

Leki przeciwplateletkowe – krwawiący problem kardiochirurga

Antiplatelet agents – problem for cardiac surgeon.

Andrzej Bochenek, Mirosław Wilczyński

I Klinika Kardiochirurgii ŚLAM, Katowice

Kardiologia Pol 2006; 64: 1329-1331

Do napisania tego komentarza zmobilizowało nas wielkie zainteresowanie sesją ostatniego kongresu PTK zatytułowaną *Intensywne leczenie przeciwplateletkowe – blaski i cienie*. W czasie tego spotkania, w wypełnionej po brzegi sali, często zadawano nam pytanie, dlaczego kardiochirurdzy tak niechętnie kwalifikują do pilnych operacji pomostowania naczyń wieńcowych (CABG) chorych, którzy otrzymują intensywne leczenie antyagregacyjne. Uznaliśmy więc, że *Nasze forum* jest najlepszym miejscem do przedstawienia poglądu kardiochirurgów.

Klopidogrel, heparyna i kwas acetylosalicylowy (ASA) to już bezdyskusyjny standard w czasie zabiegów koronaroplastyki. Świadomość bezwzględnej konieczności utrzymania drożności stentu i – co nie mniej ważne – przepływu w mikrokrażeniu, zmusza kardiologów do stosowania coraz bardziej skutecznych leków przeciwplateletkowych. Chory, u którego rozpoznaje się ostry zespół wieńcowy (ACS), zgodnie ze standardami jeszcze przed wykonaniem koronarografii i przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia otrzymuje heparynę i kombinację leków antyagregacyjnych. Dynamiczny postęp, który dokonał się w kardiologii inwazyjnej, a także poprawa dostępności do inwazyjnego leczenia ACS spowodowały zwiększenie liczby chorych wymagających rewaskularyzacji chirurgicznej w trybie pilnym i natychmiastowym.

Wiąże się to coraz częściej z koniecznością operowania pacjentów przyjmujących leki antyagregacyjne, takie jak: aspiryna, tiklopidyna, klopidogrel czy antagoniści receptora GP IIb/IIIa. Systematycznie zwiększa się też liczba chorych kierowanych do CABG po przebytym wcześniej ratunkowym zabiegu PCI z implantacją stentu (metalowego lub DES), wymagających długotrwałego

agresywnego leczenia antyagregacyjnego. Ta grupa chorych w różnym czasie trafia do kardiochirurga i to zarówno z powodu zasadniczego problemu, jakim jest konieczność dalszego leczenia wielonaczyniowej choroby wieńcowej, jak i z powodu wczesnej czy późnej restenozy w miejscu założonego stentu.

Osobny, ale też najtrudniejszy problem, to chorzy z ACS, którzy z powodu trudnych warunków anatomicznych naczyń wieńcowych nie kwalifikują się do zabiegu PCI i muszą być operowani w trybie natychmiastowym, tj. do 48 godz. od koronarografii. Są to z reguły pacjenci na pełnej terapii przeciwplateletkowej.

Jakie zatem przyjąć zasady kwalifikowania do operacji chorych, którzy zażywają leki antyagregacyjne?

Najczęściej stosowany lek antyagregacyjny to ASA. Prawie każdy chory z rozpoznaniem choroby wieńcowej otrzymuje ASA. Do niedawna, ze względu na możliwość zwiększonego krwawienia pooperacyjnego, w wielu ośrodkach zalecano odstawić ASA na 7 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Doniesienia ostatnich lat pokazały jednak, iż odstawienie ASA, nawet na kilka dni przed operacją, nie tylko naraża pacjenta na dalsze pogorszenie perfuzji wieńcowej, ale też pogarsza wyniki CABG. Szczególnie dotyczy to chorych z niestabilną dławicą piersiową [1]. Dlatego uważamy, że rutynowe postępowanie, polegające na odstawieniu ASA przed operacją, powinno ulec rewizji. Analiza dużej bazy danych chorych operowanych w Stanach Zjednoczonych, u których wykonano zabieg CABG, wskazuje, że przyjmowanie ASA do dnia operacji istotnie zmniejsza wczesną śmiertelność. Mangano i wsp. [2] wykazali, że odstawienie ASA przed operacją zwiększa ryzyko zgonu

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Bochenek, I Klinika Kardiochirurgii, I skł. Akademia Medyczna, ul. Żitoowa 47, 40-635 Katowice, tel.: +48 32 252 70 41, tel./fax: +48 32 252 70 66, e-mail: andrzej.bochenek@cardiosurg.pl

i zawału okołoperacyjnego. Opierając się na tych doniesieniach, w naszej Klinice już od pewnego czasu nie odstawiamy ASA przed operacją CABG. Stosując tę zasadę, dokładnie analizujemy objętość utraconej po zabiegu krwi i obserwujemy osobnicze różnice w stopniu krwawienia pooperacyjnego.

W pierwszej połowie lat 90. pojawił się w piśmiennictwie termin „oporność na aspirynę” [3, 4]. W dostępnym do dzisiaj piśmiennictwie nie można jednak znaleźć jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy laboratoryjna oporność na ASA (tzw. LAR) ma znaczenie kliniczne. Dlatego też część chorych operowanych w trakcie terapii ASA nie ma żadnych problemów ze zwiększoną utratą krwi. W wielu ośrodkach na świecie, w tym w Polsce, prowadzono (i prowadzi się nadal) badania kliniczne dotyczące tego, czy istnienie polimorfizmu receptorów płytkowych ma znaczący wpływ na reakcję płytki na lek [5, 6].

Ten sam problem dotyczy również innego leku antyagregacyjnego z grupy pochodnych tienopirydyny, jakim jest kłopidogrel. Ten nowszy lek, a właściwie jego aktywny metabolit, o właściwościach identycznych z właściwościami tiklopidyny, przyczynił się do znaczącej poprawy wyników w leczeniu inwazyjnym ACS w ostatnich kilku latach. Blokując jeden z płytkowych receptorów, ADP (P2Y₁₂), kłopidogrel hamuje agregację płytki również pośrednio przez kompleks GP IIb/IIIa.

W licznych doniesieniach potwierdzono, że stosowanie kłopidogrelu bezpośrednio przed operacją zwiększa ryzyko reoperacji z powodu krwawienia oraz liczbę przetoczeń krwi. Nie wykazano jednak, aby kłopidogrel zwiększał śmiertelność okołoperacyjną. W badaniu CURE opartym na danych 12 562 chorych poddanych inwazyjnemu leczeniu ACS, 456 pacjentów operowano bez odstawienia kłopidogrelu. Potwierdzono, że w grupie tej ryzyko wystąpienia udaru i zawału w okresie okołoperacyjnym było statystycznie mniejsze niż w grupie 585 chorych, którym odstawiono kłopidogrel i odroczono operację na 5–7 dni [7].

Jak więc postępować z chorym, który otrzymał kłopidogrel i musi być operowany w trybie natychmiastowym?

Zaleca się przeprowadzenie szybkich badań określających stopień zahamowania reaktywności płytek przez leki antyagregacyjne. Obecnie do najczęściej używanych metod laboratoryjnych należą: standardowa agregometria oraz analizatory typu *point-of-care*, takie jak PFA-100 czy VerifyNow (Ultegra). Pozwala to kardiochirurgowi w sposób optymalny zaplanować technikę operacji (zabieg bez użycia krążenia pozaustrojowego) lub zastosować leki, które zmniejszają utratę krwi w trakcie zabiegu (operacja z użyciem aprotyny) oraz odpowiednio wcześniej zabezpieczyć preparaty krwio pochodne.

Wykazano, że zastosowanie w trakcie operacji z użyciem krążenia pozaustrojowego inhibitora proteaz,

jakim jest aprotyna, u chorych przyjmujących leki antyagregacyjne pozwala na znaczną redukcję objętości krwi utraconej w trakcie zabiegu i zmniejszenie liczby przetoczeń po operacji.

Laboratoryjne monitorowanie aktywności płytek przy użyciu nowoczesnych analizatorów pozwala również po zabiegu operacyjnym prowadzić w sposób optymalny hemostazę chorego. Jest to szczególnie ważne u pacjentów operowanych z ACS, u których jak najwcześniejsze ponowne włączenie leku antyagregacyjnego (ASA w 6 godz. po zakończeniu operacji) odgrywa decydującą rolę w zabezpieczeniu zarówno mikrokążeń, jak i samych pomostów aortalno-wieńcowych przed tzw. wczesną niedrożnością (zakrzepica dotyczy przede wszystkim pomostów żylnych).

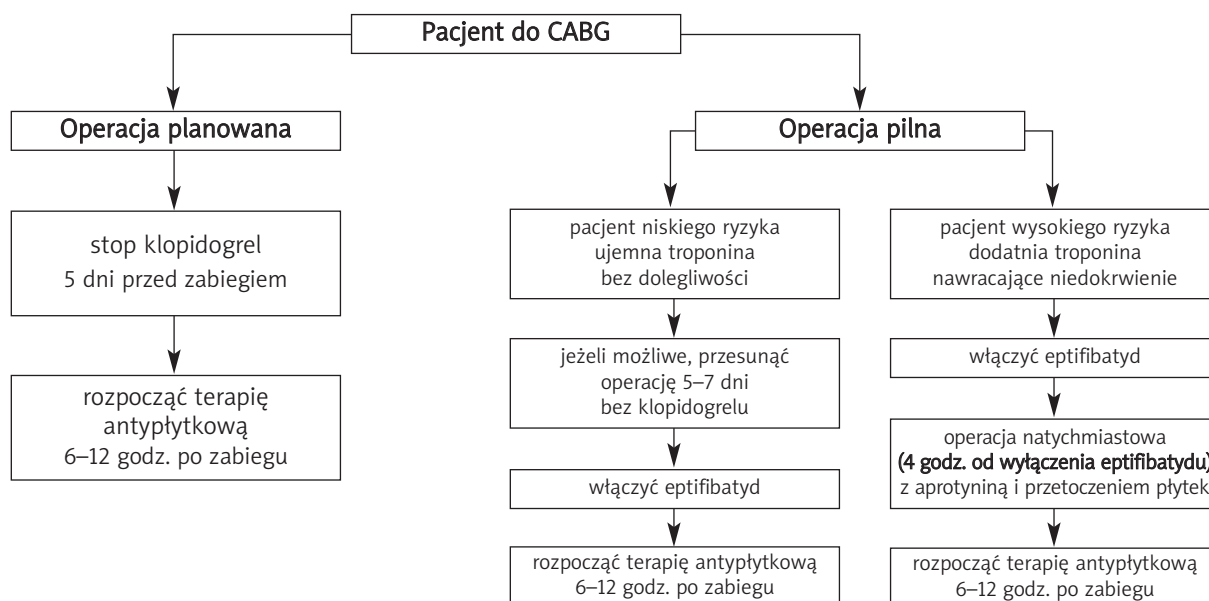
Osobną grupę leków antyagregacyjnych stanowią inhibitory receptora GP IIb/IIIa, takie jak: abciximab, eptifibatyd czy tirofiban. Te nowoczesne leki coraz chętniej stosują kardiologowie w trakcie zabiegów angioplastyki z jednoczesną implantacją stentu, ze względu na szeroko już udokumentowane korzystne działanie.

Dla kardiochirurga z tej grupy leków najbardziej przyjazny wydaje się eptifibatyd, szczególnie ze względu na krótki okres półtrwania wiązania z płytkami oraz szybki powrót 50% funkcji płytek do normy (2–4 godz.). Znaczące korzyści dla chorego z zastosowania tego antagonisty receptora IIb/IIIa tuż przed leczeniem inwazyjnym w terapii skojarzonej z ASA i enoksaparyną potwierdziło największe dotychczas badanie PURSUIT [8, 9]. Redukcja liczby niekorzystnych zdarzeń sercowych (MACE) w tym badaniu, w podgrupie osób zakwalifikowanych do pilnej rewaskularyzacji chirurgicznej, wynosiła w grupie z eptifibatydem 4,9% w obserwacji 7-dniowej i prawie 5,2% po 6 mies. od operacji.

Także analiza danych dotychczas uzyskanych w naszej Klinice w ramach programu KBN NN 6-223/04, prowadzonego z użyciem eptifibatydu przed pilną operacją CABG u chorych z NSTEMI, potwierdza nie tylko bezpieczeństwo stosowania tego blokera płytkowego (nie zwiększa krwawienia), ale również poprawę ochrony mikrokążenia miokardium u operowanych chorych (znamiennie niższe wartości TnI po zabiegu operacyjnym). Ważne jest, aby infuzję leku wyłączyć na 4 godz. przed rozpoczęciem operacji.

Dla ułatwienia dyskusji na linii kardiolog-kardiochirurg i podjęcia odpowiedniej decyzji, prezentujemy algorytm postępowania z lekami antyagregacyjnymi u chorych zakwalifikowanych do CABG w I Klinice Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej (Rycina 1.).

Podsumowując, trzeba przyznać, że leki antyagregacyjne zastosowane przed zabiegiem mogą wprowadzić zwiększyć krwawienie pooperacyjne, ale za to korzystnie



Rycina 1. Proponowany algorytm postępowania z chorymi pobierającymi kłpidogrel zakwalifikowanymi do operacji CABG w I Klinice Kardiochirurgii ŚAM w Katowicach

działają na mikrokrążenie mięśnia sercowego, a tym samym zmniejszają liczbę MACE. Poprawa wyników dotyczy szczególnie chorych operowanych z powodu ACS.

Jesteśmy przekonani, że dzięki odpowiedniemu monitorowaniu aktywności płytek przed operacją, już w niedługim czasie ASA, kłpidogrel czy blokery IIb/IIIa nie będą stanowiły bolesnego (krwawiącego) problemu dla kardiochirurga, a kompleksowa terapia antyagregacyjna poprawi wyniki chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka.

Pi miennictwo

1. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112 (9 suppl.): 1286-92.
2. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Eng J Med* 2002; 347: 1309-17.
3. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1710-3.
4. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 966-8.

5. Golanski J, Golanski R, Chizynski K, et al. Platelet hyperreactivity after coronary artery bypass grafting: the possible relevance to glycoprotein polymorphisms. A preliminary report. *Platelets* 2001; 12: 241-7.
6. Morawski W, Sanak M, Cisowski M, et al. Prediction of the excessive perioperative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting: role of aspirin and platelet glycoprotein IIIa polymorphism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 791-6.
7. Fox KA, 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 ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-8.
8. 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; 102: 2952-8.
9. 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.