

Krvácivé komplikace perkutánní koronární intervence

Martin Novák

I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny v Brně

Perkutánní koronární intervence je jedním z pilířů léčby ischemické choroby srdeční. S invazivním charakterem výkonu a použitím antitrombotické medikace souvisí riziko krvácení, které vede k nárůstu následných ischemických komplikací a zvýšení krátkodobé i dlouhodobé mortality. Optimalizace farmakoterapie a použití radiálního přístupu vede ke snížení krvácení a spolu s restriktivním přístupem k podání krevních transfuzí vedou ke zlepšení osudu pacientů.

Klíčová slova: koronární intervence, krvácivá komplikace, krevní trasfuze, radiální přístup.

Bleeding complications of percutaneous coronary interventions

Percutaneous coronary intervention is crucial to the treatment of coronary artery disease. Invasive nature of procedure in conjunction with the use of antithrombotics means the risk of bleeding that is associated with worse ischemic outcomes and increased short-time as well as long-time mortality. Optimization of pharmacotherapy and use of radial artery access reduce bleeding rates and together with restrictive use of blood transfusions improve patient outcomes.

Key words: coronary intervention, bleeding complication, blood transfusion, radial artery access.

Interv Akut Kardiol 2011; 10(5–6): 226–230

Krvácivé komplikace perkutánní koronární intervence

Perkutánní koronární angioplastika (PCI) je zavedenou metodou léčby ischemické choroby srdeční (ICHS), která zásadním způsobem zlepšuje symptomy u stabilních pacientů a navíc i prognózu u akutních nemocných. Během posledních let sledujeme trend zlepšování výsledku intervencí a poklesu MACE (major cardiac events) díky pokračujícímu vývoji instrumentária a související farmakoterapii. S invazivním charakterem výkonu a použitím antitrombotické medikace je vždy spojeno určité riziko periprocedurálního krvácení, které bez ohledu na klinickou závažnost znamená vždy zhoršení klinické prognózy takto léčeného pacienta.

Incidence

Incidenci závažného periprocedurálního krvácení při PCI lze jen odhadovat, problémem jsou různé definice krvácení a rozdílná antitrombotika, která byla v daných studiích hodnocena. Incidence závažného krvácení ve studiích a registrech kolísá kolem 3–6 %.

Rozdělení krvácení dle lokalizace

Krvácení v místě cévního přístupu – komplikace zejména femorálního přístupu PCI s incidencí 1–2 % (1–5). Rizikovými faktory jsou zejména věk, ženské pohlaví (rozdíl nelze vysvětlit jen menším диаметром femorální tepny), renální insuficience, velikost instrumentária, použití IIb/IIIa inhibitorů glykoproteinových receptorů des-

tiček (GPI), použití balonové kontrapulzace, doba do vytažení sheathu u femorálního přístupu.

Retroperitoneální krvácení – s incidencí kolem 0,7 % (6) může vzniknout zejména při kanylaci femorální tepny nad tříselným vazem, nebo v případě současné punkce i zadní stěny femorální tepny během kanylace. Řídká pojivová tkáň retroperitonea může pojmout velké množství krve s pozdní manifestací již závažné hypovolémie. Diagnózu potvrdí CT vyšetření, léčba je symptomatická s důrazem na úpravu hypovolémie, při pokračujícím krvácení lze zdroj krvácení uzavřít implantací stentgraftu, méně často je indikována chirurgická revize se suturou tepny.

Gastrointestinální krvácení – nejčastější krvácivá komplikace mimo místo cévního přístupu s incidencí 0,7 až 2,4 % pacientů po PCI (7–10). Mezi rizikové faktory patří historie vředové choroby gastroduodena, léčba kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a nesteroidními antiflogistiky,

infekce *Helicobacter pylori*, renální insuficience, kouření, kardiogenní šok nebo použití vazokonstriktorů s poruchou prokrvení žaludeční sliznice. Protektivní podávání inhibitorů protonové pumpy (vzhledem k potenciální interakci s clopidogrelem nejlépe pantoprazolu) je indikováno zejména u rizikových pacientů.

Intraokulární a intrakraniální krvácení – incidence cca 0,06 % (4) – se závažným dopadem na morbiditu a v případě intrakraniálního krvácení i na mortalitu pacientů.

Definice závažného a nezávažného krvácení (major vs. minor bleeding)

Negativní vliv krvácení na prognózu pacientů po koronární intervenci potvrzují výsledky řady randomizovaných studií i registrů, problematická je však nesourodost v použitých definicích závažného a nezávažného krvácení. Získaná

Tabulka 1. TIMI a GUSTO definice krvácení

GUSTO bleeding definice (1997)	
severe or life-threatening	intrakraniální s alterací hemodynamiky
moderate	vyžadující podání transfuze, bez alterace hemodynamiky
mild	ostatní
TIMI bleeding definice (1988)	
major	intrakraniální ↓Hb ≥ 50g/l nebo ↓Htc ≥ 0,15
minor	↓Hb ≥ 30g/l nebo ↓Htc ≥ 0,10 při jasném zdroji krvácení ↓Hb ≥ 40g/l nebo ↓Htc ≥ 0,12 při nejasném zdroji krvácení
minimal	↓Hb < 30g/l nebo ↓Htc < 0,09

Tabulka 2. Různá definice krvácení v PCI randomizovaných studiích

Studie	cílová populace pacientů	antitrombotická medikace	definice krvácení	vliv na mortalitu – multivariantní analýza (OR, 95% CI)
TARGET (2001)	elektivní PCI	abciximab vs. tirofiban	TIMI	
PCI-CURE (2001)	ACS	ASA + UFH/LMWH ± clop	CURE major bleeding: fatální, život ohrožující, intrakraniální, hypotenze, ↓Hb ≥ 50g/l, ≥ 4 transfuzní jednotky. minor bleeding: 2-4 transfuzní jednotky, nutnost vysazení medikace	
STEEPLE (2006)	elektivní PCI	UFH vs. enoxaparin 0,5 mg/kg vs. enoxaparin 0,75 mg/kg	STEEPLE major bleeding: fatální, intrakraniální, intraokulární, retroperitoneální, alterace hemodynamiky, ↓Hb ≥ 30g/l, ≥ 1 transfuzní jednotka	
ACUITY (2006)	ACS	UFH/LMWH + GPI vs. bivalirudin + GPI vs. bivalirudin	ACUITY major bleeding: intrakraniální, intraokulární, retroperitoneální, access-site hematoma vyžadující intervenci nebo nad 5 cm, ↓Hb ≥ 30g/l nebo ↓Hb ≥ 40g/l při nejasném zdroji krvácení, ≥ 1 transfuzní jednotka, reoperace pro krvácení	30denní: OR 7,55 (4,68–12,18)
REPLACE-2 (2007)	elektivní PCI	bivalirudin + event. GPI vs. heparin + GPI	REPLACE-2 major bleeding: intrakraniální, intraokulární, retroperitoneální, ↓Hb ≥ 30g/l nebo ↓Hb ≥ 40g/l při nejasném zdroji krvácení, ≥ 2 transfuzní jednotky	1roční: OR 2,66 (1,44–4,92)
EASY (2008)	ACS	clop + abciximab	REPLACE-2	
HORIZONS-AMI (2008)	STEMI	UHF + GPI vs. bivalirudin ± provisional GPI	ACUITY	
ACS – akutní koronární syndrom; ASA – kyselina acetylosalicylová; clop – clopidogrel; UHF – nefrakcionovaný heparin; LMWH – nízkomolekulární heparin; GPI – inhibitor IIb/IIIa glykoproteinových receptorů destiček				

data jsou pak závislá na konkrétní definici, která byla při hodnocení použita.

Z doby fibrinolytických studií pochází dvě dříve nejčastěji užívané definice krvácení – Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) a Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO) – tabulka 1. Závažné krvácení zde určovala zejména intrakraniální lokalizace nebo výrazný pokles v krevním obraze.

V novějších studiích byly použity vlastní a často rozdílné definice. Mezi závažné krvácení jsou zde zahrnuty i jiné typy krvácení, které jsou rovněž klinicky významné – tabulka 2. Výsledky pak mohou být odlišné podle konkrétní použité definice krvácení.

Pro příklad při analýze výsledků studie REPLACE-2 (1) (bivalirudin ± GPI vs. heparin + GPI u stabilních i akutních pacientů podstupujících PCI) došlo k signifikantnímu snížení major bleeding dle REPLACE-2 definice u pacientů ve větví s bivalirudinem (4,1 % vs. 2,4 %, $p < 0,001$), zatímco při použití TIMI definice nebyl dokumentován signifikantní rozdíl (0,9 % vs 0,6 %, $p = 0,30$).

Tabulka 3. Hodnocení krvácení v PCI registrech

Autor	počet pacientů	definice sledovaného krvácení	vliv na mortalitu OR, (95 % CI)
Kinnard, et al. (2003)	10 974	TIMI, klinicky významné, hematoma nad 4 cm, GIT krvácení, retroperitoneální krvácení	30denní: OR 3,5 (1,9–6,7)
NHLBI Registry (2007)	6 656	access-site hematoma vyžadující transfuzi nebo intervenci	in-hospital: OR 3.59, (1,66–7,77)
Doyle, et al. (2008)	17 901	major femoral bleeding	30denní: OR 9,96 (6,94–14,3)

Retrospektivní data z registrů se více blíží reálné praxi v katetrizační laboratoři, často zahrnují i polymorbidní pacienty, kteří nesplňují vstupní kritéria randomizovaných studií. Problémem je podhodnocení záchyt krvácení při retrospektivním hodnocení – tabulka 3.

Problém s nejednotou definic krvácení napříč studiemi a registry vede v současné době ke snaze sjednotit **klasifikaci krvácení dle BARC** (Bleeding Academic Research Consortium). Tato klasifikace definuje 6 typů krvácení dle závažnosti: typ 1 – nezávažné krvácení bez nutnosti léčby, typ 2 – krvácení s nutností léčby, typ 3a – krvácení s poklesem Hb o 30 g/l a více, typ 3b – pokles Hb o 50 g/l a více nebo srdeční tamponáda nebo krvácení vyžadující podání vazopresorů nebo chirurgickou intervenci, typ 3c – intrakraniální krvácení nebo intraokulární krvácení s postižením visu, typ 4 – krvácení v souvislosti s kardiochirurgickou revaskularizací, typ 5 – fatální krvácení. Použití této definice umožní jednotné srovnání výskytu krvácení napříč klinickými studiemi (37).

Negativní vliv krvácení na prognózu pacientů po PCI

Řada studií prokázala souvislost mezi krvácivými komplikacemi PCI a zhoršenou prognózou pacientů. 30denní mortalita pacientů se závažným krvácením je 4–10x zvýšena, 2–4,5násobné zvýšení mortality přetrvává i po jednom roce od provedené PCI (2, 3, 11, 12). Ke zvýšení mortality dochází i u pacientů s méně závažným krvácením.

Vliv krvácení na mortalitu můžeme u části pacientů vysvětlit vlivem hypovolémie, anémie, hypotenze v souvislosti s větší krevní ztrátou. Krvácení dále často vede k vysazení antitrombotické terapie s rizikem trombózy implantovaného stentu, např. ve studii ACUITY (4) byla incidence stent trombózy téměř 6x vyšší u pacientů s krvácením. Krvácení vede k lokální aktivaci koagulační kaskády, patologická systémová amplifikace této reakce může vést u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním k protrombogennímu stavu i bez přerušení antitrombotické léčby (13). Syntéza erytropoetinu po krevní ztrátě může rovněž vést k protrombogennímu stavu (14, 15). Krvácení vede ke zvýšenému počtu invazivních léčebných výkonů a k substituci krevních derivátů, což dále zvyšuje riziko pacientů.

Významné zvýšení krátkodobé i dlouhodobé mortality u pacientů s krvácením však můžeme vysvětlit i tím, že krvácení častěji postihuje více nemocné pacienty v kritickém stavu nebo s řadou jiných přidružených onemocnění.

Rizika podání krevních transfuzí

Podání EBR (erytrocytů bez buffy coatu resuspendované z plné krve) bylo identifikováno jako nezávislý prediktor nemocniční a 1roční mortality. Podání jedné transfuzní jednotky vede k navýšení 1roční mortality – OR 1,47, 95 %CI: 1,36–1,55, $p < 0,001$ (16).

Tento fakt můžeme vysvětlit řadou mechanismů (17):

- Porušená dodávka kyslíku – i při doplnění hladiny hemoglobinu podáním EBR nedochází k odpovídající úpravě tkáňové oxygenace. Skladované erytrocyty v EBR mají vysokou afinitu ke kyslíku díky nízké hladině kyseliny 2,3difosfoglycerinové (2,3-DPG). Po doplnění takto skladovaných erytrocytů do krevního oběhu pak dochází k extrakci kyslíku z periferních tkání. K úpravě hladiny 2, -3-DPG v erytrocytech in vivo dochází nejdříve v odstupu několika hodin (18). Navíc vlivem skladování dochází v erytrocytech ke snížení elasticity, zvýšení osmotické fragility a agregability.
- Protrombotický efekt – vlivem zvýšeného uvolňování CD40-ligandu z trombocytů příjemce v návaznosti na podání EBR (19). Dalším mechanismem je zvýšená produkce plazminogen activator inhibitoru (PAI) -1 a adenosin difosfátu.
- Proinflatorní efekt – vliv histaminu, cytokinů, mikročástic – fragmentů buněčných membrán, HLA antigenů obsažených v EBR (19).
- Další možné mechanismy – vzácně hemolýza nebo elektrolytová dysbalance po podání EBR.

Vliv antitrombotické léčby na krvácení při PCI

1. Heparin, GPI, LMWH, bivalirudin

Intravenózně podaný **heparin** je tradičně nejpoužívanějším antitrombotikem při koronární intervenci, případně se současným použitím GPI. Dávka heparinu při koronární intervenci zejména u akutních pacientů je v katetrizační laboratoři optimalizována pomocí laboratorní kontroly ACT (activated clotting time) s cílem 250–350 s bez GPI, 200–250 s s použitím GPI (20). Předávkování heparinem (ACT nad 350s) znamená nejen vysoké riziko krvácení, ale současně i ischemických komplikací (21).

Použití **GPI** redukuje výskyt ischemických komplikací při PCI ve srovnání se samotným heparinem zejména u pacientů s akutním koronárním syndromem. Použití GPI je však spojeno s vyšší incidencí krvácení (zejména v místě cévní-

ho přístupu), incidence krvácení výrazně narůstá při předávkování GPI.

Použití nízkomolekulárních heparinů (**LMWH**) může být alternativou k nefrakcionovanému heparinu při PCI. Ve studii STEEPLE (Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI Patients, an International Randomized Evaluation) byl testován i.v. podaný enoxaparin ve dvojnásobném dávkování oproti heparinu při PCI (enoxaparin 0,5 mg/kg vs. enoxaparin 0,75 mg/kg vs. heparin kontrolovaný měřením ACT). Incidence závažného krvácení byla 5,9 % vs. 6,5 % vs. 8,5 %. Ve větvi enoxaparin 0,5 mg/kg však došlo ke třem fatálním krvácením oproti žádnému v ostatních větvích a celkově dvojnásobnému zvýšení mortality, proto byla tato větev předčasně ukončena (22). I přes nižší výskyt krvácení u enoxaparinu oproti heparinu je tak široké rozšíření použití i.v. enoxaparinu při PCI zatím problematické (pacienti s renální nedostatečností, nemožnost okamžité kontroly antiXa aktivity, zvýšená mortalita ve větvi s nízkou dávkou enoxaparinu).

Vliv podané dávky heparinu, LMWH a GPI na incidenci závažného krvácení ve studii s 30 136 pacienty s AKS ukazuje obrázek 1 (23).

Přímý reverzibilní inhibitor trombinu **bivalirudin** byl srovnán s heparinem + GPI v několika velkých multicentrických randomizovaných studiích.

Studie ACUITY (4) se zaměřila na pacienty s AKS se středním a vyšším rizikem, kteří byli randomizováni do jedné ze 3 antikoagulačních strategií: heparin/LMWH + GPI vs. bivalirudin + GPI vs. bivalirudin. Nebyl dokumentován významný rozdíl v ischemických end pointech. Incidence závažného krvácení byla nejnižší ve větvi se samotným bivalirudinem (5,7 vs. 5,3 vs. 3,0 %, $p < 0,001$).

Ve studii REPLACE-2 (1) u pacientů s malým až středním rizikem podstupujících PCI byl porovnán heparin + GPI oproti bivalirudinu s případným použitím GPI. Nebyl dokumentován významný rozdíl v ischemických end pointech mezi oběma skupinami, došlo však k 41 % redukcí relativní četnosti závažného krvácení ve větvi s bivalirudinem (2,4 vs. 4,1 %, $p < 0,001$), a to většinou hematomů v místě cévního přístupu.

Studie ISAR-REACT 3 (24) prokázala snížení četnosti krvácení (3,1 vs. 4,6 %, $p < 0,001$), ale bez ovlivnění mortality nebo MACE ve větvi s bivalirudinem oproti heparinu (bez GPI) u málo rizikových pacientů, kteří po předlčení clopidogrelem podstoupili elektivní PCI. Následná subanalýza výsledků paradoxně prokázala, že ke snížení krvácení došlo jen u málo rizikových pacientů (věk pod 70 let, muži, bez renální insuficience, PCI na jedné věnčité tepně).

Studie HORIZONS-AMI (5) hodnotila použití bivalirudinu oproti heparinu + GPI u pacientů se STEMI podstupujících primární PCI. Ve větvi s bivalirudinem opět došlo k poklesu non-CABG závažného krvácení (4,9 vs. 8,3 %, $p < 0,001$). V této větvi bylo dokumentováno signifikantní navýšení akutních trombóz stentu jen v prvních 24 hodinách (1,3 % vs. 0,3 %, $p < 0,001$). Četnost MACE ve 30 dnech od PCI nebyla ovlivněna (5,4 % vs. 5,5 %).

Na základě výsledku uvedených studií lze shrnout, že použití bivalirudinu místo heparinu + GPI při koronární angioplastice je spojeno s nižším výskytem krvácení při podobné účinnosti (mimo vyšší výskyt trombóz stentu v prvních 24 hodinách u pacientů se STEMI) a je výhodné zejména u pacientů s vysokým rizikem krvácení.

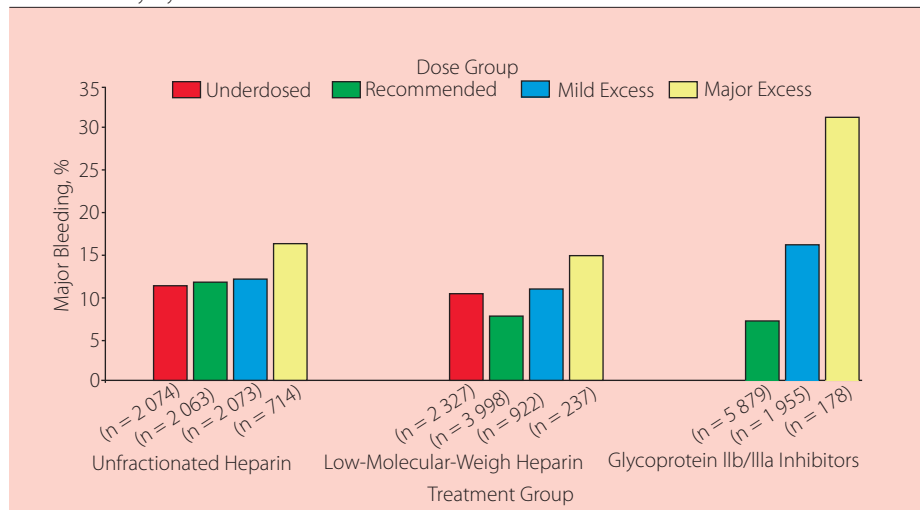
Autoři italské studie CIAO (Coronary Interventions Antiplatelet-Based Only) (25) randomizovali 700 málo rizikových pacientů předléčených duální antiagregací s plánovanou PCI na nekomplikované lézi do dvou skupin – **žádná antikoagulace** oproti heparinu. U žádného pacienta nebyl podán GPI. Krvácení bylo redukováno v první skupině (0 % vs. 1,7 %, $p = 0,048$), stejně jako kombinovaný primární end point (úmrtí, IM, tagret vessel revascularization) – 2,0 % vs. 3,7 %, $p = 0,017$, p pro non-inferioritu $< 0,001$. Na základě uvedených výsledků je plánována větší multicentrická studie CIAO-2.

2. Nové blokátory ADP receptoru P2Y12 trombocytů

Prasugrel byl testován oproti clopidogrelu ve studii TIMI-TRITON 38 (26) u 13 608 pacientů s AKS a plánovanou koronární intervencí. Ve větvi s prasugrelem došlo k signifikantnímu poklesu kombinovaného účinnostního end-pointu (kardiovaskulární úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP) – 9,9 % vs. 12,1 %, $p < 0,001$, významnému poklesu incidence stent trombózy (1,1 % vs. 2,4 %, $p < 0,001$). Současně ale došlo ke zvýšení incidence závažného krvácení (2,4 % vs. 1,1 %, $p = 0,03$), včetně život ohrožujícího krvácení (1,4 % vs. 0,9 %, $p = 0,01$).

Ticagrelor byl srovnán s clopidogrelem u 18 624 pacientů s AKS ve studii PLATO (27). Podobně jako u prasugrelu byl ve větvi s ticagrelem dokumentován oproti clopidogrelu snížený výskyt kombinovaného účinnostního end-pointu (9,8 % vs. 11,7 %, $p < 0,001$) za cenu zvýšení non-CABG závažného krvácení (4,5 % vs. 3,8 %, $p = 0,03$).

I.v. podaný **cangrelor** byl srovnán s clopidogrelem ve studii CHAMPION-PCI u 8 877 pacientů s AKS (28). Nebyl prokázán rozdíl účinnostního

Obrázek 1. Výskyt krvácení v závislosti na dávce antirombotické medikace

end-pointu (7,5 % vs. 7,1 %, $p = 0,59$), u pacientů léčených cangrelorem došlo ke zvýšení závažného krvácení s použitím AQUIITY kritérií (3,6 % vs. 2,9 %, $p = 0,06$).

Při vývoji a klinickém hodnocení nových antitrombotik je stále hledán kompromis mezi optimální efektivitou (potlačením ischemických komplikací) za cenu co nejmenšího krvácení.

Radiální vs. femorální přístup při PCI

V posledních letech sledujeme strmě narůstající frekvenci použití radiálního přístupu při srdeční katetrizaci. Mezi důvody patří zkrácení doby hospitalizace, včetně možnosti provedení výkonu ambulantní formou, a zejména výrazná redukce výskytu lokálních komplikací spojených s místem punkce tepny. Nevýhodou je delší learning-curve, riziko anatomických variací a spazmu radiální tepny s prodloužením délky trvání výkonu a vyjimečně s nutností konverze na femorální přístup. Diskutuje se vyšší radiální zátěž během výkonu (29).

Srovnání radiálního a femorálního přístupu při PCI bylo v minulosti dostupné pouze z nerandomizovaných dat. Metaanalýza 23 randomizovaných studií (celkem 7 030 pacientů) ukázala významnou redukci závažného krvácení (OR 0,27), úmrtí (OR 0,74), kombinovaného ischemického end-pointu úmrtí/IM/ischemická CMP (OR 0,71) u pacientů léčených radiálním přístupem (30).

Tyto údaje jsou však zavádějící, protože více nemocní pacienti s horší prognózou a častějším krvácením jsou při chybějící randomizaci často preferenčně vyšetřováni z femorálního přístupu.

Randomizovaná data srovnání radiálního a femorálního přístupu při PCI u 7 021 pacientů s akutním koronárním syndromem přináší letos publikovaná studie **RIVAL** (Radial versus

femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes). Výsledky neprokázaly rozdíl v četnosti kombinovaného end pointu úmrtí/IM/CMP ani v jednotlivých složkách mezi pacienty léčenými radiálním a femorálním přístupem (3,7 % vs. 4,0 %, $p = 0,50$). Nebyl prokázán rozdíl v incidenci závažného krvácení podle CURRENT/OASIS 7 kritérií (bez zahrnutí velkých hematomů v místě cévního přístupu) – 0,7 % vs. 0,9 %, $p = 0,23$. U pacientů léčených radiálním přístupem došlo k významné redukci závažných komplikací v místě cévního přístupu (1,4 % vs. 3,7 %, $p < 0,001$) a při post-hoc analýze i k poklesu závažného krvácení dle AQUIITY kritérií – se zahrnutím hematomů v místě cévního přístupu (1,9 % vs. 4,5 %, $p < 0,001$). Výsledky intervencí radiálním přístupem oproti femorálnímu byly lepší v centrech s vysokým počtem katetrizací prováděných radiálním přístupem a u pacientů se STEMI (31).

Na základě randomizovaných dat lze shrnout, že radiální přístup je oproti femorálnímu zatížen výrazně menší četností lokálních komplikací, ale bez ovlivnění mortality nebo ischemických komplikací. Diskutována je vyšší radiální zátěž pro katetrizujícího lékaře při použití radiálního přístupu.

Léčba závažného krvácení jako komplikace koronární angioplastiky

■ **Symptomatická léčba** s důrazem na korekci hypovolémie po rychlé identifikaci zdroje krvácení.

■ **Neutralizace antikoagulační léčby** by měla být zvažována u život ohrožujícího krvácení, u pacientů, kde nelze dosáhnout hemostázy, nebo indikovaných k akutní chirurgické

léčbě krvácení. Tento postup je vždy zatížen rizikem vzniku protrombotického stavu s následkem možné trombózy implantovaného stentu a velmi špatnou prognózou (32). Protamin rychle neutralizuje účinek heparinu, v menší míře i LMWH. Bivalirudin nemá specifického antagonistu, jeho poločas účinku je krátký – 25 minut u pacientů s normální clearance kreatininu.

■ **GPI** podaný během koronární angioplastiky zvyšuje riziko krvácení v prvních hodinách po výkonu. Při závažném krvácení je infuze GPI ihned ukončena. Poločas plazmatické koncentrace **abciximabu** je velmi krátký (10 minut), ale vzhledem k jeho vysoké afinitě ke IIb/IIIa GP receptorům destiček je poločas biologického účinku dlouhý – 12 až 24 hodin – a podání trombonáplavů je účinným postupem k obnovení funkčních krevních destiček. Poločas účinku pro GPI s nízkou molekulární hmotností je u pacientů s normální funkcí ledvin je 2,5 hodiny pro **eptifibatid** a 1,8 hodiny pro **tirofiban**. Afinita k IIb/IIIa GP receptorům destiček je nízká, podání trombonáplavů má vzhledem k nevázaným aktivním molekulám těchto GPI menší efekt než u abciximabu. Za 4 hodiny po ukončení infuze nízkomolekulárních GPI klesá inhibice destiček pod 50 % (33).

■ Rovněž přechodné **vysazení anopyrinu nebo clopidogrelu** v následných dnech po krvácení může být zvažováno jen tehdy, pokud riziko krvácení výrazně převyšuje riziko trombózy implantovaného stentu. Současné vysazení obou těchto léků je přijatelné pouze při intrakraniálním krvácení, v ostatních případech je doporučeno vysadit jen jeden z léků a druhý nasadit zpět do 5 dnů od krvácení (34).

■ **Specifická léčba** – endoskopická léčba gastrointestinálního krvácení spolu s podáním inhibitorů protonové pumpy, neurochirurgická evakuace intrakraniálního hematomu, atd.

■ **Podání krevních transfuzí** – vzhledem k nežádoucím účinkům krevních transfuzí je doporučen restriktivní přístup, s ohledem na aktuální klinický stav pacienta. Podání EBR při poklesu hemoglobinu pod stanovenou cut-off hodnotu (např. 80 g/l) není doporučeno, pokud u pacienta nejsou přítomny projevy anemického syndromu po krevní ztrátě, zejména pokračující ischemie myokardu (35). S délkou skladování EBR před podáním narůstá nežádoucí vliv podaných erytrocytů včetně zvý-

šení mortality (36). V budoucnu lze očekávat zlepšení kvality EBR např. rozšířením funkčního testování skladovaných erytrocytů.

Závěr

Závažné krvácení postihuje 3–6 % pacientů léčených koronární angioplastikou. U těchto pacientů dochází ke zvýšení výskytu ischemických komplikací a významnému zvýšení krátkodobé i dlouhodobé mortality. Příčinou špatné prognózy je mimo vliv samotného krvácení následně vzniklý trombogenní stav, rizika spojená s vysazení antitrombotické medikace, negativní vliv podaných krevních derivátů. Častěji navíc krvácejí pacienti, kteří podstupují koronární intervenci v závažnějším klinickém stavu. Prevenci krvácení je uvážlivý výběr antitrombotické léčby s nejvhodnějším poměrem účinnosti a rizika krvácení pro jednotlivého pacienta, dodržování doporučeného dávkování léků a použití radiálního přístupu pro koronární intervenci.

Poděkování:

Podpořeno v rámci European Regional Development Fund – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

- Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1364–1369.
- Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 930–935.
- Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, 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 Cardiovasc Interv* 2008; 1: 202–209.
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2203–2216.
- Stone GW, Witenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2218–2230.
- Omar Farouque HM, et al. Risk factors for the development of retroperitoneal hematoma after percutaneous coronary intervention in the era of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and vascular closure device. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 363–368.
- Abbas AE, Brodie B, Dixon S, et al. Incidence and prognostic impact of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96: 173–176.
- Chin MW, Yong G, Bulsara MK, et al. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2411.
- Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical implications: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1293–1302.
- Gaglia MA Jr, Torguson R, Gonzalez MA, et al. Correlates and consequences of gastrointestinal bleeding complicating percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1069–1074.
- Yatskar L, Selzer F, Feit F, et al. Access site hematoma requiring blood transfusion predicts mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 961–966.
- Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 690–697.
- Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood* 2005; 106: 2605–2612.
- Taylor JE, Henderson IS, Stewart WK, Belch JJ. Erythropoietin and spontaneous platelet aggregation in haemodialysis patients. *Lancet* 1991; 338: 1361–1362.
- Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 538–548.
- Hebert PC, McDonald BJ, Tinmouth A. Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004; 20: 225–235.
- Doyle BJ, et al. Bleeding, Blood Transfusion, and Increased Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 2019–2027.
- Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116: 393–402.
- Twomley KM, Rao SV, Becker RC. Proinflammatory, immunomodulating, and prothrombotic properties of anemia and red blood cell transfusions. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 167–174.
- Van de Werf F, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2008; 29: 2909–2945.
- Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation* 2001; 103: 961–966.
- Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1006–1017.
- Alexander KP, 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.
- Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 359: 688–696.
- Stabile E, Namas W, Salemme L, et al. The CIAO (Coronary Interventions Antiplatelet-based Only) Study: a randomized study comparing standard anticoagulation regimen to absence of anticoagulation for elective percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1293–1298.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
- Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318–2329.
- Brasselet C, et al. Comparison of operator radiation exposure with optimized radiation protection devices during coronary angiograms and ad hoc percutaneous coronary interventions by radial and femoral routes. *Eur Heart J* 2008; 29: 63–70.
- Jolly SS, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009; 157: 132–140.
- Jolly SS, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multi-centre trial. *Lancet* 2011; 377: 1409–1420.
- Urban P, et al. Stent thrombosis and bleeding complications after implantation of sirolimus-eluting coronary stents in an unselected worldwide population. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1445–1454.
- Young JJ, Choo JK, Kereiakes DJ. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Unstable Angina and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: Application of the ACC/AHA Guidelines. *J Invasive Cardiol.* 2003; 15(2).
- Chassot PG, et al. Perioperative antiplatelet therapy: The case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99: 316–328.
- Doyle BJ, et al. Bleeding, Blood Transfusion, and Increased Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. Implications for Contemporary Practice. *JACC*, 2009; 2019–2027.
- Robinson SD, et al. Red Blood Cell Storage Duration and Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am Heart J*, 2010; 159(5): 876–881.
- White HD, et al. Editorial: do we need another bleeding definition? What does the Bleeding Academic Research Consortium definition have to offer?. *Curr Opin Cardiol.* 2011; 26(4): 275–278.

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2011

Článek přijat po přepracování: 2. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 14. 10. 2011

MUDr. Martin Novák

*I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
martin.novak@fnusa.cz*