

Wpływ przedoperacyjnego stosowania kwasu acetylosalicylowego na występowanie krwawienia pooperacyjnego i okołooperacyjnego zawału serca u osób poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu

Mohammad Hassan Ghaffarinejad¹, Amir Farjam Fazelifar², Shahram Mohajer Shirvani², Esmaeel Asdaghpour¹, Farzad Fazeli¹, Hamid Reza Bonakdar² i Freidoun Noohi²

¹Department of Cardiovascular Surgery, Rajaie Cardiovascular Medical Center, Tehran, Iran

²Department of Cardiology, Rajaie Cardiovascular Medical Center, Tehran, Iran

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 453–457

Streszczenie

Wstęp: Podjęto próbę oceny wyników klinicznych (śmiertelność, występowanie krwawienia pooperacyjnego i okołooperacyjnego zawału serca) u pacjentów, których poddano pierwszej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, otrzymujących w okresie przedoperacyjnym kwas acetylosalicylowy.

Metoda: Do prospektywnego, randomizowanego badania przeprowadzonego metodą ślepej próby włączono 200 pacjentów, których podzielono na dwie grupy. Osoby z jednej z nich otrzymywały kwas acetylosalicylowy w dawce 80–160 mg, natomiast chorzy z drugiej grupy przyjmowanie tego leku zakończyli przynajmniej 7 dni przed operacją. Pierwotnymi punktami końcowymi badania były: zgon w trakcie hospitalizacji i powikłania związane z krwawieniem (pooperacyjna utrata krwi na oddziale intensywnej opieki medycznej, reoperacja z powodu krwawienia oraz konieczność przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych lub innych preparatów krwiopochodnych). Za wtórny punkt końcowy przyjęto występowanie okołooperacyjnego zawału serca.

Wyniki: Pacjenci leczeni kwasem acetylosalicylowym nie różnili się w zakresie charakterystyki od osób, u których nie wdrożono tej formy terapii. Stwierdzono natomiast istotną różnicę w wielkości pooperacyjnej utraty krwi ($608 \pm 359,7$ ml vs. $483 \pm 251,5$ ml; $p = 0,005$) i konieczności przetoczeń masy erytrocytarnej ($1,32 \pm 0,97$ j. vs. $0,94 \pm 1,02$ j.; $p = 0,008$). Grupy nie różniły się w zakresie zapotrzebowania na płytki krwi i liczby zgonów szpitalnych oraz częstości reoperacji z powodu krwawienia. Nie wykazano również istotnych statystycznie

Adres do korespondencji: Amir Farjam Fazelifar, MD
Department of Cardiology
Rajaie Cardiovascular Medical Center, P.O. Box: 15745-1341
Mellat Park, Vali-E-Asr Avenue, Tehran, 1996911151, Iran
tel. 0098 21 2392 2931, faks 0098 21 8878 4618
e-mail: fazelifar@rhc.ac.ir

Tłumaczenie: Agnieszka Syska

różnic między grupami w występowaniu rzeczywistego i prawdopodobnego zawału serca (odpowiednio $p = 0,24$ i $p = 0,56$) oraz śmiertelności wewnątrzszpitalnej.

Wnioski: Stosowanie kwasu acetylosalicylowego przed operacją zwiększało krwawienie pooperacyjne i konieczność przetoczeń masy erytrocytarnej, nie wpływając na liczbę zgonów, częstość reoperacji i występowanie okołooperacyjnego zawału serca. Zaleca się odstawienie kwasu acetylosalicylowego na 7 dni przed operacją (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 35–39)

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, krwawienie pooperacyjne, okołooperacyjny zawał serca

Wstęp

Kwas acetylosalicylowy jest skutecznym środkiem w leczeniu stabilnej i niestabilnej choroby wieńcowej [1]. Wczesne zastosowanie tego leku po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass graft*) zmniejsza ryzyko zamknięcia pomostów [2]. Kwas acetylosalicylowy hamuje funkcję płytek krwi i wydłuża czas krwawienia, ale jego wpływ na krwawienie pooperacyjne, częstość reoperacji oraz konieczność przetoczeń preparatów krwiopochodnych jest niejednoznaczny [3–12]. W niniejszej pracy starano się określić wpływ przedoperacyjnego zastosowania kwasu acetylosalicylowego na śmiertelność wewnątrzszpitalną, krwawienia pooperacyjne, konieczność przetaczania krwi i zagrożenie incydem wystąpienia okołooperacyjnego zawału serca.

Metoda

Przeprowadzono prospektywne badanie obejmujące 200 pacjentów [w grupie chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy było 67 mężczyzn, natomiast w grupie osób nieleczonych kwasem acetylosalicylowym było 70 mężczyzn ($p = 0,761$)], których poddano operacji CABG w okresie od

listopada 2005 do grudnia 2006 roku w klinice chirurgii sercowo-naczyniowej, w której pracują autorzy niniejszej pracy. Badanie zaaprobowala komisja etyczna, a pacjenci podpisali zgodę na uczestnictwo w nim. Do badania włączono chorych, u których przeprowadzano operację CABG po raz pierwszy. Średnia wieku wynosiła $56,9 \pm 9,14$ roku w grupie pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy i $56,9 \pm 9,59$ roku w grupie osób nieleczonych tym lekiem ($p = 0,83$). Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: 1) konieczność jednoczesnej operacji zastawki, aorty lub tętniaka; 2) jednoczesne zażywanie leków przeciwplatek, takich jak klopidogrel, tiklopidyna, glikokortykoidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jako pomost tętniczy wykorzystywano lewą tętnicę piersiową wewnętrzną. Całkowita liczba wykonanych pomostów była mniejsza niż 5, a wszystkie operacje przeprowadził ten sam zespół chirurgów. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Badanych losowo przypisano do jednej z dwóch grup. Chorzy z grupy pierwszej otrzymywali kwas acetylosalicylowy przez cały okres przedoperacyjny, natomiast u osób z drugiej grupy odstawiono go przynajmniej 7 dni przed planowaną operacją CABG. Wszyscy pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę aprotyny (2 000 000 j. inhibitora kallikreiny),

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów

Zmienne	Pacjenci przyjmujący ASA (n = 100)	Pacjenci nieprzyjmujący ASA (n = 100)	p
Frakcja wyrzutowa lewej komory	41,7 ± 11,6	42,6 ± 11,3	0,69
Pacjenci palący tytoń	36 (36%)	36 (36%)	1,00
Pacjenci z dyslipidemią	53 (53%)	44 (44%)	0,26
Pacjenci z nadciśnieniem	40 (40%)	36 (36%)	0,66
Obecność przerostu lewej komory	11 (11%)	15 (15%)	0,53
Chorzy na cukrzycę	34 (34%)	23 (23%)	0,12

Wartość $p < 0,05$ jest statystycznie istotna; ASA (*acetylic salicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

jednorazowo podczas operacji. Ponowne podawanie kwasu acetylosalicylowego po operacji rozpoczęto w obu grupach w ciągu 6 godzin od przeprowadzenia CABG.

Bezpośrednio po operacji opiekę nad pacjentami sprawował personel kardiologicznego oddziału intensywnej opieki medycznej (OIOM). Wielkość drenażu z osierdzia oraz jam opłucnowych monitorowano z dużą częstotliwością w ciągu kilku pierwszych dni po operacji, a zapisy umieszczono w kartach pacjentów na oddziale OIOM. Rozintubowanych pacjentów w stabilnym stanie przenoszono na zwykle oddziały kardiologiczne po upływie przynajmniej 2 dni od operacji. Wszystkie dane dotyczące przetoczeń wprowadzono do centralnego komputera szpitalnego poprzez odpowiednie laboratoria, a dostęp do nich umożliwiał szpitalny numer identyfikacyjny pacjenta. Użycie masy erytrocytarnej lub innych produktów krwiopochodnych, takich jak świeżo mrożone osocze (FFP, *fresh frozen plasma*) i płytki krwi, zależało od decyzji zespołu chirurgicznego.

Badanie EKG przeprowadzono przed operacją i przez 5 dni po CABG. Wystąpienie nowych zespołów QS odnotowywano w kartach pacjentów.

Badania stężenia enzymów mięśnia sercowego (CK-MB, *creatine kinase MB*) wykonywano przed operacją i przynajmniej 5 razy w ciągu 1. i 2. dnia po CABG. Aktywność CK-MB przekraczającą 30 j.m./l uznawano za wskaźnik uszkodzenia miokardium podczas operacji CABG.

U wszystkich pacjentów wykonywano dwuwymiarowe badanie echokardiograficzne w 2. i w 5. dniu po CABG w celu stwierdzenia nowych odcinkowych zaburzeń kurczliwości (RWMA, *regional wall motion abnormality*) u chorych z nowym zespołem QS widocznym w badaniu EKG lub ze stężeniem CK-MB większym od 30 j.m./l. Pierwotnymi punktami końcowymi badania były: zgon wewnątrzszpitalny, reoperacja, nasilony drenaż z osierdzia i jam opłucnowych oraz zwiększone zapotrzebowanie na masę erytrocytarną i produkty krwiopochodne.

W badaniu analizowano również wpływ przedoperacyjnego stosowania kwasu acetylosalicylowego na występowanie okołoperacyjnego zawału serca.

Definicje

Pewne wystąpienie okołoperacyjnego zawału serca zdefiniowano jako obecność nowych zespołów QS w EKG oraz nowych RWMA w badaniu echokardiograficznym, ze stężeniem CK-MB powyżej 30 j.m./l lub bez takiego stężenia. Możliwość wystąpienia okołoperacyjnego zawału serca określano przy stężeniu CK-MB wynoszącym ponad

30 j.m./l oraz stwierdzeniu nowego zespołu QS w EKG lub nowych RWMA w badaniu echokardiograficznym [13].

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu SPSS® 11.5 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) służącego do przechowywania i analizowania danych. Dane ciągłe wyrażono jako wartość średnią \pm SD. Częstości występowania danych kategoryalnych porównano, stosując test χ^2 , a dane ciągłe — standardowym *t*-testem. We wszystkich analizach z przedziałem ufności (CI, *confidence interval*) wynoszącym 95% wartość *p* mniejszą 0,05 przyjmowano za statystycznie istotną.

Wyniki

Stu pacjentów (50% całkowitej liczby) otrzymało kwas acetylosalicylowy, a jego podawanie wstrzymano w drugiej grupie na przynajmniej 7 dni przed wykonaniem CABG. Pomiędzy obydwoma grupami nie występowały istotne różnice w średniej wieku ani płci. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

U chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy częściej występowało większe krwawienie pooperacyjne (608 \pm 359,7 ml *vs.* 483 \pm 251,5 ml; *p* = 0,005) i wymagali oni przetoczeń większej ilości masy erytrocytarnej (1,32 \pm 0,97 j. *vs.* 0,94 \pm 1,02 j.; *p* = 0,008) oraz FFP (2 \pm 1,84 *vs.* 1,46 \pm 1,64; *p* = 0,03) we wczesnym okresie pooperacyjnym. Jednak w przypadku przetoczeń płytek krwi nie stwierdzono istotnych różnic między grupami (0,45 \pm 1,32 *vs.* 0,28 \pm 0,84 j. płytek krwi; *p* = 0,25). W żadnej z grup nie zanotowano przypadków zgonów w trakcie hospitalizacji.

W przypadku wtórnych punktów końcowych badania u chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy stwierdzano istotnie mniejszą częstość występowania nowych zespołów QS w badaniu EKG po operacji CABG (1% *vs.* 10%; *p* = 0,013). Grupy nie różniły się istotnie pod względem stężeń CK-MB oraz obecności RWMA (tab. 2).

Nie stwierdzono także istotnej statystycznie różnicy między grupami w częstości występowania pewnego lub prawdopodobnego okołoperacyjnego zawału serca. Potwierdzony zawał serca nie wystąpił u żadnego pacjenta przyjmującego kwas acetylosalicylowy, ale stwierdzono go u 3% chorych, u których nie stosowano tego leku (*p* = 0,24). Możliwość wystąpienia zawału stwierdzono u 5% osób z grupy pierwszej i u 8% pacjentów z grupy drugiej (*p* = 0,56).

Tabela 2. Ocena wskaźników okołoperacyjnego zawału serca

Zmienne	Pacjenci przyjmujący ASA (n = 100)	Pacjenci nieprzyjmujący ASA (n = 100)	p
Nowy zespół QS			
Tak	1 (1%)	10 (10%)	0,013
Nie	99 (99%)	90 (90%)	0,013
Podwyższona wartość CK-MB			
Tak	11 (11%)	18 (18%)	0,23
Nie	89 (89%)	82 (82%)	0,23
Nowe RWMA			
Tak	5 (5%)	8 (8%)	0,57
Nie	95 (95%)	92 (92%)	0,57

ASA (*acetylic salicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; CK-MB (*creatin kinase MB*) — kinaza kreatynowa MB; RWMA (*regional wall motion abnormality*) — odcinkowe zaburzenia kurczliwości

Dyskusja

Z niniejszego badania wynika, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego przed operacją CABG wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia krwawienia pooperacyjnego i koniecznością zwiększonych przetoczeń masy erytrocytarnej i świeżo mrożonego osocza. Wyniki te są sprzeczne z danymi pochodzącymi z innych badań, w których nie wykazano zwiększonego zapotrzebowania na produkty krwiopochodne u pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym [7–12]. Tuman i wsp. [8] udowodnili, że przedoperacyjne stosowanie kwasu acetylosalicylowego nie zwiększa potrzeby allogenicznego przetoczenia krwi podczas reoperacji tętnic wieńcowych. Kolejne badanie przeprowadzone przez Vuylsteke i wsp. [9] miało na celu ocenę stosowania kwasu acetylosalicylowego u chorych poddawanych CABG i wykazało, że ten sposób leczenia nie zwiększa utraty krwi, liczby reoperacji z powodu krwawienia ani zapotrzebowania na produkty krwiopochodne w trakcie hospitalizacji. Jednocześnie istnieją badania, które potwierdzają wyniki otrzymane przez autorów [3–6]. Ferraris i wsp. [6] analizowali wpływ kwasu acetylosalicylowego na krwawienie pooperacyjne po CABG. Przedstawione przez nich rezultaty potwierdzają hipotezę, że kwas acetylosalicylowy zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia pooperacyjnego. Niedawno Ferraris i wsp. [7] umieścili w wytycznych postępowania klinicznego zapis mówiący, że wskazane jest odstawienie leków przeciwplatekcyjnych o mniej intensywnym działaniu, takich jak kwas acetylosalicylowy, wyłącznie u pacjentów operowanych w trybie planowym, bez cech ostrego zespołu wieńcowego, z oczekiwaniem mniejszego zapotrzebowania na przetoczenia (klasa zaleceń IIA, stopień wiarygodności A).

W niniejszym badaniu częstość reoperacji z powodu krwawienia nie różniła się między grupami i wynosiła 3% ($p = \text{NS}$). Dacey i wsp. [11] nie stwierdzili znaczących różnic w liczbie reoperacji z powodu krwawienia pomiędzy pacjentami otrzymującymi kwas acetylosalicylowy a chorymi, u których takiej terapii nie wdrożono. Inne analizy potwierdzają, że przedoperacyjne podawanie kwasu acetylosalicylowego nie ma żadnego wpływu na częstość reoperacji spowodowanych zwiększonym krwawieniem [9], chociaż wnioski Basheina i wsp. [5] wskazują, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego przez 7 dni poprzedzających CABG wiąże się z większą częstością reoperacji spowodowanych krwawieniem, co z kolei wymaga większej liczby przetoczeń oraz przedłużonego czasu hospitalizacji i pobytu na oddziale intensywnej terapii. W swoim najnowszym badaniu Bybee i wsp. [15] wykazali, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego przez 5 dni przed CABG redukuje ryzyko pooperacyjnych zgonów szpitalnych, jest uważane za bezpieczne i nie zwiększa ani ryzyka reoperacji z powodu krwawienia, ani zapotrzebowania na przetoczenia produktów krwiopochodnych.

U pacjentów poddanych CABG leczonych za pomocą kwasu acetylosalicylowego zaobserwowano zmniejszenie liczby przypadków okołoperacyjnego zawału serca. Klein i wsp. [12] wykazali zmniejszenie częstości okołoperacyjnego zawału serca u chorych otrzymujących kwas acetylosalicylowy w okresie przedoperacyjnym. W niniejszym badaniu oceniano częstość występowania potwierdzonego oraz prawdopodobnego okołoperacyjnego zawału serca w dwóch grupach. Obecność nowych zespołów QS w badaniu EKG stwierdzano istotnie rzadziej u pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym ($p = 0,013$). Nie zanotowano jednak

istotnych różnic we wzroście stężenia CK-MB lub w występowaniu nowych RWMA (tab. 2). Ryzyko potwierdzonego oraz prawdopodobnego okołoperacyjnego zawału serca było mniejsze w grupie, w której przed operacją CABG stosowano kwas acetylosalicylowy, ale różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Ograniczenia badania

Niniejsze badanie zaprojektowano w celu oceny wpływu kwasu acetylosalicylowego na krwawienie pooperacyjne i przeprowadzono na małej liczbie pacjentów. Nie można wykluczyć, że zmniejszenie częstości okołoperacyjnego zawału serca mogłoby osiągnąć poziom istotności statystycznej przy badaniu większej grupy chorych.

Wnioski

W niniejszym badaniu wykazano, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego u pacjentów poddawanych planowemu CABG istotnie wpływa na nasilenie krwawienia pooperacyjnego oraz zwiększa potrzebę przetoczeń masy erytrocytarnej i świeżo mrożonego osocza. Nie stwierdzono wyraźnego zmniejszenia częstości potwierdzonych oraz prawdopodobnych przypadków okołoperacyjnego zawału serca. Autorzy proponują odstawienie kwasu acetylosalicylowego przynajmniej na 7 dni przed planowym pomostowaniem aortalno-wieńcowym.

Piśmiennictwo

1. Willard J.E., Lange R.A., Hillis L.D. The use of aspirin in ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 175–181.
2. Goldman S., Copeland J., Moritz T., Henderson W., Zadina K., Ovitt T. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA Cooperative study. *Circulation* 1994; 89: 1138–1143.
3. Taggart D.P., Siddiqui A., Wheatley D.J. Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss and transfusion requirements. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 50: 424–428.
4. Kallis P., Tooze J.A., Talbot S., Cowans D., Bevan D.H., Treasure T. Preoperative aspirin decreases post-operative blood loss; a prospective, randomized, placebo controlled, double blind clinical trial in 100 patients with chronic stable angina. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1994; 8: 404–409.
5. Bashein G., Nessly M.L., Rice A.L., Counts R.B., Misbach G.A. Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 89–93.
6. Ferraris V.A., Ferraris S.P., Lough F.C., Berry W.R. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 45: 71–74.
7. The Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force: Ferraris V.A., Ferraris S.P., Saha S.P., Hessel II E.A., Haan C.K., Royston B.D., Bridges C.R., Higgins R.S.D, Despotis G., Brown J.R.; The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion: Spiess B.D., Shore-Lesserson L., Stafford-Smith M.C., Mazer D., Bennett-Guerrero E., Hill S.E., Body S. Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: S27–S86.
8. Tuman K.J., McCarthy R.J., O'Connor C.J., McCarthy W.E., Ivanchovich A.D. Aspirin dose not increase allogeneic blood transfusion in reoperative coronary artery surgery. *Anesth. Analg.* 1996; 83: 1178–1184.
9. Vuylsteke A., Oduro A., Cardan E., Latimer R.D. Effect of aspirin in coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Vas. Anesth.* 1997; 11: 831–834.
10. Reich D.L., Patel G.C., Vela-Cantos F., Bodian C., Lansman S. Aspirin does not increase homologous blood requirements in elective coronary bypass surgery. *Anesth. Analg.* 1994; 79: 4–8.
11. Dacey L.J., Munoz J.I., Johnson E.R. i wsp. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 1797–1798.
12. Klein M., Keith P.R., Dauben H.P. i wsp. Aprotinin counterbalances an increased risk of peri-operative hemorrhage in CABG patients pretreated with aspirin. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1998; 14: 360–366.
13. Rawitscher R.E., Jones J.W., McCoy T.A., Lindsley D.A. A prospective study of aspirin's effect on red blood cell loss in cardiac surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 1991; 32: 1–7.
14. Adams D.H., Antman E.M. Medical management of the patient undergoing cardiac surgery: W: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. red. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Wyd. 6. W.B. Saunders, Philadelphia 2001: 2070.
15. Bybee K.A., Powell P.D., Valeti U., Rosales G., Kopecky S.L., Mullany C., Wright S. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112: 286–292.