

# Zastosowanie eptifibatydu jako pomostu w terapii antyagregacyjnej u chorych z ostrą zakrzepicą w stentach wymagających pilnej rewaskularyzacji chirurgicznej – opis dwóch przypadków

Bridging by eptifibatide on patients with acute stent thrombosis, requiring urgent surgical revascularisation – report of 2 cases

Miroslaw Wilczyński<sup>1</sup>, Tomasz Bochenek<sup>2</sup>, Joanna Góral<sup>3</sup>, Krzysztof Knast<sup>1</sup>, Rafik Abu Samra<sup>1</sup>, Krystian Wita<sup>3</sup>, Andrzej Bochenek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddział Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>2</sup> Oddział Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>3</sup> Laboratorium Analityczne, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 7, Górnośląskie Centrum Medyczne, Katowice

## Abstract

Number of patients requiring intensive antiaggregation therapy in diseases of circulatory system is increasing. Simultaneously many patients are referred to CABG. In the article, based on two case reports, we discuss optimal time frame for performing cardiac surgery, methods to analyze platelet inhibition, and we describe technique of bridging by eptifibatide.

**Key words:** eptifibatide, revascularisation, resistance

Kardiol Pol 2009; 67: 1313-1316

## Wstęp

Liczba pacjentów stosujących leki antyagregacyjne w chorobach układu krążenia systematycznie wzrasta. Co więcej, coraz szersza grupa chorych po leczeniu inwazyjnym metodą interwencji przezskórnej (PCI) ze stentowaniem tętnic wieńcowych wymaga skojarzonego leczenia przeciwwakrepegowego.

Klopidogrel, heparyna i kwas acetylosalicylowy (ASA) to już bezdyskusyjny standard leczenia w tej grupie pacjentów. Bezwzględna konieczność utrzymania drożności stentu oraz, co nie mniej ważne, przepływu w mikrokrażeniu wymaga stosowania coraz bardziej skutecznych leków przeciwplateletowych.

Systematycznie zwiększa się też liczba chorych kierowanych na operację pomostowania tętnic wieńcowych (CABG), po przebytej wcześniej zabiegu PCI z implantacją stentu, wymagających długotrwałego leczenia antyagregacyjnego. Ta grupa pacjentów na różnym etapie cho-

roby trafia do kardiochirurga zarówno z powodu zasadniczego problemu, jakim jest konieczność dalszego leczenia wielonaczyniowej choroby wieńcowej, jak i z powodu restenozy lub zakrzepicy w miejscu założonego stentu.

Kardiochirurg musi wówczas podjąć niezwykle ważną decyzję dotyczącą wyboru najlepszego momentu do przeprowadzenia operacji u chorego stosującego podwójną terapię przeciwwakrepegową (ASA i klopidogrel).

## Opis dwóch przypadków

### Przypadek 1

Chora 61-letnia, po przebytej wcześniej trzykrotnie PCI tętnicy międzykomorowej przedniej (LAD), została przyjęta w trybie pilnym do Kliniki Kardiologii z objawami ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST w EKG. Pierwszy stent (stent metalowy – BMS) implantowano w 1999 r. do LAD w przebiegu zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). W okresie 8 lat od PCI kobie-

---

### Adres do korespondencji:

lek. Tomasz Bochenek, Oddział Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Złotowa 47, 40-635 Katowice, tel./faks: +48 32 252 74 07, e-mail: tbochun@poczta.onet.pl

ta nie odczuwała dolegliwości dławicowych, a kontrolne badania EKG i echokardiograficzne były prawidłowe. W grudniu 2007 r. chorą przyjęto do Kliniki Kardiologii z powodu spoczynkowych dolegliwości dławicowych. Koronarografia wykazała 80-procentową restenozę w 6. segmencie LAD w miejscu implantowanego stentu. Ze względu na jednonaczyniowy charakter choroby (prześcienne zmiany w prawej tętnicy wieńcowej – RCA) podjęto decyzję o ponownej implantacji stentu, tym razem powlekanego lekiem (DES) – sirolimusem, uzyskując dobry efekt angiograficzny (TIMI 3). Standardowo zalecono pacjentce skojarzoną terapię antyagregacyjną w postaci ASA 75 mg dziennie i klopidogrelu 75 mg dziennie. Niestety, po niecałym miesiącu chora wymagała ponownej hospitalizacji ze względu na nawrót dolegliwości pomimo ścisłego stosowania zaleconej terapii. W kontrolnej angiografii stwierdzono ostrą zakrzepicę w implantowanym stencie, z przepływem TIMI 2. Jednocześnie wykonano badanie oceniające stopień zahamowania agregacji płytek krwi przy użyciu agregometru impedancyjnego Multiplate, które wykazało słabą odpowiedź na klopidogrel (agregacja dla ADP – 1428 AU/min). Wobec braku pewności co do efektu ewentualnego kolejnego zabiegu PCI w zakresie LAD poproszono o konsultację kardiochirurga, który zaproponował małoinwazyjny zabieg typu MIDCAB. W celu uniknięcia zjawiska *no-reflow* oraz aby nie pogarszać sytuacji w zakresie unaczynienia LAD, a także mając w perspektywie wykonanie MIDCAB u chorej przyjmującej dwa doustne leki przeciwplatekcyjne, podjęto decyzję o włączeniu krótko działającego inhibitora receptora IIb/IIIa – eptifibatydu, na okres 72 godz. przed zabiegiem. Dożylny wlew eptifibatydu zatrzymano 4 godz. przed operacją. Małoinwazyjne zespolenie LIMA-LAD wykonano techniką MIDCAB z drenażem pooperacyjnym 450 ml. Bezpośrednio po zabiegu zalecono terapię złożoną jedynie z ASA w dawce 300 mg na dobę. Po miesiącu od operacji 2-krotnie przeprowadzone badanie stopnia zahamowania płytek krwi potwierdziło dobrą odpowiedź na ASA (analyzer Multiplate: test ASPI – średnio 560 AU/min). Podjęto decyzję o redukcji dawki do 150 mg dziennie. Po 6 miesiącach od zabiegu, pacjentka czuje się dobrze i nie zgłaszała nawrotu dolegliwości dławicowych.

## Przypadek 2

Mężczyzna 52-letni, po przebytych zawale serca, został przyjęty na Oddział Kardiologii z objawami niestabilnej

**Tabela I.** Schemat podawania preparatu Integrilin (eptifibatyd) przed planowanym zabiegiem operacyjnym (CABG)

Bolus i.v.	180 µg/kg m.c.
Wlew i.v. ciągły	2,0 µg/kg/min natychmiast po podaniu wstępnej dawki
Infuzję wyłączyć na 4 godz. przed zaplanowanym zabiegiem CABG	

choroby wieńcowej. W ciągu ostatnich kilku miesięcy wielokrotnie był hospitalizowany i poddawany zabiegom PCI z wszczepieniem BMS i DES. Dodatkowo chory obciążony nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i przebyłym udarem niedokrwinnym mózgu.

W związku z objawami dławicy spoczynkowej w styczniu 2008 r. wykonano koronarografię, w której stwierdzono krytyczne zwężenia w 2 tętnicach wieńcowych dogodnych do wykonania PCI. W pierwszym etapie wykonano zabieg angioplastyki z implantacją BMS do LAD, w drugim zabieg PCI z implantacją BMS do tętnicy pośredniej (IM). Po 3 miesiącach pacjent wymagał ponownej hospitalizacji w związku z nawrotem dolegliwości stenokardialnych pomimo stosowania zaleconej dwulekowej terapii antyagregacyjnej.

W kwietniu 2008 r. wykonano ponowny zabieg PCI, tym razem implantowano DES do LAD ze względu na restenozę poprzednio implantowanego BMS. Kolejny nawrót dolegliwości miał miejsce w październiku 2008 r., a w wykonanej koronarografii wykazano progresję zmian miażdżycowych w świetle tętnicy okalającej (Cx), którą również zaopatrzono stentem wieńcowym. Chory ponownie był hospitalizowany w marcu 2009 r. ze względu na objawy niestabilnej dławicy spoczynkowej. W koronarografii uwidoczono ciasną restenozę w miejscu implantacji obu BMS w IM i Cx. Jednocześnie wykonano zabieg PCI w obrębie obu tętnic z implantacją dwóch stentów DES (paklitaksel). Nadal stosowano skojarzoną terapię antyagregacyjną (ASA 75 mg dziennie i klopidogrel 75 mg dziennie). Niestety, po kolejnych 2 miesiącach pacjent wymagał ponownej hospitalizacji w związku z nagłym nawrotem dolegliwości. Kolejna kontrolna angiografia potwierdziła ostrą zakrzepicę w obrębie implantowanych DES (LAD i Cx) i restenozę w trzecim z nich (IM). Pacjenta skierowano na konsultację kardiologiczną w celu rozważenia operacyjnego leczenia choroby niedokrwiennej serca.

Kardiochirurg musiał podjąć decyzję dotyczącą wyboru najlepszego momentu do przeprowadzenia zabiegu CABG u pacjenta stosującego podwójną terapię przeciwzakrzepową.

W tej sytuacji zastosowano algorytm postępowania u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) wymagających pilnego CABG (Tabela I). Choremu włączono infuzję dożylną eptifibatydu dla uzyskania pełnej blokady płytkowej, ochrony mikrokrążenia w zagrożonym obszarze mięśnia sercowego oraz aby zapobiec wystąpieniu zjawiska *no-reflow* po operacji.

Po 72-godzinnej infuzji preparatu Integrilin pacjenta poddano operacji CABG z użyciem krążenia pozaustrojowego. Okres pooperacyjny przebiegł bez powikłań i pacjenta wypisano po 7 dniach hospitalizacji do domu. Ze względu na słabą odpowiedź płytek krwi w badaniu agregometrii impedancyjnej (MEA) na obu agonistów: ADP i kwas arachidowy (analyzer Multiplate), zarówno w testach wykonywanych przed operacją, jak i bezpośrednio po zabiegu,

zwiększono dawkę klopidogrelu do 150 mg dziennie i ASA do 150 mg dziennie.

Po miesiącu od operacji przeprowadzono badanie kontrolne – chory bez dolegliwości, w klasie I wg CCS. Po wykonaniu badania reaktywności płytek metodą MEA z krwi pełnej zdecydowano się na redukcję dawki klopidogrelu do 75 mg dziennie, jednocześnie pozostawiając dawkę 150 mg ASA dziennie.

## Omówienie

Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne na świecie wykazały skuteczność i bezpieczeństwo trzech leków z grupy antagonistów receptora GP IIb/IIIa – abciximabu, tirofibanu i eptifibatydu. Z punktu widzenia kardiochirurga z tej grupy leków najbardziej przyjazny wydaje się eptifibatyd, przede wszystkim ze względu na krótki okres półtrwania (2,5 godz.), a co za tym idzie – szybki powrót 50-procentowej funkcji płytek krwi do normy (2–3 godz.).

Eptifibatyd to syntetyczny cykliczny heptapeptyd, który odwracalnie hamuje agregację płytek, zapobiegając łączeniu się fibrynogenu, czynnika von Willebranda i innych cząstek adhezyjnych z receptorami glikoproteinowy IIb/IIIa [1]. Jako jedyny z inhibitorów GP IIb/IIIa może być przydatny w okresie bezpośrednio przed rewaskularyzacją chirurgiczną, bez obawy o ryzyko krwawienia po operacji czy konieczność znacznych przetoczeń krwi i preparatów krwiopochodnych.

Znaczące korzyści dla chorego z zastosowania tego antagonisty receptora IIb/IIIa tuż przed leczeniem inwazyjnym podczas terapii skojarzonej ASA i enoksaparyną potwierdziło największe dotychczas badanie PURSUIT [2, 3]. Redukcja niekorzystnych zdarzeń sercowo-krążeniowych (MACE) u chorych zakwalifikowanych do pilnej rewaskularyzacji chirurgicznej wynosiła w grupie eptifibatydu 4,9% w obserwacji 7-dniowej i prawie 5,2% po 6 miesiącach od operacji.

W I Klinice Kardiochirurgii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego już od kilku lat realizowane są dwa programy naukowe finansowane z grantów KBN dotyczące efektów zastosowania eptifibatydu u chorych z OZW wymagających pilnej CABG.

Ostatnie doniesienia na ten temat opublikowane zostały na łamach *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* [4]. W prospektywnym badaniu z randomizacją analizie poddano 120 chorych z OZW bez uniesienia odcinka ST wymagających pilnego CABG. Zarówno w obserwacji 30-dniowej, jak i 6-miesięcznej uzyskano statystycznie znamiennej redukcję MACE w grupie eptifibatydu w porównaniu z placebo (odpowiednio 16,9 vs 23,6% i 16,9 vs 25,4%).

Poprawa dostępności inwazyjnego diagnozowania oraz leczenia chorych z OZW spowodowała zwiększenie liczby pacjentów wymagających rewaskularyzacji chirurgicznej w trybie pilnym oraz natychmiastowym, również w grupie pacjentów po angioplastyce. Wiąże się to często z koniecz-

nością operowania chorych otrzymujących duże dawki leków antyagregacyjnych, takich jak ASA oraz klopidogrel. Doniesienia ostatnich lat pokazują, iż odstawienie ASA nawet na kilka dni przed operacją nie tylko naraża pacjenta na dalsze pogorszenie perfuzji wieńcowej, ale również pogarsza wyniki CABG, szczególnie u chorych z niestabilną dławicą piersiową [5, 6]. Ten problem dotyczy również pochodnych tienopirydyny, m.in. klopidogrelu. Lek ten, a właściwie jego aktywny metabolit, przyczynił się do znaczącej poprawy wyników leczenia inwazyjnego OZW w ostatnich kilku latach.

W licznych doniesieniach potwierdzono, że stosowanie klopidogrelu bezpośrednio przed operacją zwiększa ryzyko reoperacji z powodu krwawienia oraz liczbę przetoczeń krwi. Nie wykazano jednak, aby lek ten zwiększał śmiertelność okołoperacyjną. W podanalizie badania CURE (opartego na analizie ponad 12 tys. pacjentów poddanych inwazyjnemu leczeniu OZW) wyodrębniono pacjentów poddanych CABG. Chirurgicznej rewaskularyzacji bez odstawienia klopidogrelu poddano 456 pacjentów. Potwierdzono, że w grupie tej ryzyko wystąpienia udaru i zawału w okresie okołoperacyjnym było statystycznie mniejsze niż u 585 chorych, u których odstawiono klopidogrel i odroczone operację na 5–7 dni [7].

Ostatnio opublikowane badanie ACUITY [8] pokazało, iż pacjenci, którzy byli poddani operacji CABG bez odstawienia na 5 dni przed zabiegiem klopidogrelu, mieli statystycznie mniejszy odsetek MACE po operacji w porównaniu z chorymi, u których odstawiono klopidogrel przed zabiegiem.

Jak więc postępować z chorym, który otrzymał ASA oraz klopidogrel i musi być poddany CABG w trybie pilnym? Autorzy zalecają przeprowadzenie kilkakrotnie czułych i szybkich badań określających stopień zahamowania reaktywności płytek przez leki antyagregacyjne. Jednym z takich badań, stosowanych z powodzeniem przez autorów, jest niedawno wprowadzona do laboratoryjnego użytkowania, wielokanałowa agregometria impedancyjna (ang. *multiple electrode platelet aggregometry*, MEA) z użyciem analizatora Multiplate. Jej wysoką czułość, łatwość przeprowadzenia, a także – co ważne – krótki czas wykonania (ok. 10 min) opisano w 2006 r. [9]. W ostatnich 2 latach coraz częściej MEA wykorzystywana jest do badania stopnia zahamowania agregacji płytek krwi u pacjentów leczonych m.in. ASA lub klopidogrelem [10, 11].

Badania takie jak MEA bardzo pomagają kardiochirurgowi zaplanować w sposób optymalny technikę operacji (zabieg bez użycia krążenia pozaustrojowego), wskazują na ewentualną konieczność zastosowania leków, które zmniejszą utratę krwi w trakcie zabiegu, oraz zabezpieczenia preparatów krwiopochodnych.

Laboratoryjne monitorowanie aktywności płytek przy użyciu nowoczesnych metod pozwala również po zabiegu operacyjnym prowadzić w sposób optymalny hemostazę chorego. Jest to szczególnie ważne u operowanego

pacjenta z OZW, u którego jak najwcześniejsze ponowne włączenie leków antyagregacyjnych (ASA w 6 godz. po zakończeniu operacji) odgrywa decydującą rolę w zabezpieczeniu zarówno mikrokrążenia, jak i samych pomostów aortalno-wieńcowych przed tzw. wczesną niedrożnością (zakrzepica dotyczy głównie pomostów żylnych).

Wydaje się, że dzięki odpowiedniemu monitorowaniu aktywności płytek krwi przed operacją już w niedługim czasie zastosowanie ASA, klopidogrelu czy blokera IIb/IIIa nie będzie stanowiło problemu dla kardiochirurga, a kompleksowa terapia antyagregacyjna jeszcze poprawi wyniki chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka.

### Piśmiennictwo

1. Curran MP, Keating GM. Eptifibatide; a review of its use in patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 2005; 65: 2009-35.
2. Dyke CM, Bhatia D, Lorenz TJ, et al. Immediate coronary artery bypass surgery after platelet inhibition with eptifibatide: results from PURSUIT. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 866-72.
3. Marso SP, Bhatt DL, Roe MT, et al. Enhanced efficacy of eptifibatide administration in patients with acute coronary syndrome requiring in-hospital coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2000; 12: 2952-8.
4. Wilczyński M, Buszman P, Wita K, et al. Clinical efficacy of eptifibatide administration in patients with NSTEMI-ACS requiring urgent CABG. Six months follow-up study. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009; 8 (Suppl. 1): 562.
5. Mangano DT, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Eng J Med* 2002; 347: 1309-17.
6. Bybee KA, Powell PD, Valeti U, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112 (Suppl. 9): I286-92.
7. Fox K, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST elevation acute coronary syndrome: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE Trial). *Circulation* 2004; 110: 1202-8.
8. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary bypass surgery: The ACUITY trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1965-72.
9. Toth O, Calatzis A, Penz S, et al. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 2006; 96: 781-8.
10. Sibbing D, Braun S, Jawansky S, et al. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiplate electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost* 2008; 99: 121-6.
11. Panizza R, Antonucci E, Maggini N, et al. Assessment of platelet function on whole blood by multiplate electrode platelet aggregometry in high-risk patients with coronary artery disease receiving antiplatelet therapy. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 834-42.