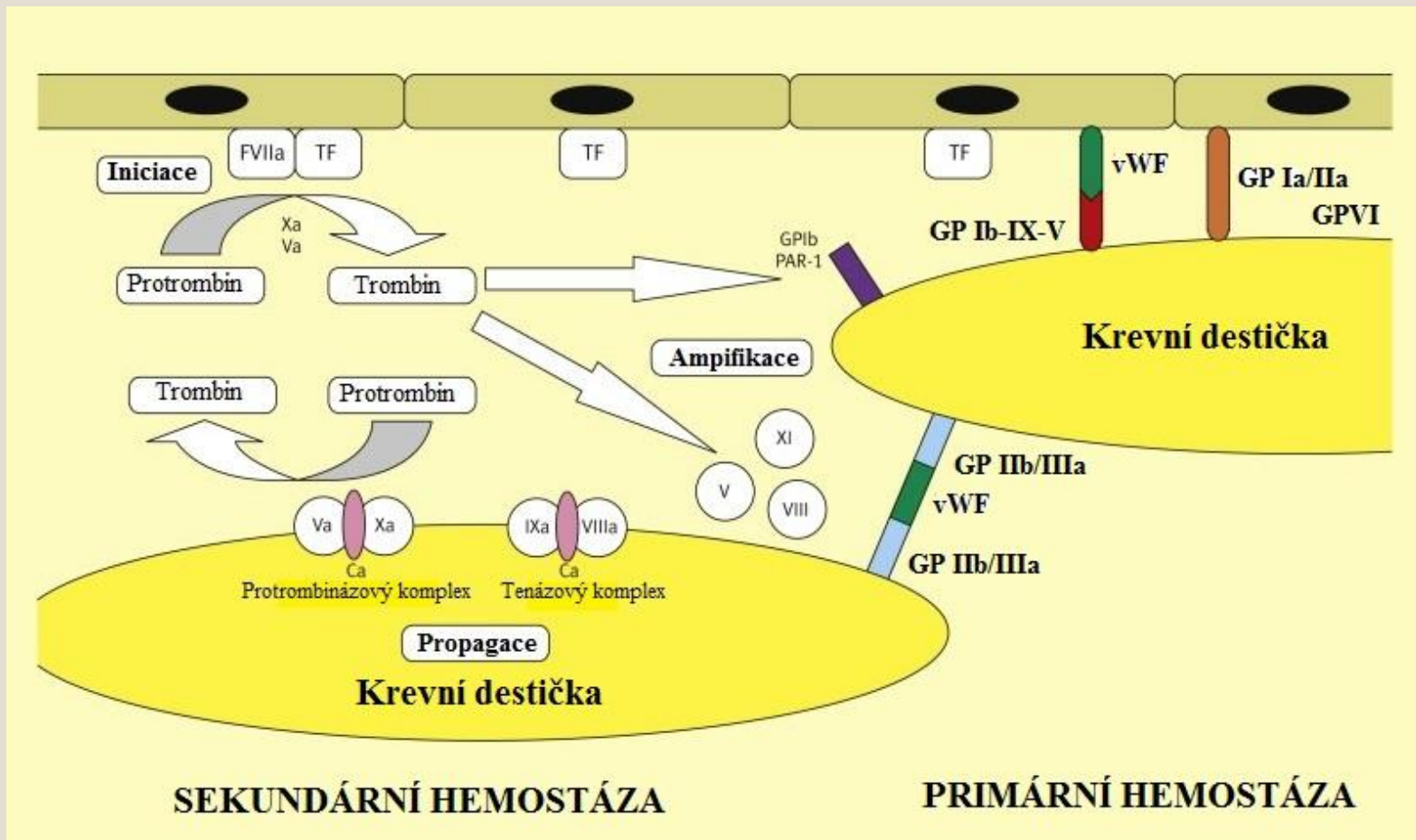




# Hemostáza

- Zásadní role v rozvoji trombózy i krvácení
- Komplexní ochranný mechanismus organismu na němž se podílí buňky a regulační proteiny

# Zásadní role krevních destiček v primární i sekundární hemostáze



# Hypotéza práce

**Určení nezávislých rizikových faktorů krvácení**

(z demografických, klinických, laboratorních, procedurálních a genetických charakteristik)



**IDENTIFIKACI rizikových pacientů**



**INDIVIDUALIZACE léčby a PREVENTIVNÍ opatření**



**VÝSKYTU KRVÁCENÍ**

# Cíl práce

- Stanovit **nezávislé rizikové faktory** periprocedurálního krvácení (klinické, laboratorní a procedurální) u neselektovaných pacientů z reálné klinické praxe
- Analyzovat vztah **přítomnost genetických variabilit klíčových destičkových proteinů** k riziku krvácení
- Ověřit **validitu algoritmů** (CRUSADE a NCDR) určených pro stratifikaci rizika krvácení

# Metodika – zařazení pacientů

- Multicentrická studie (5 pracovišť v ČR)
- Studie případů a kontrol
- **Pacienti**, kteří podstoupili invazivní proceduru (SKG/PCI) pro akutní či chronickou formu ICHS a u kterých došlo v průběhu 30 dnů po výkonu k rozvoji klinicky manifestní krvácivé komplikace
- **Vstupní kritéria:** vznik krvácení po výkonu a podepsání informovaného souhlasu
- **Kontrolní skupina:** pacienti bez krvácení z genetické subanalýzy randomizované studie PRAGUE-8

# **Metodika – základní data pacientů a laboratorní parametry**

- Demografická data a základní charakteristiky pacientů
- Klinický stav (při přijetí, změny v průběhu hospitalizace)
- Laboratorní parametry
- Data související s výkonem

# Metodika – odběr vzorků a genetická analýza

- Vzorek žilní krve
- Genetická analýza
  - z 200  $\mu$ l periferní krve byla extrahována DNA  $\rightarrow$  PCR
  - GP Ia (807C/T)
  - P2Y12 (H1/H2 haplotyp), P2Y12 (34C/T)
  - GP VI (13254T/C)
  - COX-1 (-842A/G), COX-1 (50C/T)

# Základní charakteristiky celého souboru

(73 pacientů s krvácením a 331 pacientů bez krvácení)

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





# **Výsledky**

# I. Parametry nezávisle spojené se vznikem periprocedurálního krvácení

Parametry, ve kterých se obě skupiny signifikantně lišily → **logistická regresivní analýza**

- podání ADP antagonisty před výkonem (SKG/PCI) ( $p = 0,001$ )
- podání LMWH po výkonu ( $p = 0,002$ )
- nižší vstupní hodnota hematokritu ( $p = 0,007$ )
- indikace výkonu pro akutní koronární syndrom ( $p = 0,015$ )
- vyšší vstupní tepová frekvence ( $p = 0,028$ )

## II. Prevalence genetických variant u sledované populace (krvácení + kontrola)

SNP	HET + HOM (%)
GP Ia (807C/T)	<b>56,7</b>
P2Y12 (H1/H2 haplotyp)	<b>24,3</b>
P2Y12 (34C/T)	<b>56,2</b>
GP VI (13254T/C)	<b>20,3</b>
COX-1 (-842A/G)	<b>9,9</b>
COX-1 (50C/T)	<b>9,6</b>

## II. Vztah výskytu genetických variant k riziku krvácení

SNP	krvácení (n = 73)	kontrola (n = 331)	OR	95% IS
	HET + HOM (%)	HET + HOM (%)		
GP Ia (807C/T)	19,2	25,5	<b>0,69</b>	0,35-1,36
P2Y12 (H1/H2 haplotyp)	50,7	57,8	<b>0,71</b>	0,42-1,22
P2Y12 (34C/T)	17,8	20,9	<b>0,82</b>	0,40-1,64
GP VI (13254T/C)	11,0	9,7	<b>1,15</b>	0,46-2,76
COX-1 (-842A/G)	8,7	9,8	<b>0,88</b>	0,46-2,76
COX-1 (50C/T)	61,6	55,5	<b>1,29</b>	0,75-2,24

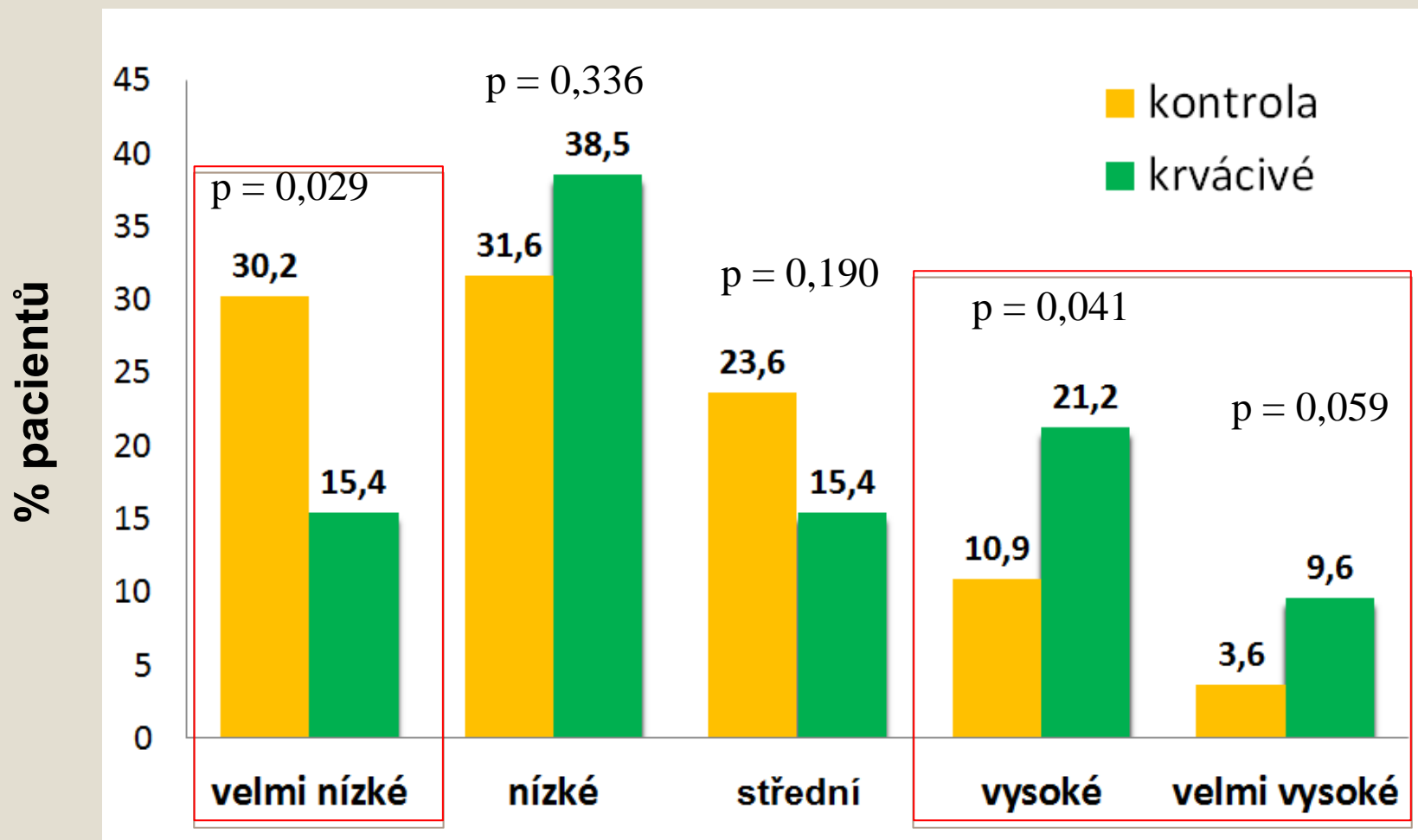
## II. Vztah homozygotní formy polymorfismů k riziku krvácení

SNP	krvácení (n = 73)	kontrola (n = 331)	OR	95% IS
	HOM (%)	HOM (%)		
GP Ia (807C/T)	13,7	12,2	<b>1,15</b>	0,51-2,54
P2Y12 (H1/H2 haplotyp)	4,1	1,5	<b>2,79</b>	0,51-13,77
P2Y12 (34C/T)	6,8	10,9	<b>0,60</b>	0,20-1,67
GP VI (13254T/C)	1,4	1,5	<b>0,91</b>	ND
COX-1 (-842A/G)	žádný nález homozygotů			
COX-1 (50C/T)	žádný nález homozygotů			

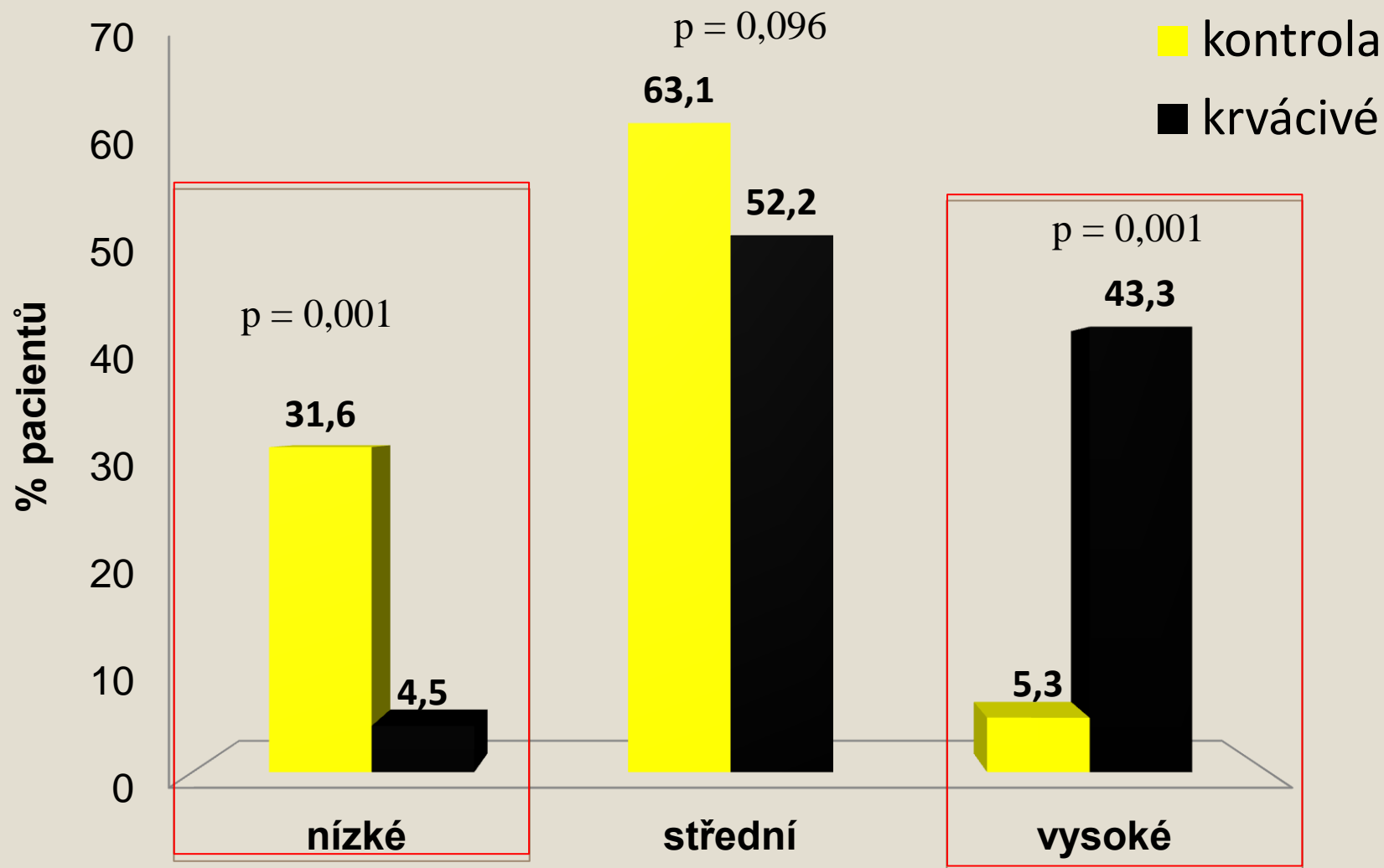
## II. Vztah genetických variant a rizika krvácení u pacientů podstupujících intervenci (PCI)

SNP	krvácení (n = 73) HET + HOM (%)	kontrola (n = 331) HET + HOM (%)	OR	95% IS
GP Ia (807C/T)	66,7	56,2	<b>1,56</b>	0,71 - 3,47
P2Y12 (H1/H2 haplotyp)	18,8	24,7	<b>0,70</b>	0,27 - 1,81
P2Y12 (34C/T)	47,9	57,3	<b>0,69</b>	0,32 - 1,47
GP VI (13254T/C)	20,8	21,3	<b>0,97</b>	0,37 - 2,48
COX-1 (-842A/G)	12,5	5,6	<b>2,40</b>	0,60 - 9,75
COX-1 (50C/T)	8,9	5,7	<b>1,62</b>	0,34 - 7,46

### III. Stratifikace rizika krvácení dle algoritmu CRUSADE



### III. Stratifikace rizika krvácení dle algoritmu NCDR





# Závěry

- **Identifikovali jsme nezávislé rizikové faktory** periprocedurálního krvácení (*1. ADP antagonista před výkonem, 2. LMWH po výkonu, 3. nižší hodnota hematokritu před výkonem, 4. indikace k výkonu – AKS, 5. vyšší tepová frekvence před výkonem*)
- **Nenašli jsme významnou asociaci** mezi rizikem krvácení a výskytem sledovaných genetických variant klíčových destičkových proteinů
- **Prokázali jsme dobrou prediktivní hodnotu** stratifikace rizika krvácení dle algoritmů CRUSADE a NCDR pro pacienty s **nízkým a vysokým rizikem krvácení**

# Inspirace pro další výzkum

---

- u pacientů s krvácením byl nalezen **trend vyššího výskytu:**
  - H2 haplotypu genu pro P2Y<sub>12</sub> v homozygotní formě
  - polymorfismu COX-1 (-842A/G) ve skupině pacientů podstupujících PCI



**Děkuji Vám za pozornost.**