

Антитромбозна терапия в периперативния период при несърдечна хирургия

Огнян Шербанов, Теодора Недева

Antithrombotic Therapy in the Perioperative Period for Non-cardiac Surgery: Atherosclerotic cardiovascular disease, in all of its forms, is one of the most important causes for high mortality in the world and in particular in our country. Patients with these diseases usually take a lot of drugs, among which are anti – platelet agents and anticoagulants. Usage of such medications, increases the risk of bleeding, especially in patients for non- cardiac surgery. On the other side, interrupting the intake of these drugs perioperatively, can lead to cardio – vascular complications. The multidisciplinary team engaged with the surgery of the cardiac patient for non – cardiac interventions should be very well informed about the type of the medications taken, their pharmacology and the period their intake should be stopped or changed.

Key words: *noncardiac surgery, anti-platelet agents, anticoagulants, antidotes*

ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки достиженията на съвременната медицина, атеросклеротичните съдови заболявания остават водеща причина за заболяемост и смъртност в Европа и в частност в България. Тук се включват различните форми на исхемична болест на сърцето (ИБС), атеросклеротични заболявания на аортата, съдовете на крайниците, мозъка, бъбреците и др. Пациентите с подобни заболявания приемат медикаменти от различни групи, като неизменно използват разнообразни антитромбозни средства- антиагреганти и/или антикоагуланти. Това неминуемо покачва риска от кървене, като този проблем става особено изявен в периперативния период при несърдечна хирургия. От една страна остава рискът от периперативно кървене, а от друга- рискът - прекъсването на антитромбозната терапия периперативно да доведе до нови сърдечно-съдови усложнения (ССУ).

ИЗЛОЖЕНИЕ

Едно от предизвикателствата пред лекуващия екип в периперативния период при несърдечна хирургия е да изясни реалния сърдечно-съдов статус на пациента, приеманите от него лекарства (в частност- антитромбозната му терапия) и да прецени кои от тях могат временно да се спрат периперативно, за какъв срок и с какво да се заменят при нужда.

Антитромбозните средства, използвани масово в амбулаторни условия, условно се делят на антиагреганти и антикоагуланти.

Антиагреганти:

Аспиринът е най-често използваното антитромбозно средство сред населението. Нерядко употребата му е до голяма степен неоправдана и плод по-скоро на рекламни кампании по средствата за масова информация. През 2006 година в European Heart Journal са публикувани резултатите от мета-анализ на голям брой проучвания, показващи че рискът от кървене периперативно се повишава 1,5 пъти при приемащите Аспирин, като кървенето рядко е било тежко и животозастрашаващо, с изключение на случаите на интракраниална хирургия или простатектомия. От друга страна, рискът от периперативни сърдечно-съдови усложнения след спиране на аспириновия прием при пациенти с доказана ИБС, особено при тези с преживяни ревазуларизационни процедури, се повишава до 3 пъти. [5] При всеки пациент подходът трябва да е индивидуален, като препоръките са при пациенти, приемащи аспирин или двойна антиагрегантна терапия след ревазуларизационни процедури, спирането им да става само при животозастрашаващо кървене, като в тези случаи се позволява периперативно преливане на тромбоцитна маса или приложение на други хемостазни агенти. [7] В

случая става дума за оценка на риска от кървене при необходимост от спешни оперативни интервенции.

Плановите операции се препоръчва да се отложат до момента, в който евентуалното временно прекъсване на антиагрегантната терапия, не би довело до повишаване на риска от периперативни ССУ. Препоръчителните срокове за отлагане на операция според АСС/АНА са минимум 14 дни след балонна ангиопластика, 30 дни след имплантация на стент тип bare-metal или 1 година след имплантация на медикамент-излъчващ стент. При нужда от оперативна процедура преди тези срокове не се препоръчва прекъсване на терапията с Аспирин, а тази с P2Y₁₂-рецепторни антагонисти (Clopidogrel, Ticagrelor или Prasugrel) може временно да бъде временно прекъсната и възобновена веднага, когато е възможно постоперативно. [3,11] В случаи на много висок риск от периперативна инстен тромбоза може да се обсъжда дори временно венозно приложение на GP IIb/IIIa-инхибитори (Tirofiban или Eptifibatide). [11] В препоръките на ESC, касаещи оптималните срокове за планова несърдечна хирургия след перкутанна коронарна интервенция с имплантация на bare-metal стент, има известна разлика от тези на АСС/АНА. Препоръчва се операцията да се отложи с минимум 6 седмици след проведената перкутанна интервенция (ПКИ), но за предпочитане е отлагане с 3 месеца. Предлага се също така, когато горепосочените срокове не могат да се спазят, оперативната интервенция да се извършва в центрове с възможност за извършване на спешна СКАГ и ПКИ, следоперативно при съответни индикации. [7,12]

Важно е също да се знае, че не всички хирургични интервенции изискват задължително прекъсване на антиагрегантната терапия. Дентални интервенции, малки кожни процедури, операция за катаракта, не налагат спиране на двойната антиагрегантна терапия поради приемливо нисък риск от кървене. По-висок е рискът от кървене при гинекологични и урологични операции, в коремната и торакална хирургия, особено при удължено време на кървене и съсирване от лабораторните тестове.

Открит остава и въпросът колко време преди плановата операция да се спре антиагрегантната терапия, за да се понижи достатъчно рискът от кървене. В литературата няма ясно определени срокове. Наличните данни и препоръки касаят спирането на антиагрегантите преди сърдечни операции- аорто-коронарен байпас или клапно протезиране, като се препоръчва спиране на Clopidogrel да стане 7 дни преди плановата операция. Едно проучване сред ортопедични центрове в Шотландия показало, че практиката е била да се спира Clopidogrel 5 до 21 дни (най-често 7 дни) преди ортопедична операция, а когато поради травматизъм се е налагала спешна оперативна намеса, тя се е извършвала на фона на лечение с Clopidogrel, често в комбинация с Aspirin. Не са регистрирани случаи на значително кървене периперативно сред пациентите оперирани по спешност на фона на двойна антиагрегантна терапия, дори парадоксално кървенето е било по-значимо сред тази, спрели Clopidogrel поне седмица преди операцията. Всички интервюирани центрове са споделили, че не прекъсват терапията с Aspirin предоперативно предвид позитивния му ефект в профилактиката на дълбока венозна тромбоза и белодробен тромбоемболизъм, като допълнително добавят и нискомолекулярен хепарин или фондапаринукс с подобна цел. [9] Подобни данни са отчетени и при пациенти от съдова хирургия, получили периперативно епидурална анестезия и аналгезия. При тях не са възникнали неврологични усложнения или значими хематоми на мястото на епидуралната катетеризация при пациентите, продължаващи приема на Clopidogrel периперативно. [6]

Всичко казано потвърждава тезата за необходимостта от внимателна съпоставка на риска от периперативно кървене с риска от коронарни инцидентни

след преждевременно прекъсване на терапията с антиагреганти, особено при пациенти, преживяли реваскуларизационни процедури.

В насоките и на ESC, и на ACC/AHA от 2014г. се препоръчва при висок риск от периперативно кървене и взето решение за спиране на антиагрегантната терапия преди планова интервенция това да става поне 5 дни (оптимално- 10 дни) преди планираната операция, като при липса на постоперативно кървене и адекватна хемостаза същата терапия да се възобнови след 24 часа. В случаи на спешност, при пациенти приемащи антиагреганти и с потенциално висок риск от масивно кървене, се препоръчва трансфузия на тромбоцитна маса. [3,7,11,12]

Вероятно разработването на нови антиагреганти, с подобни на Clopidogrel антитромбозни свойства, но с реверзибилна блокада на тромбоцитната агрегация, ще се позволи за по-кратко да бъде прекъсвана подобна терапия в периперативния период и ще се намали рискът от коронарни усложнения, свързани с преждевременно прекъсване на двойната антиагрегантна терапия. Подобни свойства притежава използвания при проучването PLATO Ticagrelor, който заради краткия си полуживот се прилага двукратно дневно и е също толкова ефективен в лечението на пациенти с остър коронарен синдром, колкото и Clopidogrel. Двадесет и четири часа след прекъсването му тромбоцитите възстановяват своята функция и това би позволило извършване на оперативна интервенция с понижен риск от кървене.[10] Огромни надежди се възлагат и на новия реверзибилен P2Y₁₂-инхибитор за венозно приложение Cangrelor, който успешно е изпитан като bridging-therapy в периперативния период преди години, не все още не е достъпен на пазара.[4]

Антикоагуланти

Пациентите, приемащи антикоагуланти при необходимост от несърдечна оперативна интервенция също са предизвикателство за лекуващия екип.

Антикоагулантите се разделят на парентерални и перорални средства. Най-масово използвания перорален антикоагулант е Аселосимарол, по-известен с търговското си наименование Синтром (от групата на антагонистите на витамин К-ВКА). Пациентите приемащи Синтром периодично проследяват показателя INR (international normalized ratio), като за адекватна антикоагулация говорим при INR=2,0-3,0(3,5). Всички пациенти, приемащи Синтром са с повишен риск от пери- и постоперативно кървене. Същевременно повечето от тях приемат медикамента защото са с повишен риск от тромботични и тромбоемболични усложнения. Това налага временно преминаване към парентерална антикоагулантна терапия периперативно в дозови режими, позволяващи от една страна провеждане на интервенцията с минимален риск от кървене, а от друга- профилактика на тромбоза и тромбоемболия.

Кои са рисковите пациенти и как да подходим индивидуално към всеки от тях? Повишен тромбоемболичен риск е налице сред пациенти с тромбофилия, предсърдно мъждене, механични клапни протези, както и след имплантация на биологични клапни протези или валвулопластика до 3 месеца след процедурата, скорошен инцидент на белодробен тромбоемболизъм (до 3 месеца). При INR <1.5, оперативната интервенция може да се проведе с минимален риск от кървене. За да се достигнат подобни стойности на INR, се налага спиране на пероралния антикоагулант поне 3-5 дни преди планова интервенция и замяната му с терапевтична доза нискомолекулярен хепарин (НМХ) подкожно или нефракциониран хепарин (НФХ) венозно, като това трябва да стане 1 ден след спиране на Синтрома. Последната доза НМХ се прилага 12 часа преди хирургичната интервенция, а

венозната инфузия с НФХ се спира 4 часа преди процедурата. Приложението на НМХ или НФХ се подновява поне 12 часа след операцията при липса на активно кървене. На втория-третия ден се подновява и терапията с перорален антикоагулант, успоредно с парентералния, като последния се спира едва след достигане на терапевтични нива на INR (2,0-3,0). Препоръчва се ако в деня преди плановата интервенция се установи $INR > 1,7$, да се приложи 1 мг вит.К подкожно и да се повтори INR в деня на операцията. Ако резултатът е отново $INR > 1,7$ могат да се влеят 1 или 2 единици прясно замразена плазма предоперативно. Тези манипулации целят избягване на неоправдано отлагане на планови операции и същевременно редукия на риска от периперативно кървене. При наличие на механични клапни протези обаче подобни опити за бързо понижаване на INR не се препоръчват и в интерес на безопасността на пациента е да се отложи операцията до достигане на $INR < 1,5$. Важно уточнение е, че липсват достатъчно рандомизирани проучвания по отношение безопасността от приложението на терапевтични дози НМХ периперативно при двуклапни протезирани пациенти или при наличие на по-стари механични протези поставени на митрална позиция (т.нар. caged-ball протези). В тези случаи се препоръчва периперативно използване само на венозен НФХ с проследяване на aPTT и адаптиране на дозата по утвърден протокол. При нужда от спешна операция при пациенти, приемащи амбулаторно индиректен антикоагулант заради преживян еднократен инцидент на белодробен тромбоемболизъм преди повече от 6 месеца или предсърдно мъждене при нисък CHA_2DS_2-VASc SCORE, също са предизвикателство за лекуващите екипи. Приложението на вит.К, дори и във венозна инфузия, не може бързо да възстанови коагулационните отклонения-ефектът настъпва след 6-12 часа. Въпреки това се препоръчва приложението на ниска доза вит.К 2,5-5,0 мг в инфузия за 1-2 часа, паралелно с инфузия на 1-2 единици прясно замразена плазма или други фактори на протромбиновия комплекс, чиито ефект за възстановяване на коагулационния статус настъпва много по-бързо. На 6-я час след операцията се препоръчва стартиране на венозна инфузия с НФХ с цел профилактика на тромботични усложнения.[7,12]

При пациентите, които са на венозна инфузия с НФХ, операция може да се предприеме без повишен риск от кървене 4-6 часа след прекратяване на инфузията с НФХ. Когато обаче спешността изисква незабавно предприемане на оперативна интервенция, средство на избор за бързо възстановяване на коагулационния статус в тези случаи се явява Протамин сулфат (антидот на НФХ). В препоръките на ESC е посочена схема за бързо изчисляване необходимата доза Протамин сулфат. Отчита се приложеното количество НФХ в последните 2 часа от инфузията и на всеки приложени 100 Е се влива 1 мг от посочения антидот. Когато инфузията с НФХ е прекратена преди 30-120 минути, прилаганата доза антидот е половината от изчислената доза, а когато от прекъсването на хепариновата инфузия са минали между 2 и 4 часа се прилага четвърт от изчислената доза Протамин сулфат. Във всички случаи е необходимо да се знае, че максимална доза на Протамин сулфат е 50 мг. Подобен подход се прилага и при субкутанно прилаган НФХ [7]

Същевременно важно е да се знае, че при операции с нисък риск от кървене (операции за катаракта или малки кожни интервенции) подобно на случаите с антиагрегатна терапия, не е необходимо временно спиране на терапията с

индиректен антикоагулант, а само поддържане на INR близо до долната терапевтична граница за съответното заболяване (т.е. около 2,0). [12]

В последните години в медицината навлязоха и се утвърдиха за употреба т.нар. нови орални антикоагуланти (НОАК). Те се използват основно като алтернатива на ВКА (Sintrom, Warfarin) с цел профилактика на тромбоемболични инциденти при пациенти с неклапно предсърдно мъждене [1] или първична и вторична профилактика на ДВТ и БТЕ[2]. В България се използват основно Dabigatran, Rivaroxaban и Apixaban. Тяхното предимство пред ВКА е избягване на честия контрол на INR, но в периоперативния период това се явява и техен недостатък, тъй като липсват общодостъпни тестове за проследяване на антикоагулантния им ефект, както и специфични антидоти, което в условия на спешна оперативна интервенция поставя пациента под риск от периоперативно кървене. В тези случаи EHRA (European Heart Rhythm Association) препоръчва отлагане на интервенцията с 12-24 часа след последния прием на НОАК[8]. Според препоръките на EHRA, при планови интервенции без риск от сигнификантно кървене (напр. за катаракта или глаукома) се препоръчва провеждането им в рамките на 18 до 24 часа след последния прием на НОАК и възстановяване на приема им след 6-я час. За процедури със сравнително нисък риск от периоперативно кървене и нормална бъбречна функция се предлага спирането на НОАК да стане 24 часа преди интервенцията, а при висок риск от кървене или увредена бъбречна функция-същото да стане 48 часа преди интервенцията. Възстановяването на приема на НОАК в тези случаи се препоръчва да стане 48-72 часа след интервенцията, като в този период следоперативно се налага временно използване на НМХ. [8]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирурзи, анестезиолози, терапевти, специалисти по здравни грижи- всички те са част от лекуващия екип на пациентите при несърдечни операции. Това означава, че трябва добре да се познават от всички рисковете както от кървене, така и от тромбоза при пациентите, използващи антитромбозни средства по различни причини. Това позволява прецизиране на сроковете за оперативна намеса, безопасно спиране или смяна на антиромбозната терапия с цел максимална безопасност за здравето на пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Караманска А, Гочева Н, Балабански Т и др. Нови перорални антикоагуланти за превенция на мозъчен инсулт при пациенти с пресърдно мъждене. МЕДИНФО 01/2010, Година X.
2. Траянов И. Нови перорални антикоагуланти за лечение на венозен тромбоемболизъм. INSPIRO- брой 1(13) Март 2013г.
3. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 2007;50:159-242.
4. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ et al. Bridging anti-platelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA 2012;307:265-274
5. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J 2006;27:2667-74.
6. Osta W, Akbary H, Fuleihan F. Epidural analgesia in vascular surgery patients actively taking clopidogrel. Br J Anaesth 2010;104(4):429-432.

7. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery. Eur Heart J. 2009;30(22);2769-2812.

8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J. 2013;34(27):2094-2106.

9. Joseph J, Pillai A, Bramley D. Clopidogrel in Orthopaedic patients: a review of current practice in Scotland. Thrombosis Journal 2007;5:6.

10. Wallentine L, Becker R, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045-1057

11. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. J Am Coll Cardiol. 2014; doi:10.1016/j.jacc.2014.07.944.

12. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282> 2383-2431.

За контакти:

Д-р Огнян Шербанов, МБАЛ Медика Русе, Кардиологично отделение,
тел: 0884 657 892, e-mail: bat_ogan@abv.bg

Доц. д-р Теодора Недева, д.м., Катедра "Здравни грижи", Русенски университет
"Ангел Кънчев", тел.: 0887 468 695, e-mail: teddy_nedeva@yahoo.com

Докладът е рецензиран.