

Terapia przeciwplateletowa przed operacją kardiochirurgiczną — stanowisko kardiologa i kardiochirurgów

Antiplatelet therapy before cardiac surgery — the position of a cardiologist and cardiac surgeons

UCZESTNICZY DYSKUSJI:

Beata Wożakowska-Kapłon

I Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Edward Pietrzyk

Oddział Kardiochirurgii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

Kamil Michta

Oddział Kardiochirurgii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (BWK): Liczba pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym stale się zwiększa. Osoby z chorobą niedokrwienną, zwłaszcza pacjenci po ostrych zespołach wieńcowych, wymagają stosowania jednego lub dwóch leków przeciwplateletowych. Dotyczy to również okresu przed operacją. Przygotowanie pacjenta przyjmującego leki przeciwplatetowe do zabiegu kardiochirurgicznego często jest trudne; obawiamy się odstawienia leków przeciwplatetowych z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwienia, natomiast niebezpieczeństwo śród- i pooperacyjnych powikłań krwotocznych wpływa na decyzję o zmniejszeniu intensywności takiej terapii przed operacją. Czy powikłania krwotoczne istotnie częściej wikłają zabiegi u chorych leczonych lekami przeciwplatetowymi? Jakie są doświadczenia w tym zakresie w Świętokrzyskim Ośrodku Kardiochirurgicznym?

Dr n. med. Edward Pietrzyk (EP): Od początku istnienia kieleckiego ośrodka kardiochirurgicznego, czyli od 2008 roku, każdego roku jest operowanych coraz więcej pacjentów. W 2012 roku przeprowadziliśmy ponad 500 operacji. Zdecydowana większość

z nich to operacje pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*). Znaczny odsetek chorych jest kierowanych na planowe zabiegi, zatem można ich przygotować do zabiegu tak, by ryzyko powikłań krwotocznych związanych z operacją było jak najniższe. Należy pamiętać, że powikłania krwotoczne są jednymi z najpoważniejszych komplikacji, z jakimi musimy się zmierzyć po operacji kardiochirurgicznej. U 4–6% chorych operowanych w krążeniu pozaustrojowym konieczna jest reoperacja, w następstwie czego wydłuża się czas pobytu pacjentów na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej i zwiększa się ryzyko wystąpienia związanych z tym możliwych powikłań [1, 2]. Ryzyko powikłań krwotocznych zdecydowanie się zwiększa u chorych operowanych w trakcie terapii lekami przeciwplatetowymi.

BWK: Jakimi kryteriami posługujecie się zatem przy podejmowaniu decyzji o reoperacji pacjenta z powodu krwawienia?

EP: Brakuje jednoznacznych kryteriów i precyzyjnej definicji. Decydują stan kliniczny chorego i dynamika krwawienia. Zwykle operujemy się na obserwacji pacjenta w pierwszych godzinach po operacji i ocenie

drenażu pooperacyjnego. Jeśli przez 3 godziny utrzymuje się krwawienie przekraczające 200 ml/h oraz suma całkowitego drenażu przekracza 1000 ml, to zwykle decydujemy się na ponowne otwarcie klatki piersiowej. Pogarszający się stan hemodynamiczny chorego, tj. objawy zespołu małego rzutu, obniżenie ciśnienia tętniczego, konieczność stosowania aminopresyjnych, tachykardia mimo uzupełniania wolemii i spadek diurezy również przyspieszają decyzję o ponownym operowaniu chorego. Czasem zdarza się, że po usunięciu drenów, zwykle w 2. dobie po operacji, stan pacjenta się pogarsza i wówczas nieoceniona bywa ocena echokardiograficzna, w której stwierdza się na przykład zwiększoną ilość płynu w worku osierdziowym bądź obecność krwiaka z cechami ucisku. Praktycznie rozróżnia się dwa rodzaje krwawień: tak zwane krwawienie „chirurgiczne” (gdy do zaopatrzenia miejsca krwawienia potrzebny jest szew, klips, koagulacja, ewentualnie inny materiał hemostatyczny) oraz krwawienie związane z zaburzeniami krzepnięcia, krwawienie mięszkowe. Źródłem krwawienia po CABG są zwykle miejsca chirurgicznej interwencji, czyli łoża po tętnicy piersiowej wewnętrznej, odgałęzienia boczne pomostu żylnego i tętnicy piersiowej wewnętrznej, zespolenia proksymalne i dystalne pomostów, uszko prawego przedsionka, aorta lub kości mostka [3], bądź występuje zwiększone tak zwane krwawienie mięszkowe. Zatomowanie krwawienia u pacjenta będącego pod wpływem leków przeciwplatekcyjnych bywa naprawdę bardzo trudne.

BWK: Nie mamy wątpliwości, że zabiegi kardiologiczne są zabiegami dużego ryzyka powikłań krwotocznych [4]. Jednak ryzyko epizodu niedokrwiennego u pacjenta z chorobą niedokrwinną serca, wynikające z odstawienia leków przeciwplatekcyjnych, także jest wysokie. W ostatnich latach zmieniło się podejście do leczenia przeciwplatekowego pacjentów poddawanych CABG. W badaniu CURE zaobserwowano istotnie zmniejszone ryzyko zdarzeń niedokrwienych wśród chorych otrzymujących klopidoogrel przed operacją, w porównaniu z pacjentami nieleczonymi klopidoogrelem. Częstość poważnych zdarzeń krwotocznych była o 27% wyższa w grupie chorych przyjmujących klopidoogrel niż u chorych nieotrzymujących tego leku [5]. Odmiennie wyniki dotyczące częstości występowania krwawień u cho-

rych poddawanych CABG leczonych bądź nieleczonych klopidoogrelem uzyskano w badaniu ACUITY, w którym uczestniczyło 1539 chorych poddawanych CABG, a połowa z nich była leczona klopidoogrelem przed zabiegiem. W grupie chorych leczonych klopidoogrelem w 30-dniowej obserwacji odnotowano mniej zgonów, zawałów serca oraz rewaskularyzacji niż wśród chorych nieleczonych klopidoogrelem. Jednocześnie liczba poważnych krwawień u pacjentów otrzymujących klopidoogrel przed operacją nie była większa niż u chorych nieleczonych klopidoogrelem [6]. Zatem wyniki badań klinicznych nie dają jednoznacznej odpowiedzi na nurtujące nas pytanie, czy odstawić leki przeciwplatekowe przed CABG.

Lek. Kamil Michta (KM): Stanowisko ekspertów nie jest jednoznaczne. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, dotyczących leczenia ostrych zespołów wieńcowych, zaleca się, by u chorych leczonych inhibitorami P2Y12 operowanych w trybie planowym (poważny zabieg chirurgiczny, również CABG) rozważyć odroczenie operacji o co najmniej 5 dni po przerwaniu stosowania klopidoogrelu, jeśli pozwala na to sytuacja kliniczna i o ile nie występuje wysokie ryzyko zdarzeń wieńcowych (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów C) [7].

BWK: Eksperti we wspomnianych wytycznych definiują grupę wysokiego ryzyka zdarzeń wieńcowych, w której nie zalecają odstawiania klopidoogrelu. Są to pacjenci z utrzymującym się niedokrwieniem oraz z niekorzystną anatomią zmian w naczyniach wieńcowych, czyli z krytycznym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub z chorobą wielonacyniową. U tych pacjentów wskazane jest przeprowadzenie operacji w trakcie stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Natomiast u chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych zaleca się odstawienie klopidoogrelu około 5 dni przed zabiegiem. Do tej grupy zaliczono pacjentów poddawanych CABG w połączeniu z operacjami zastawek oraz pacjentów poddawanych reoperacji. Czy w sytuacji wzmożonego ryzyka powikłań krwotocznych wynikających bądź z terapii przeciwplatekowej, bądź z innych przyczyn stosowane są środki lub procedury ograniczające krwawienie?

KM: Należy pamiętać o innych niż leki przeciwplatekowe przyczynach zwiększonego ryzyka krwawienia. W amerykańskim badaniu obejmującym

jącym niemal 5 tysięcy pacjentów poddawanych CABG zidentyfikowano niezależne czynniki, inne niż stosowanie leków przeciwplatekowych, wpływające na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wymagającego reoperacji lub przetaczania koncentratu krwinek czerwonych. Zaliczono do nich: niską wyjściową wartość hematokrytu, zabieg w krążeniu pozaustrojowym, niewielkie doświadczenie chirurga przeprowadzającego CABG, upośledzoną funkcję nerek, płeć żeńską, podawanie inhibitorów receptorów glikoproteinowych (GP) IIb/IIIa przed zabiegiem oraz mnogą liczbę tętnic z krytycznymi zwężeniami [8]. Stosowane są techniki i środki zmniejszające ryzyko powikłań krwotocznych u chorych z grupy wysokiego ryzyka. Nie zaleca się podawania koncentratu płytek krwi przed operacją. Natomiast jeśli po zabiegu wystąpi istotne krwawienie, to należy przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych. Dopiero po kilku dniach od zaprzestania stosowania kłopidogrelu (zwykle po upływie 3–7 dni), gdy pojawi się pula nowych płytek, powraca pełna zdolność płytek do hamowania krwawienia z uszkodzonych naczyń. Nie powinno się operować pacjenta leczonego kłopidogrelem do 5 dni przed zabiegiem bez zabezpieczenia koncentratu krwinek płytkowych. Szacuje się, że do uzyskania normalizacji czynności płytek poddanych działaniu kwasu acetylosalicylowego konieczne jest przetoczenie 5 jednostek koncentratu (odnawia się wówczas 20-proc. pula płytek), a w przypadku leczenia kłopidogrelem nawet 2-krotnie więcej. Poprawę hemostazy miejscowej obserwuje się już w przypadku podania połowy dawki powodującej normalizację czynności płytek. Oczywiście istotne znaczenie ma doświadczenie zespołu operującego.

BWK: Dążąc do określenia „złotego środka” w terapii przeciwplatekowej u chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym, przytoczyliśmy wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z zawałem serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Do leczenia przeciwplatekowego odnoszą się także wytyczne z 2010 roku dotyczące rewaskularyzacji [9]. Eksperti podkreślają, że w przypadku operowania pacjentów obciążonych znacznym ryzykiem wystąpienia krwawienia zaleca się odstawienie kłopidogrelu 5 dni przed operacją, natomiast utrzymanie stosowania kwasu acetylosalicylowego. U chorych, u których przerwanie leczenia przeciwplatekowego

przed operacją uznano za zbyt niebezpieczne (np. pacjenci po implantacji stentu), proponuje się, by 5 dni przed operacją zamienić kłopidogrel na dożylnie krótkodziałające leki z grupy antagonistów GP IIb/IIIa — tirofiban lub eptifibatid. W badaniu BRIDGE udowodniono, że kangrelor — dożylny nietienopirydynowy antagonist receptoru płytkowego P2Y₁₂ — charakteryzujący się szybkim i łatwo odwracalnym działaniem przeciwplatekowym pozwala na osiągnięcie i utrzymanie obniżonej reaktywności płytek krwi, co wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepicy naczyń. Wykazano również, że w porównaniu z placebo, kangrelor nie zwiększa częstości występowania powikłań krwotocznych. Uzyskane wyniki potwierdzają hipotezę, że dożylnie podawanie kangreloru może być korzystną strategią leczniczą w grupie chorych oczekujących na operację kardiochirurgiczną, u których dodatkowo konieczne jest stosowanie intensywnej terapii przeciwplatekowej [10]. Jednak lek ten nie jest jeszcze powszechnie dostępny.

EP: W wytycznych w odniesieniu do terapii przeciwplatekowej podkreśla się rolę prasugrelu i tikagreloru. Natomiast pytanie, czy stosowanie tych leków w praktyce klinicznej stanie się na tyle powszechne, że wkrótce będziemy operować zwiększoną liczbę chorych przyjmujących nowe leki przeciwplatekowe, pozostaje otwarte.

BWK: Prasugrel i tikagrelor są wskazane u pacjentów po zawałe serca z uniesieniem [11] i bez uniesienia odcinka ST [7], a według zaleceń kłopidogrel powinien stanowić dla nich alternatywne leczenie. Leki te są skuteczniejsze i bezpieczniejsze od kłopidogrelu, a ograniczeniem w ich stosowaniu jest wysoki koszt terapii. Populacja chorych leczona tymi lekami nieznacznie, ale systematycznie wzrasta. Tikagrelor jako jedyny charakteryzuje się odwracalnym działaniem. W badaniach klinicznych podawanie tikagreloru wstrzymywano 48–72 godziny przed CABG, a podawanie prasugrelu — 7 dni przed planowanym zabiegiem. Wydaje się, że taki odstęp czasowy od ostatniej dawki leku przeciwplatekowego do zabiegu operacyjnego powinien być stosowany w praktyce klinicznej.

EP: Zatem szersze stosowanie chociażby tikagreloru pozwoliłoby na skrócenie czasu, w którym pacjent przed CABG pozostawałby bez podwójnej

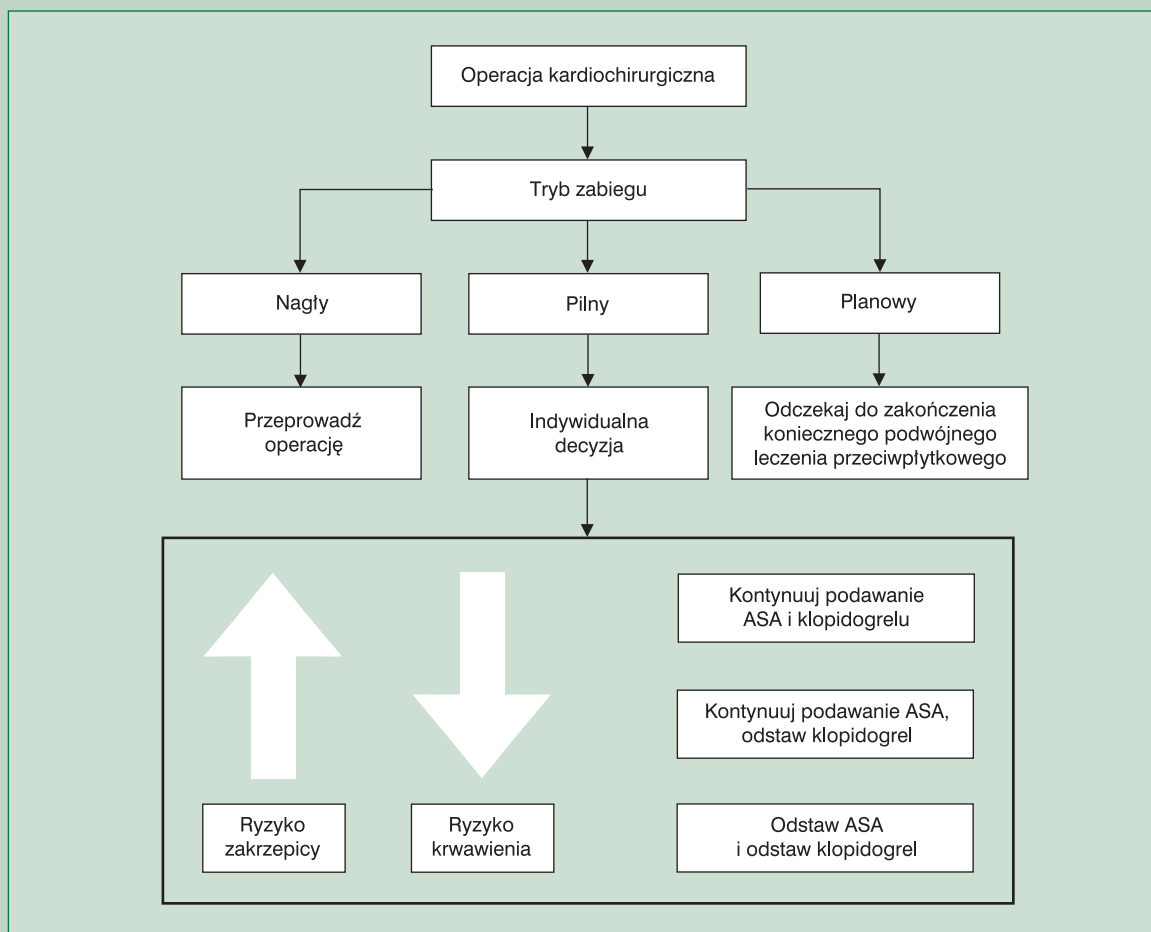
terapii przeciwplatek. W codziennej praktyce po zaprzestaniu leczenia przeciwplatekowego lekarze często włączają heparynę drobnocząsteczkową w profilaktycznej lub terapeutycznej dawce. Czy jednak w zaleceniach takie postępowanie jest rekomendowane?

BWK: Niestety, nie można wskazać terapii o udokumentowanej skuteczności, którą można byłoby zastosować po zaniechaniu leczenia przeciwplatekowego w okresie przedoperacyjnym. Nie wykazano, by heparyny drobnocząsteczkowe były alternatywą dla leczenia przeciwplatekowego [12]. Wynika to oczywiście z mechanizmu ich działania (nasilenie działania przeciwzkrzepowego antytrombiny), który upośledza krzepnięcie, ale nie chroni przed incydentami zakrzepicy tętniczej, w których najistotniejszą rolę odgrywa aktywacja płytek. W tych sytuacjach stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej, nawet w dawce terapeutycznej, nie ma potwierdzonej w ba-

daniach klinicznych skuteczności w zapobieganiu incydentom niedokrwiennym.

KM: Jak zatem optymalnie przygotować pacjenta leczonego przeciwplatekowo do zabiegu kardiochirurgicznego?

BWK: Mimo dostępności różnych leków przeciwplatekowych oraz wytycznych towarzystw naukowych, postępowanie nie jest łatwe. Każdego pacjenta powinniśmy traktować indywidualnie, a decyzja dotycząca zaniechania terapii przeciwplatekowej lub jej utrzymania przed CABG powinna być poprzedzona wnikliwą oceną ryzyka wystąpienia epizodu niedokrwiennego, powikłania krwotocznego, a także uzasadniona trybem przeprowadzanego zabiegu (ryc. 1). Zwykle jednak okazuje się, że praktyka kliniczna jest trudniejsza od wytycznych, w szczególności gdy w skojarzeniu z lekami przeciwplatekowymi stosuje się lek przeciwkrzepliwy, ale to temat na inną rozmowę.



Rycina 1. Postępowanie w okresie przedoperacyjnym u pacjentów poddanych podwójnej terapii przeciwplatekowej (na podstawie [9]); ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

Piśmiennictwo

1. Sellman M., Intontil M.A., Ivert T. Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1997; 11: 521–527.
2. Karthik S., Grayson A.D., McCarron E.E., Pullan M., Desmond M.J. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78: 527–534.
3. Unsworth-White M.J., Herriot A., Valencia O. i wsp. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 664–667.
4. De Caterina R., Husted S., Wallentin L. i wsp. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 880–913.
5. Fox K.A., Mehta S.R., Peters R. i wsp. 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: 1202–1208.
6. Ebrahimi R., Dyke C., Mehran R. i wsp. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1965–1972.
7. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
8. Kim J.H., Newby L.K., Clare R.M. i wsp. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am. Heart J.* 2008; 156: 886–892.
9. Wijns W., Kolh P., Danchin N. i wsp. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2501–2055.
10. Angiolillo D.J., Firstenberg M.S., Price M.S. i wsp. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery. *JAMA* 2012; 307: 265–274.
11. Steg P.G., James S.K., Atar D. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2569–2619.
12. Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. Jr. i wsp. 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: 813–818.