

Acil Koroner Bypass Cerrahisinde Preoperatif Antitrombotik Tedavinin Postoperatif Kanama Üzerine Etkisi

EFFECT OF PREOPERATIVE ANTITHROMBOTIC THERAPY ON POSTOPERATIVE BLEEDING IN EMERGENCY CORONARY BYPASS GRAFTING SURGERY

Barlas N.AYTAÇOĞLU*, İlhan MAVİOĞLU*, Nehir SUCU*, Necmi KÖSE**, Murat DİKMENGİL***

* Yrd.Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD,

** Arş.Gör.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD,

*** Prof.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD, Başk., MERSİN

Özet

Giriş: Kararsız (unstable) koroner sendromların acil tedavileri sırasında önceden potent antitrombotik (aspirin, clopidogrel) ve anti-anginal (beta-bloker ve nitrat) ajanların kullanılması standart hale gelmiştir (1-3). Bu uygulamalar her ne kadar hayat kurtarıcı olsalar da özellikle clopidogrel ve benzerleri ile premedikasyon uygulanmış bazı hastalarda anjiyografi sırasında veya sonrasında acil cerrahi bir endikasyonun doğması halinde antidot ile geri dönüşümsüz olmalarından kaynaklanan cerrahi sonrası kanama problemleriyle karşı karşıya kalabilmektedir (3).

Materyal ve Metod: 15.04.2000 – 12.03.2002 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda perkütan koroner girişim (PCI) uygulanan 1006 hastadan preoperatif antitrombotik ajan (clopidogrel) kullanımı söz konusu olan 3 hasta Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda acil şartlarda ameliyata alınmışlardır. Bu hastalar (acil grup) aynı dönemde antitrombotik tedavi alan ancak elektif şartlarda ameliyat edilen 6 olguluk bir gruba (kontrol grubu) postoperatif kanama, kan ürünleri transfüzyonları, enfeksiyon ve mortalite bakımından karşılaştırıldılar.

Sonuçlar: Hastaların (acil grup) postoperatif ilk altıncı, on ikinci ve yirmi dördüncü saatteki kanama miktarları 983.33 ± 365.53 cc. (mean \pm SE), 1383.33 ± 558.52 cc. ve 1866.67 ± 470.22 cc. olmuştur. Kontrol grubunda ise aynı saatlerdeki kanama miktarları 166.67 ± 16.67 cc., 283.33 ± 16.67 cc. ve 383.33 ± 44.10 cc.'dir.

Tartışma: Acil koroner bypass cerrahisinde aspirin ve adenosin difosfat (ADP) reseptör antagonist kullanımı (clopidogrel) elektif şartlarda morbidite ve mortalite üzerine çok etkili olmasa da acil şartlarda kanama riskini artırmaktadır kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Clopidogrel, Postoperatif kanama

T Klin Kalp Damar Cerrahisi 2003, 4:148-151

Summary

Objective: The fore-use of anti-thrombotic (aspirin, clopidogrel) and anti-anginal (beta-blockers, nitrates) drugs in emergency interventions for unstable coronary syndromes has become the standard application (1-3). Although being a life-saving practice whenever a surgical indication arises during or after coronary angiography in patients premedicated with clopidogrel and similar drugs which are not reversible with any antidotes, it is likely to come across with bleeding problems postoperatively (3).

Materials and Methods: Between 15.04.2000 – 12.03.2002 three patients out of 1006 undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) in Mersin University, School of Medicine, Cardiology Department and who were given anti-thrombotic therapy (clopidogrel) preoperatively were taken to emergency coronary artery bypass grafting operations in Cardio-Vascular Surgery Department. These patients (emergency group) were compared with a control group that consisted of patients who used clopidogrel before operation but operated upon under elective conditions in terms of postoperative hemorrhage, blood products, transfusion rates, infection and mortality.

Results: The amount of drainage in the emergency group after the first 6th, 12th and 24th hours was 983.33 ± 365.53 cc (mean \pm SE), 1383.33 ± 558.52 cc. and 1866.67 ± 470.22 cc while these were found to be 166.67 ± 16.67 cc., 283.33 ± 16.67 cc. and 383.33 ± 44.10 cc. in the control group.

Conclusion: We strongly believe that combined use of aspirin and an adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist (clopidogrel) therapy before coronary artery bypass grafting (CABG) operations may not have an effect on morbidity and mortality under elective conditions but it is likely to give rise to mortality and morbidity under emergency conditions.

Key Words: Clopidogrel, Postoperative bleeding

T Klin J Cardiovascular Surgery 2003, 4:148-151

Kararsız (unstable) koroner arter hastalıklarının acil tedavileri sırasında önceden potent antitrombotik (aspirin, clopidogrel) ve anti-

anginal (beta-bloker ve nitrat) ajanların kullanılması standart hale gelmiştir (1-3).

Bu uygulamalar her ne kadar hayat kurtarıcı

olsalar da özellikle clopidogrel ve benzerleri ile premedikasyon uygulanmış bazı hastalarda anjiyografi sırasında veya sonrasında acil cerrahi bir endikasyonun doğması halinde antidot ile geri dönüşümsüz olmalarından kaynaklanan cerrahi sonrası kanama problemleriyle karşı karşıya kalılabilmektedir (3). Bu tür ilaçların kullanılmadığı durumlarda standart koroner arter bypass greftleme (CABG) sonrasında kanamaya bağlı re-eksplorasyon %2.3 oranında görülmekte ve sebepleri arasında yetersiz cerrahi hemostaz, koagülasyon bozuklukları veya bunlarla birlikte veya tek başına platelet anormallikleri suçlanmakta ancak bunlara ek olarak verilen antitrombotik ajanların kanamaya katkısı tartışılmaktadır (4). Kliniğimizde preoperatif clopidogrel verilen ancak acil şartlarda operasyona alınan üç hasta nedeniyle konu gelişen komplikasyonlar da göz önüne alınarak geriye dönük olarak irdelenmiştir.

Materyal ve Metod

15.04.2000–12.03.2002 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda perkütan koroner girişim (PCI) uygulanan 1006 hastadan preoperatif antitrombotik ilaç (aspirin ve clopidogrel) kullanımı söz konusu olan hastalardan üçü Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı'nda acil şartlarda ameliyata alınmışlardır.

Olguların Sunumu

Olgu 1: 49 yaşında erkek hasta. İki damar hastalığı mevcuttu. Daha önce aspirin 150 mg/gün dozunda kullanmakta idi ve PCI öncesi 300 mg. clopidogrel verilmişti. PCI sonrasında intraperikardiyal hemoraji ve tamponad saptandı. Hasta solunum arresti nedeniyle entübe edildi ve acil şartlarda operasyona alındı. Kardiyopulmoner bypass (CPB) kullanılarak CABG uygulandı. Postoperatif kanama nedeniyle ekstübasyonu 22. saatte yapıldı. Ciddi yara enfeksiyonu gelişen hasta medikal tedavi ve pansuman ile düzeldi. Ameliyatı takip eden 41. günde taburcu edildi.

Olgu 2: 71 yaşında bayan hasta. Yandaş patoloji olarak oral antidiyabetik ile regüle diabetes mellitus mevcuttu. 100 mg/gün dozunda aspirin kullanmakta olan ve kararsız angina pektoris tanısı

alan hastaya anjiyografi öncesinde PCI olasılığı nedeniyle 300 mg. clopidogrel verilmişti. Anjiyografide sol ana koroner arterde trombüs olduğu gözlemlendi. Angina pektoris medikasyon ile kontrol altına alınamayan hasta acil şartlarda ameliyata alındı ve CPB kullanılarak üç damarına CABG uygulandı. Postoperatif 6. saatte kanama nedeniyle revizyona alınan hasta 83. saatte ekstübe edildi. Daha sonra yara enfeksiyonu ve mediastinit gelişmesi üzerine genel durumu bozulan hasta yoğun bakıma alındı ve 41. günde exitus oldu.

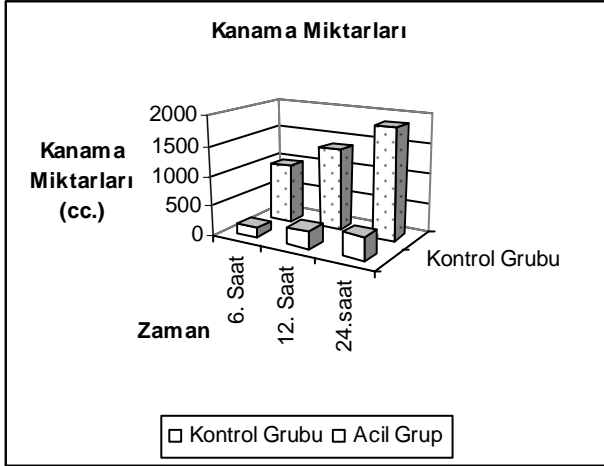
Olgu 3: 64 yaşında erkek hasta. Yandaş patoloji olarak diyet ile regüle olan diabetes mellitus ve geçirilmiş eski miyokard enfarktüsü mevcuttu. Stabil angina pektoris yakınması olan ve 150 mg/gün aspirin kullanan hastaya anjiyografi öncesinde PCI olasılığı nedeniyle 300 mg. clopidogrel verilmişti. Hastaya sol ön inen artere stent uygulandı. Yatağına alınan hastanın genel durumunun bozulması üzerine yapılan ekokardiyografide tamponada neden olan intraperikardiyal mayi saptandı. Hasta hazırlık aşamasında kardiyak arrest oldu ve resüsitasyon ile ameliyata alındı. CPB kullanılarak CABG uygulandı. Postoperatif 22. saatte kanama nedeniyle hasta revizyona alındı. Revizyon sonrasında 28. saatte ekstübe edildi. Daha sonra yara enfeksiyonu ve mediastinit gelişen hasta genel durumunun bozulması üzerine yoğun bakıma alındı ve postoperatif 68. günde exitus oldu.

Bu hastalar ameliyat öncesinde aspirin ve clopidogrel kullanan, aynı dönemlerde fakat elektif şartlarda opere edilen 6 olguluk kontrol grubuyla postoperatif kanama, kan ürünleri transfüzyonları, enfeksiyon ve mortalite bakımından karşılaştırıldılar.

Hastaların (acil grup) postoperatif ilk altıncı saatteki kanama miktarları 983.33 ± 365.53 cc. (mean \pm SE), on ikinci saatte 1383.33 ± 558.52 cc. ve yirmi dördüncü saatte 1866.67 ± 470.22 cc. olmuştur.

Kontrol grubundaki hastalarda aynı saatlerdeki kanama miktarları ise sırasıyla 166.67 ± 16.67 cc., 283.33 ± 16.67 cc. ve 383.33 ± 44.10 cc.dir. (Grafik 1).

Acil cerrahi grupta bir hastada iki ünite trombosit süspansiyonu kullanılmış kontrol gru-

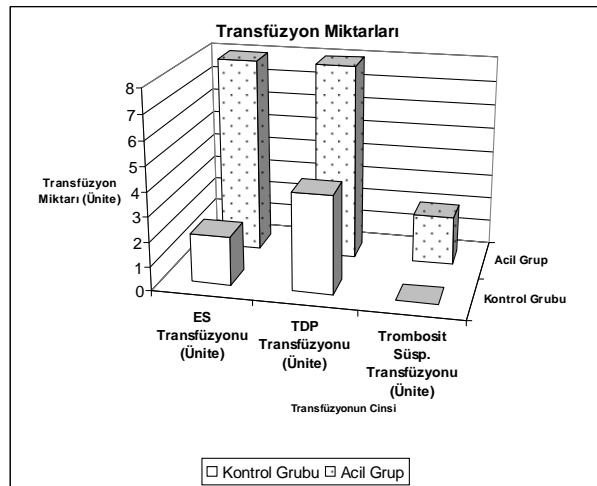


Grafik 1. Postoperatif Kanama Miktarı

bunda ise gereksinim olmamıştır. Acil cerrahi grupta hastalara verilen eritrosit süspansiyonu miktarı toplam 8 ± 2 ünite, taze donmuş plazma miktarı 8 ± 2.08 ünite iken kontrol grubunda bu değerler 2.33 ± 1.45 ünite ve 4.67 ± 1.45 ünite olmuştur (Grafik 2). Kontrol grubundaki hastalarda revizyon, mediastinit ve/veya exitus olmadı.

Tartışma

Clopidogrel platelet yüzeyindeki ADP reseptörlerine selektif ve geriye dönüşümsüz olarak bağlanan, bunlara antagonist etki gösteren ve platelet agregasyonunu yine geriye dönüşümsüz

Grafik 2. Postoperatif Transfüzyon Miktarları
ES: Eritrosit Süspansiyonu, TDP: Taze Donmuş Plazma, Trombosit Süsp: Trombosit Süspansiyonu.

Grafik 2. Postoperatif Transfüzyon Miktarları

olarak inhibe eden bir "tiyepiridin"dir (5-8). Bu antagonizma nedeniyle platelet fibrinojen bağlanmasının %50-70i inhibe olur (9). Bu mekanizmayla clopidogrel siklooksijenazı inhibe eden ve tromboksan A2 düzeyini düşüren aspirinin gösterdiği antitrombotik mekanizmadan farklı bir etkinlik gösterir (4, 9). Aterosklerotik vasküler hastalığı olan 19185 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (CAPRIE) clopidogrel'in yıllık miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arteriyel oklüzyonlara bağlı iskemik olaylardan tek başına kullanımının koruyuculuk bakımından aspirinden daha iyi olduğu ortaya konulmuştur (4,5,8). Ayrıca CURE çalışmasında clopidogrel'in aspirin ile kombinasyonunun tek başına aspirin ile karşılaştırılması yapılmış ve kombinasyon lehine sonuçlar elde edilmiştir (10). Yapılan araştırmaların hemen tamamında clopidogrel'in daha iyi tolere edildiği ve başta gastro intestinal sistemden hemoraji olmak üzere nötropeni, trombositopeni gibi yan etkilerinin daha az olduğu belirtilmektedir (5,8,9). Yine de bu ilaca bağlı trombotik, trombositopenik purpura (11), hemolitik üremik sendrom (12), diffüz alveolar hemoraji (13) gibi nadir ama majör komplikasyonlar bildirilmiştir ve klinisyenlerin dikkati çekilmiştir.

Akut veya kararsız koroner sendromlarda antitrombotik ilaçların etkilerinin çabuk ve kalıcı olmalarına ihtiyaç vardır. Helft ve ark. (14) 300 mg. clopidogrel ile ön yükleme yapılan hastalarda antitrombotik etkinin 2. saatten itibaren başladığını göstermişlerdir. Plateletler üzerindeki ADP reseptörlerinin geriye dönüşümsüz olarak 2 saat gibi kısa bir sürede inhibe edilmesi ve antitrombotik etkinin başlaması bunun yanı sıra bir antidot ile etkisinin giderilememesi acil durumlara karşılaşılabildiğinde cerrahi girişimler açısından sakıncalar yaratabilmektedir. İlacın eliminasyonu ilaca maruz kalan trombositlerin yenilenmesine kadar geçen süreyle bağlantılı olacağından bu hastalarda trombosit sayısından bağımsız olarak postoperatif trombosit süspansiyonu verilmesi önerilmektedir (4).

Payne ve ark. (15) aspirin ve clopidogrel kombinasyonu alan hastalarda açık kalp cerrahisine gidenlerin kanama miktarlarının daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda

hasta gruplarımızdaki sayılar anlamlı bir istatistik çalışmaya olanak vermemiştir ancak bu küçük ölçekte bile Hongo ve ark. (3), Payne ve ark. (15) çalışmalarını ve Yende'nin (4) gözden geçirme sonuçlarını destekler niteliktedir.

Sonuç: ADP reseptör blokeri clopidogrel ve aspirin kullanımı elektif şartlarda morbidite ve mortalite üzerine çok etkili olmasa da acil şartlarda riski artırmaktadır kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Newby DE, Fox KA. Unstable angina: the first 48 hours and later in-hospital management. *Br Med Bull* 2001; 59: 69-87.
2. Campbell RW, Wallentin L, Verheugt FW, Turpie AG, Maseri A, Klein W, Cleland JG, Bode C, Becker R, Anderson J, Bertrand ME, Conti CR. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1998; 21:314-22.
3. Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 231-7.
4. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29:2271-5.
5. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997; 54:745-50.
6. Gurbel PA, O'Connor CM, Cummings CC, Serebruany VL. Clopidogrel: the future choice for preventing platelet activation during coronary stenting? *Pharmacol Res* 1999; 40:107-11.
7. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs* 2000; 60:347-77.
8. Thizon-de-Gaulle I. Antiplatelet drugs in secondary prevention after acute myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 1998; 17:993-7.
9. Schror K. Clinical pharmacology of the adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist, clopidogrel. *Vasc Med* 1998; 3:247-51.
10. Doggrell SA. Clopidogrel. A CURE in acute coronary syndromes? *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:351-3.
11. Nara W, Ashley I, Rosner F. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel administration: case report and brief review. *Am J Med Sci* 2001; 322:170-2.
12. Moy B, Wang JC, Raffel GD, Marcoux JP 2nd. Hemolytic uremic syndrome associated with clopidogrel. A case report. *Arch Intern Med* 2000; 160:1370-2.
13. Kilaru PK, Schweiger MJ, Kozman HA, Weil TR. Diffuse Alveolar hemorrhage after clopidogrel use. *J Invasive Cardiol* 2001; 13:535-7.
14. Helft G, Osende JE, Worthley SG, Zaman AG, Rodriguez OJ, Lev EI, Farkouh ME, Fuster V, Badimon JJ, Chesobro JH. Acute antithrombotic effect of a front-loaded regimen of clopidogrel in patients with atherosclerosis on aspirin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2316-21.
15. Payne DA, Hayes PD, Jones CI, Belham P, Naylor AR, Goodall AH. Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. *J Vasc Surg* 2002; 35:1204-9.

Geliş Tarihi: 28.04.2003

Yazışma Yazarı: Dr.Barlas N.AYTAÇOĞLU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi AD,
Zeytinlibahçe Caddesi
33079 MERSİN
baytacoglu@isbank.net.tr