

Terapia przeciwplateletowa a nagłe stany chirurgiczne. Ostre zapalenie wyrostka robaczkowego w drugiej dobie po zabiegu koronaroplastyki

Antiplatelet therapy and urgent surgical procedures. Acute appendicitis two days after stent implantation – a case report

Janusz Sielski^{1,2}, Paweł Wałek¹, Anna Polewczyk¹, Marianna Janion^{1,2}

¹ Świątokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

² Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego, Kielce

Abstract

Antiplatelet therapy has become a standard primary and secondary prophylaxis regimen in cardiology. Perioperative coronary stent thrombosis is a catastrophic complication that can occur in patients with both bare-metal or drug-eluting stents. The most important reason of this complication is discontinuation of antiplatelet treatment. Non-cardiac surgery increase the risk of stent thrombosis, especially when it is performed early after implantation of stent. Since antiplatelet therapy increases the risk of bleeding but decreases the risk of cardio-vascular events, it is very important to consider whether to stop or to continue this therapy. A case of 60-year-old male patient who underwent abdominal operation 2 days after bare-metal stent implantation is reported. Problems with correct treatment are discussed.

Key words: acute coronary syndrome, non-cardiac surgery, discontinuation of antiplatelet therapy, stent thrombosis, bleeding

Kardiologia Pol 2009; 67: 1385-1388

Wstęp

Stosowanie podwójnej terapii przeciwplateletowej składającej się z kwasu acetylosalicylowego (ASA) i pochodnej tienopirydyny znacząco zmniejszyło odsetek wczesnych powikłań sercowo-naczyniowych po implantacji stentu do naczyń wieńcowych w porównaniu z monoterapią ASA [1]. Wykazano, że leki przeciwplateletowe redukują ryzyko zawału serca, udaru niedokrwienego mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwinną serca, z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST i zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [2–10].

Najpoważniejszym działaniem ubocznym terapii przeciwplateletowej jest krwawienie, które w większości przypadków można opanować, nie przerywając podawania tych leków. Poważniejszym wyzwaniem dla klinicysty jest sytuacja, kiedy musi zdecydować, czy ryzyko powikłań krwotocznych przewyższa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Przedstawiamy przypadek chorego, u którego przeprowadzono nagłą, nieplanowaną operację niekardiochirurgiczną 2 dni po implantacji stentu metalowego (BMS) do naczynia wieńcowego.

Opis przypadku

Chory 60-letni, po zawale mięśnia sercowego ściany przednio-bocznej w 1996 r., po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG) w 1997 r. (Ao-LAD, Ao-Mg, Ao-Dg), angioplastyce (PCI) prawej tętnicy wieńcowej z implantacją stentu metalowego w 2004 r., z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca w klasie II wg NYHA, hipercholesterolemią, w przeszłości palący ok. 20 papierosów na dobę, z refluksem żołądkowo-przełykowym, po wykonanym w 2006 r. zabiegu przezcewkowej elektroresekcji, został przyjęty na oddział w trybie pilnym z powodu nasilających się od ok. tygodnia nietypowych wysiłkowych dolegliwości bólowych o charakterze klucia z prawej strony klatki piersiowej.

Adres do korespondencji:

lek. Paweł Wałek, Świątokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, tel.: +48 41 367 13 01, e-mail: pawel_walek@o2.pl

Praca wpłynęła: 10.03.2009. Zaakceptowana do druku: 31.03.2009.

W próbie wysiłkowej wykonanej wg protokołu Bruce'a (8,7 METS, max HR 103 bpm – 57% maksymalnej przewidywanej HR, max BP 120/70) nie ujawniono typowych elektrokardiograficznych i klinicznych cech niedokrwienia (obniżenie odcinka ST maksymalnie o 0,65 mm w V₆, przyczyną zakończenia próby było silne zmęczenie pacjenta). Z uwagi na niediagnostyczną próbę wysiłkową wykonano test obciążeniowy z dobutaminą, który był echokardiograficznie ujemny, a klinicznie dodatni (ból o charakterze dość silnego ucisku zamostkowego, maksymalna dawka dobutaminy 20 µg/kg/min, reakcja HR słaba, reakcja BP prawidłowa). Chory został zakwalifikowany do badania koronarograficznego, w którym stwierdzono istotną progresję procesu miażdżycowego w porównaniu z badaniem z 2004 r. Poza stwierdzanym wówczas zamkniętym pomostem Ao-LAD, wykazano niedrożność pomostu Ao-Mg i krytyczne zwężenie pomostu Ao-Dg. Poza tym obecne były przyścienne zmiany w gałęzi okalającej i prawej tętnicy wieńcowej, bez istotnego przewężenia w miejscu stentu implantowanego w 2004 r. Pacjenta zakwalifikowano do angioplastyki pomostu Ao-Dg, gdzie implantowano stent metalowy Zeta 4,0 × 13 mm z wynikiem optymalnym.

W 2. dobie po PCI chory zgłosił silny ból brzucha, początkowo w śródbrzuszu środkowym, następnie w okolicy kolca biodrowego prawego górnego przedniego, pojawiła się gorączka 38°C. Rozpoznano ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Podano antybiotyki, chory został przeniesiony na oddział chirurgii ogólnej, gdzie w 3. dobie po zabiegu angioplastyki przeprowadzono operację usunięcia wyrostka robaczkowego. Wynik badania histopatologicznego potwierdził rozpoznanie ropnego zapalenia wyrostka robaczkowego. Pacjent przed przyjęciem na oddział kardiologii przyjmował ASA w dawce 150 mg, a następnie, w związku z implantacją stentu do pomostu aortalno-wieńcowego, dołączono kłopidogrel w dawkach standardowych (ASA 75 mg, kłopidogrel 75 mg). Na czas operacji nie przerwano terapii przeciwplatekcyjnej. Nie zanotowano żadnych powikłań podczas operacji ani w okresie pooperacyjnym. Pacjent w 9. dobie po operacji został wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym. W 10. miesiącu po zabiegu jego stan pozostaje stabilny.

Omówienie

Wobec najnowszych doniesień stosowanie terapii przeciwplatekcyjnej u pacjentów po koronaroplastyce wydaje się nie podlegać dyskusji. Czasami jednak w praktyce klinicznej pojawiają się szczególnie sytuacje, kiedy należy rozważyć, czy zysk w postaci zmniejszenia prawdopodobieństwa zakrzepicy w stencie przewyższa ryzyko powikłań krwotocznych związanych z intensywnym leczeniem przeciwplatekowym.

W prezentowanym przez nas przypadku nie mieliśmy jakichkolwiek wątpliwości co do zasadności kontynuowania podawania leków przeciwplatekowych w okresie oko-

operacyjnym. Prawdopodobieństwo zakrzepicy w stencie oceniliśmy jako duże, a ryzyko powikłań krwotocznych jako małe. Bardzo ważny w naszym postępowaniu był fakt nagłości i pilności operacji, która nie mogła być odroczone.

Zaprzestanie terapii przeciwplatekowej jest jednym z głównych powodów zakrzepicy w stencie [11] – powikłania, które wiąże się z bardzo dużym ryzykiem zawału mięśnia sercowego (50%) i zgonu (20%) [12].

Pierwszym doniesieniem dotyczącym powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym była praca Kałtuży i wsp. [13] opublikowana w 2000 r., w której oceniono retrospektywnie 40 pacjentów poddanych operacjom niekardiologicznym w okresie do 39 dni od implantacji stentu niepokrytego lekiem. Wyniki były zatrważające. Odnotowano 8 (20%) zgonów, 7 zawałów mięśnia sercowego i 11 poważnych powikłań krwotocznych. Wszystkie zgony i zawały mięśnia sercowego, a także 8 poważnych krwotoków wystąpiły w okresie do 14 dni od implantacji stentu.

W odpowiedzi na powyższe doniesienie Vicenzi i wsp. [14] skonstruowali prospektywne, obserwacyjne badanie obejmujące 103 pacjentów, którzy w okresie roku przed operacją niekardiologiczną mieli implantowany stent. Terapia przeciwplatekowa była kontynuowana albo przerywana na maksymalnie 3 dni w okresie okołoperacyjnym, heparynę podawano wszystkim pacjentom. Śmiertelność z powodów kardiologicznych wyniosła 5%, 46 ze 103 pacjentów cierpiało z powodu powikłań okołoperacyjnych. Tylko w 2 przypadkach były to powikłania krwotoczne, a w 44 – kardiologiczne. Wykazano również, że w okresie do 35 dni od implantacji stentu ryzyko powikłań jest dwukrotnie większe.

Jak wynika z powyższych prac, ryzyko sercowo-naczyniowe w okresie okołoperacyjnym u pacjentów z implantowanym niedawno stentem jest istotnie wyższe niż u chorych po koronaroplastyce niewymagających operacji niekardiologicznej. Następnym ważnym wnioskiem jest fakt, że najpoważniejsze w tym okresie są powikłania sercowo-naczyniowe, a powikłania krwotoczne, choć czasami ciężkie, mają mniejsze znaczenie.

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących diagnostyki i leczenia ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST z 2007 r. podkreślono, że nie należy odstawiać leków przeciwplatekowych w okresie do 12 miesięcy od incydentu niedokrwienego. Jedyne wyjątki, jakie podano, to wystąpienie poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia, a także zabiegi chirurgiczne, podczas których nawet niewielkie krwawienie może mieć poważne konsekwencje (operacje mózgu i kręgosłupa) [15].

W opublikowanych w 2008 r. przez *American College of Chest Physicians* wytycznych dotyczących postępowania okołoperacyjnego u pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekowe i przeciwzakrzepowe wymagających naglej operacji podkreślono znaczenie przetaczania prepara-

tów płytek krwi. Nie ma jednak jednoznacznych dowodów na korzyści i bezpieczeństwo takiego postępowania, dlatego autorzy sugerują jego zastosowanie, dopiero gdy wystąpi wzmożone krwawienie lub krwotok zagrażający życiu [16]. Trzeba także wziąć pod uwagę okres półtrwania ($T_{1/2}$) leku przeciwplatekowego, aby uniknąć zablokowania podanych płytek przez działające jeszcze leki. W przypadku ASA $T_{1/2}$ wynosi 2–4 godz., dla kłopidogrelu – 7–8 godz., a dla tiklopidyny aż 24–96 godz. Należy zauważyć, że parametry te zmieniają się w zależności od dawki leku, czasu przyjmowania i wydolności wątroby i nerek. W wytycznych ACCP znalazła się także wzmianka o możliwości stosowania leków przeciwkrwotocznych, tj. kwasu epsilon-aminokapronowego, kwasu traneksamowego czy 1-deamino-8-D-aminowazopresyny, które mogą wzmacniać funkcję prokoagulacyjną płytek krwi u pacjentów w trakcie terapii przeciwplatekowej, u których wystąpiło powikłanie krwotoczne [17].

W badaniu z randomizacją przeprowadzonym na 11 zdrowych ochotnikach, którzy otrzymali ASA (dawka początkowa 325 mg, dawka podtrzymująca 81 mg) i kłopidogrel (dawka początkowa 300 lub 600 mg, dawka podtrzymująca 75 mg), wykazano, że podanie 10 jednostek płytek krwi w przypadku dawki początkowej kłopidogrelu 300 mg albo 12,5 jednostek płytek w przypadku dawki początkowej kłopidogrelu 600 mg pozwala na uzyskanie hemostazy, odpowiedniej do bezpiecznego przeprowadzenia operacji [18].

The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 96) zalecają, aby u pacjenta, który niedawno przeszedł zabieg implantacji stentu do naczynia wieńcowego i wymaga pilnej operacji niekardiochirurgicznej, kontynuować podwójną terapię przeciwplatekową [19]. U chorych, u których ryzyko krwawienia jest zbyt duże i terapia przeciwplatekowa musi zostać wstrzymana, leki te powinny być podane jak najszybciej po ustabilizowaniu hemostazy [19, 20].

Należy także pamiętać o ścisłej współpracy kardiologa, chirurga, anestezjologa i hematologa przy podejmowaniu decyzji co do oceny ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i krwotocznych.

Ryzyko okołoperacyjne należy ocenić pod kątem typu i rozległości operacji, konsekwencji ewentualnego krwawienia, czasu, lokalizacji, rozmiaru i typu implantowanego stentu (BMS lub DES), a także chorób towarzyszących, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy i niewydolności nerek. Zabieg powinien być wykonany w ośrodku z szybkim dostępem do pracowni hemodynamicznej.

Z pewnością ważne jest doniesienie, że podwójna terapia przeciwplatekowa, choć zwiększa ryzyko krwawienia okołoperacyjnego o ok. 50%, to nie zwiększa śmiertelności, z wyjątkiem operacji neurochirurgicznych [21, 22].

W dostępnej literaturze, pomimo wielu lat stosowania leków przeciwplatekowych, zwraca uwagę brak badań opartych na zasadach *evidence based medicine* (EBM), na podstawie których można by podejmować racjonalne

decyzje kliniczne. Większość zaleceń ma stopień wiarygodności C, co oznacza, że jest to uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzą z badań małych, retrospektywnych, bez grup kontrolnych. Jedynym badaniem opartym na zasadach EBM, którym pośrednio będzie można się posłużyć w omawianych sytuacjach, jest trwające badanie STRATAGEM (*Strategy for Managing Antiplatelet Therapy in the Perioperative Period of Non Coronary Surgery*) [23], które ma ocenić ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem ASA w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym. Jest to badanie wieloośrodkowe, z randomizacją, kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, które ma ocenić 1500 pacjentów ze stabilną miażdżycą naczyń wieńcowych, mózgowych i obwodowych, przyjmujących przewlekłe jakiegokolwiek leki przeciwplatekowe (ASA, kłopidogrel, tiklopidynę lub dipiridamol). Dziesięć dni przed planową operacją leczenie przeciwplatekowe zostanie przerwane, a chory będzie randomizowany do grupy przyjmującej 75 mg ASA vs grupy przyjmującej placebo, aż do dnia operacji. Badanie zakłada, że małe dawki ASA będą zabezpieczać pacjentów przed epizodami niedokrwiennymi, bez zwiększania prawdopodobieństwa powikłań krwotocznych. Niestety, badanie to nie dotyczy pacjentów niestabilnych, po CABG, po implantacji stentu w okresie 30 dni, po ostrym zespole wieńcowym, operowanych z powodów okulistycznych (tylna komora), neurologicznych czy z powodów nagłych, a także jeżeli zespół anestezjologiczny lub chirurgiczny stwierdzi, że ryzyko powikłań zatorowych lub krwotocznych jest nie do zaakceptowania. Pomimo tych ograniczeń wydaje się, że wyniki tego badania będzie można pośrednio wykorzystać przy podejmowaniu decyzji klinicznych w podobnych sytuacjach, jak opisana przez autorów.

Podsumowanie

W powyższym opisie przypadku przedstawiliśmy krótki przegląd piśmiennictwa i opinii dotyczących problematyki leczenia przeciwplatekowego w nagłych stanach chirurgicznych. W świetle powyższych doniesień wydaje się, że w większości takich sytuacji terapię przeciwplatekową należy kontynuować, ale decyzję powinien podejmować zespół doświadczonych klinicystów, po dokładnej ocenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i krwotocznych.

Piśmiennictwo

1. ten Berg JM, Plokker HT, Verheugt FW. Antiplatelet and anticoagulant therapy in elective percutaneous coronary intervention. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 129-40.
2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
3. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin

- after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
4. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 5. 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* 2002; 324: 71-86.
 6. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al., for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
 7. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al., for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
 8. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al., for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
 9. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al., for the Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224-32.
 10. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
 11. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
 12. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 1967-71.
 13. Kałuza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1288-94.
 14. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, et al. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery-a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 686-93.
 15. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
 16. Sobel M, Verhaeghe R; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl.): 815S-43.
 17. Levi MM, Vink R, de Jonge E. Management of bleeding disorders by prohemostatic therapy. *Int J Hematol* 2002; 76 (Suppl. 2): 139-44.
 18. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 82-90.
 19. Begg A, Jennings K, Ritchie L, et al. Management of stable angina. A National Clinical Guideline. *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* 2007; 96: 23-4.
 20. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813-8.
 21. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al.; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 22. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99: 316-28.
 23. Clinical Trials.gov. STRATAGEM: strategy for managing antiplatelet therapy in the perioperative period of non coronary surgery. Washington, DC: U.S. National Institutes of Health; 2007. Report No.: NCT00190307.