

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 12.01.2010 • Poprawiono/Corrected: 28.02.2010 • Zaakceptowano/Accepted: 02.03.2010

© Akademia Medycyny

Opieka okołooperacyjna pacjentów ze stentami dowieńcowymi - część I

Perioperative care of the patients with coronary artery stents – part I

Tomasz Bartkowiak

Szpital Kliniczny im. H. Świącickiego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu



Streszczenie

Przezskórne interwencje wieńcowe (PCI) oraz implantacja stentów dowieńcowych spowodowały szalony krok naprzód w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Niespodziewanie, niewątpliwy postęp na polu kardiologii inwazyjnej okazał się mieć poważne implikacje zarówno dla anestezjologów, jak i chirurgów. Nowy problem dotyczący optymalnego przygotowania i leczenia operacyjnego pacjenta z wszczepionym stentem dowieńcowym stanowi duże wyzwanie dla zespołu leczącego. Seria dwóch artykułów przedstawia historię PCI, rolę leków przeciwplateletowych, konsekwencje ich stosowania oraz szczegóły dotyczące okołooperacyjnej opieki pacjentów ze stentami dowieńcowymi. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 111-120.*

Słowa kluczowe: stenty, restenoza, zakrzepica, powikłania sercowe, leki przeciwplatetowe

Summary

Percutaneous coronary interventions (PCI) and coronary stents implantation have made a huge step in the management for patients with coronary artery disease. Unexpectedly, the undoubted progress in the interventional cardiology has turn out to have serious implications both for the anaesthesiologists and surgeons. The new problem regarding optimal management and surgical treatment of the patient with implantable coronary artery stent is off a tremendous challenge for medical team. This series of two articles presents history of PCI, the role of antiplatelets agents, consequences of their use and details of perioperative care of the patients with coronary artery stents. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 111-120.*

Keywords: stents, restenosis, thrombosis, cardiac complications, antiplatelets medications

Wstęp

Przez trzy ostatnie dekady jesteśmy świadkami bardzo dynamicznego rozwoju kardiologii interwencyjnej i idących za tym korzyści dla pacjentów. Nowy kierunek leczenia, jakim jest stosowanie przezskórnych interwencji wieńcowych z wszczepianiem stentów do naczyń wieńcowych oraz przedłużona podwójna terapia przeciwplatetkowa (zwykle kwas acetylosalicylowy

i kłopidogrel) zwiększyły znacząco liczbę takich chorych poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym. Opieka okołooperacyjna nad tymi pacjentami stawia anestezjologa przed dylematem związanym z ryzykiem okołooperacyjnej zakrzepicy w stencie w następstwie odstawienia leków przeciwplatetkowych a możliwością zwiększonej liczby krwawień w przypadku ich kontynuacji podczas interwencji chirurgicznej.

Niniejsza praca ma na celu przedstawienie aktualnych poglądów, zaleceń i kontrowersji dotyczących postępowania anestezyjologicznego z wyżej wymienionymi chorymi.

Historia

Do pełnego zrozumienia wagi tematu istotnym wydaje się przedstawienie ewolucji Przewodnych Interwencji Wieńcowych (PCI - *Percutaneous Coronary Interventions*). Obrazuje ona, w jaki sposób każda generacja PCI, oprócz niezaprzecznego postępu, owocowała nowymi i nieprzewidywanymi problemami [1].

Obecnie na świecie przeprowadza się więcej niż 2 miliony tego typu procedur u osób z chorobą wieńcową. U ponad 90% zostanie wszczepiony jeden lub więcej stentów a 5% z nich będzie miało operację niekardiologiczną w przeciągu roku od jego wszczepienia [2]. Szansa, iż anestezjolog, a także chirurg czy konsultujący kardiolog bądź internista, będzie miał kontakt z takim pacjentem jest więc bardzo duża.

Możemy wyróżnić następujące rodzaje PCI:

1. Przewodna angioplastyka wieńcowa z użyciem balonu (PTCA- *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*)
2. Atherektomia
3. Angioplastyka z implantacją stentu:
 - a. metalowego (BMS – *Bare Metal Stent*)
 - b. uwalniającego lek (DES - *Drug Eluting Stent*):
 - I generacja – Sirolimus (SES), Paklitaxel (PES)
 - II generacja - Everolimus, Zotarolimus

PTCA

Pierwszy zabieg u przytomnego pacjenta wykonał Grüentzig w 1977 roku w Zurychu.

Początkowa skuteczność wynosiła około 64%, z tego 14% chorych wymagało pilnego CABG a u 6% wystąpił zawał serca. Stopniowo skuteczność wzrosła do 90% [3]. Rozprężenie balonu jako indukcja „kontrolowanego urazu” zmienionej chorobowo tętnicy wieńcowej implikuje szereg zmian morfologicznych. Zaliczamy do nich: zniszczenie płytki miażdżycowej z tętniakowatym poszerzeniem środkowej warstwy naczynia (*tunica media*) i przydanki, odsłonięcie endotelium z natychmiastową akumulacją płytek krwi i fibryny, elastyczne odkształcenie naczynia do pierwotnego kształtu, pourazowe zwężenie tętnicy (*constrictive negative remodeling*) czy spazm naczyniowy [4]. Wszystkie

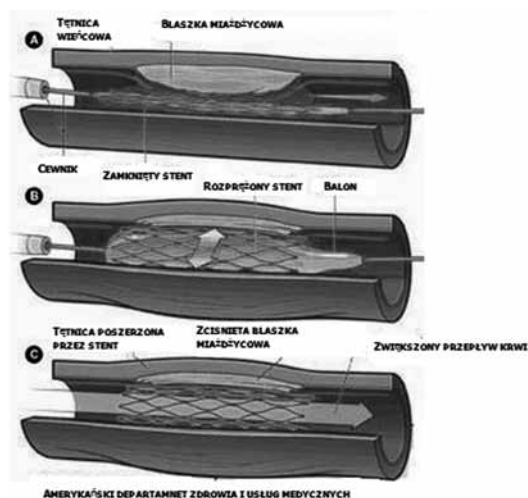
te zmiany wtórnie odpowiadają za ograniczenia wyżej wymienionej metody, ponieważ mogą prowadzić do ostrego zamknięcia naczynia u 4% do 8% pacjentów w ciągu pierwszych 24 godzin (z czego 20% wymaga pilnego CABG) oraz restenozy (prolifерacja mięśni gładkich oraz hiperplazja śródbłonna) u 30-60% pacjentów w przeciągu 6 miesięcy od zabiegu [3].

Atherektomia

Wraz ze stworzeniem w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku urządzeń umożliwiających wewnątrz-naczyniowe usunięcie blaszki miażdżycowej liczone na redukcję urazu tętnicy w porównaniu z PTCA. Pomimo znacznego sukcesu śródoperacyjnego, procent restenoz w przypadku rotacyjnej atherektomii i laserowej angioplastyki był wyższy aniżeli w przypadku PTCA. Co więcej, liczba ostrej zakrzepicy prowadzącej do zamknięcia naczynia wieńcowego, zawału bez uniesienia ST (NSTEMI) oraz śmiertelność po roku od zabiegu była znacząco wyższa w grupie atherektomii [5].

Stenty

Implantacja stentów, czyli odpowiedniej wielkości metalowej siateczki w naczyniu wieńcowym, poprawiła znacząco skuteczność angioplastyki balonem. Zabiegów polega na zakotwiczeniu uprzednio założonego stentu na cewniku z balonem, który to balon rozprężony w odpowiednim miejscu naczynia wieńcowego powoduje implantację stentu (Rycina 1).



Rycina 1. Implantacja stentu

Źródło zmodyfikowane z: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Angioplasty/Angioplasty_All.html

BMS

Idea użycia „ciała obcego” celem zapewnienia przepływu przez tętnicę pojawiła się w badaniu doświadczalnym Alexa Carrela w 1912 roku. Pierwszy stent dowieńcowy został wszczepiony pacjentowi po PTCA w 1986 roku, równocześnie we Francji i Szwajcarii.

W 1993 roku w USA BMS został zatwierdzony do leczenia ostrego zamknięcia naczynia wieńcowego po nieudanej PTCA oraz planowego użycia jako standard opieki nad pacjentami z chorobą wieńcową. Pomimo zmniejszenia częstości ostrego zamknięcia naczynia, u 16-24% chorych pojawił się problem ostrej (<24 godz.) oraz podostrej (24 godz. do 30 dni) zakrzepicy w stencie. Próby agresywnego leczenia przeciwzakrzepowego w postaci aspiryny, dekstranu, dipirydamolu, heparyny i warfaryny obniżyły wprawdzie ryzyko zakrzepicy do 3.5%, jednak za cenę wzrostu liczby krwawień do 15-18% i wydłużenia czasu hospitalizacji [6]. Dopiero użycie śródnaczyniowego USG i wysokich ciśnień zakotwiczenia stentu oraz dwulekowa terapia przeciwplatekowa aspiryną i tiklopidyną zaowocowały dramatyczną redukcją incydentów zakrzepicy w stencie do około 1.2% w chwili obecnej [7]. Kolejnym krokiem było zastąpienie tiklopidyny klopidoogrelem ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa, włączając w to mniejszą częstość neutropenii, zmian skórnych oraz zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Pomimo sukcesu na polu zakrzepicy „pięta Achillesowa” BMS okazała się restenoza, której odsetek waha się w granicach 12% do 25% w ciągu 6 miesięcy od implantacji stentu [8]. Jej częstość wzrasta nawet do 80% u pacjentów z grupy ryzyka (cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, skomplikowane umiejscowienie stentów).

DES

W odpowiedzi na nowo powstały problem stworzono stenty powlekane lekami mające miejscowo zapobiegać hiperprolifracji śródbłonka a tym samym restenozie oraz równocześnie utrzymywać optymalne światło naczynia po plastyce balonem.

Pierwszy DES został wszczepiony w 1999 przez Souza w Sao Paulo [9].

W obserwacji 4-letniej DES powodują zmniejszenie restenozy o 74% w porównaniu z BMS. Jej całkowite ryzyko wynosi 10-15%. Pierwsza generacja DES została dopuszczona do stosowania w Europie w 2002, natomiast w USA w 2003 roku. Stenty zawierały wówczas sirolimus albo paclitaxel. Porównanie tych leków zawiera tabela 1. W apogeum klinicznego entuzjazmu, jakim był rok 2005, aż 85% wszystkich stentów wszczepionych w USA i Europie to DES, z czego tylko 40% pacjentów miało jasno określone kryteria do ich implantacji tzw. *on-label*, a aż 60% tzw. *off-label* (poza wskazaniami FDA) [3]. Kryteria *on-label* wg FDA z 2007 dla DES:

- Pojedyncza zmiana *de novo* w naczyniu wieńcowym w stabilnej dusznicy bolesnej
- Cypher® (sirolimus) dla naczynia o wymiarze 2.5-3.5 mm, ≤30 mm długości
- Taxus® (paklitaxel) dla naczynia o wymiarze 2.5-3.75 mm, ≤28 mm długości

Pomimo początkowego zachwyty, coraz częściej zaczęto mówić o wadzie DES, jaką jest występowanie późnej zakrzepicy. Szczególnie gorąca debata rozgorzała wśród kardiologów na całym świecie po tym, jak w grudniu 2006 roku FDA ogłosiła niepokojące dane o zwiększonym odsetku późnej zakrzepicy w DES. Ogólne ryzyko zakrzepicy w stencie uwalniającym

Tabela 1. Porównanie dwóch najpopularniejszych leków pierwszej generacji Sirolimusa i Paklitaxelu

	Sirolimus	Paklitaxel
Pochodzenie	Antybiotyk makrolidowy (rapamycyna) produkowany przez grzyb <i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Lek p/nowotworowy otrzymywany z drzewa <i>Taxus brevifolia</i>
Rodzaj czynnika	Przeciwgrzybiczny i immunosupresyjny	P/nowotworowy używany w terapii raka piersi i jajnika
Działanie na komórkę	Cytostatyczny z właściwościami antymitotycznymi	Cytotoksyczny, zmienia funkcje mikrotubul i zaburza podziały mitotyczne
Mechanizm działania	Hamowanie fazy G1/S cyklu komórkowego	Hamuje replikację komórki w fazie G0/G1 i G1/M
Kinetyka	100% leku uwalnia się z polimeru w ciągu 4-6 tygodni	10% leku uwalnia się w ciągu 10-14 dni, pozostałe 90% sekwenyjnje w bliżej nieokreślonym czasie [10]

Źródło:[3].

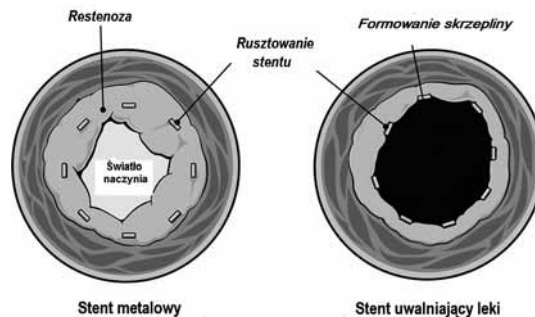
leki ocenia się na 0.5-3.1% [11]. Jeśli wystąpi, stanowi poważne powikłanie, gdzie śmiertelność waha się od 45% do 75%, a zawał serca rozwija się u 25% do 65% chorych.

Zakrzepica w stencie klasyfikowana jest na podstawie czasu, jaki upłynął od implantacji do jej wystąpienia:

- ostra – w przebiegu 24 godzin (<1%, komplikacje głównie z powodów mechanicznych),
- podostra - w ciągu 2 do 30 dni,
- późna – 30 dni do 1 roku,
- bardzo późna > 1 roku.

O ile jednak prawdopodobieństwo wczesnej zakrzepicy jest podobne zarówno dla BMS, jak i DES, o tyle zakrzepica późna występuje częściej wśród DES. W przypadku DES zakrzepica jest zjawiskiem pierwotnym i zależy od stopnia endothelizacji śródbłonna i intensywności leczenia przeciwplatekowego. Natomiast w przypadku BMS zakrzepica późna zależy od uszkodzenia miejsca uprzedniej rewaskularyzacji i wynosi 0.4-0.8%. Pomimo tego Ferrari i wsp. zanotowali 10 przypadków późnej zakrzepicy w BMS po zaprzestaniu pobierania aspiryny i miało to miejsce w 15 +/- 6.5 miesięcy po implantacji stentu [12].

Powikłanie w postaci niedrożności BMS (restenoza) i DES (zakrzepica) ilustruje rycina 2.



Rycina 2. Restenoza w BMS (po lewej) a zakrzepica w DES (po prawej)

Źródło:[3].

Liczne grupy badaczy starały się rozwickłać patofizjologię zakrzepicy w DES. W badaniach autopsyjnych w okresie 1-4 lat od ich wszczęcia Virmani i wsp. znaleźli: zapalenie eozynofilowe, zakrzepy, upośledzone gojenie naczyń, przetrwałe odkładanie fibryny i słabą endothelizację wśród 45% stentów [13]. Okazało się, że sirolimus i paklitaxel powodują uszkodzenie funkcji śródbłonna zarówno w obrębie stentu jak i dystalnie od niego, wzmagają także ekspresję tkankowego czynnika śródbłonkowego promując stan prozakrzepowy. Udowodniono również, iż sirolimus bezpośrednio aktywuje płytki krwi, indukuje ich lokalną agregację oraz przyczynia się do formowania lokalnej skrzepiny w stencie [3].

Tabela 2. Przykład różnych dostępnych na rynku medycznym stentów uwalniających leki

PRODUCENT	NAZWA	LEK	MATERIAŁ STENTU	POLIMER	ZGODA
Cordis/J&J	Cypher select	Sirolimus	stal nierdzewna	trwały	FDA/CE znak
Boston Scientific	Taxus Liberte	Paclitaxel	stal nierdzewna	trwały	FDA/CE znak
Medtronic	Endeavor	Zotarolimus	kobalt/chrom	trwały	CE znak
Abbott	ZoMaxx	Zotarolimus	tantal/stal nierdzewna	trwały	w trakcie badań
Biosensors	BioMatrix	Biolimus-A9	stal nierdzewna	bioabsorbcja	CE znak
Conor	CoStar	Paclitaxel	kobalt/chrom	bioabsorbcja	CE znak
Sahajanand	Supralimus	Sirolimus	stal nierdzewna	bioabsorbcja	CE znak
Terumo	Nobori	Biolimus-A9	stal nierdzewna	bioabsorbcja	w trakcie badań
Sorin	Janus	Tacrolimus	stal nierdzewna	żaden	CE znak
Orbus Neich	Genous	EPC capture	stal nierdzewna	trwały	CE znak
Biotronik	?	AVT-03	metal podlegający absorbcji	żaden	w trakcie badań
Abbott	BVS	Everolimus	materiał biodegradowalny PLLA	półkryształiczny (PDLLA)	badanie ABSORB

Źródło: zmodyfikowane z: Daemen i wsp. *Circulation* 2007; 116: 316-328

FDA – Amerykańska Agencja Do Spraw Żywności i Leków

CE – znak jakości Unii Europejskiej

Leki zawarte w DES wpływają więc negatywnie na krążenie oboczne. Dlatego w przypadku zakrzepicy w DES zawał przebiega tak gwałtownie.

Obecne próby zmniejszenia ryzyka zakrzepicy w DES opierają się głównie na zastosowaniu:

- bioresorbowalnych polimerów (na przykład bio-ceramicznych),
- stentów bezpolimerowych, gdzie lek deponowany jest w materiale w postaci mikropor,
- stentów dwuwarstwowych pokrytych heparyną i sirolimusem,
- EPC-stentów (*Endothelial Progenitor Cell*) pokrytych komórkami progenitorowymi powodującymi szybszą endotelizację,
- bioresorbowalnych stentów magnezowych.

Wstępne badania na zwierzętach dotyczące DES-ów drugiej generacji (*Everolimus*, *Zotarolimus*) ujawniają lepszy profil endotelizacji śródbłonnka i być może zwiększą bezpieczeństwo oraz skuteczność w trakcie ich stosowania.

Przykłady różnych dostępnych na rynku medycznym stentów uwalniających leki przedstawia Tabela 2.

Leki przeciwplatek

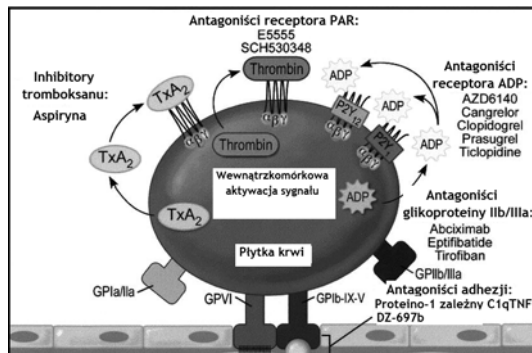
Wszczepienie stentu jako wysoce trombogenna procedura zapoczątkowuje szereg interakcji pomiędzy powierzchnią stentu a składnikami krwi, włączając w to nie tylko aktywację płytek krwi (PLT), ale również układ krzepnięcia, dopełniacza oraz fibryrolizę. Finalnym elementem jest powstanie zakrzepicy, w którym to właśnie płytki krwi odgrywają kluczową rolę. Liczne badania udowodniły, że kombinacja aspiryny i leku z grupy tienopirydyn jest skuteczniejsza w zapobieganiu powstawania zakrzepicy w stencie aniżeli pojedynczy lek przeciwplatekowy. Zgodnie więc z aktualnymi zaleceniami, pacjenci po implantacji stentów dowieńcowych pobierają przez odpowiednio długi czas, w zależności od rodzaju stentu i czynników dodatkowych, aspirynę i tiklopidynę.

Wszystkie leki przeciwplatekowe hamują aktywację i następnie agregację płytek krwi, jednak mechanizmy, w jakich się to odbywa mogą być różne (Rycina 3). Ze względu na to możemy podzielić owe leki na kilka grup. Są to:

1. Inhibitory cyklooksygenazy-1 (COX-1)
2. Inhibitory receptora ADP-P2Y₁₂ (ADP – adenylozynodifosforan)
3. Inhibitory receptora glikoproteinowego IIb/IIIa

(GP IIb/IIIa)

4. Substancje powodujące wzrost cAMP (cykliczny adenylozynomonofosforan)
5. Inhibitory receptora TxA₂/PGH₂ (TP)
6. Antagoniści receptora PAR (np. E5555)
7. Antagoniści adhezji (np. DZ-697b)



Rycina 3. Receptor płytkowy – Aktywacja wewnątrzkomórkowego szlaku przekazywania sygnału powoduje produkcję i uwalnianie różnych czynników stymulujących agregację płytki krwi, włączając w to tromboskan A₂ (TxA₂), trombinę i difosforan adenylozyny (ADP), które działają poprzez połączenie z receptorem zależnym od białka G. Terapie mają na celu blokadę tych receptorów a także białek zaangażowanych w aktywację płytek krwi i należą do nich inhibitory tromboskanu, antagoniści receptora ADP, inhibitory receptora GPIIb/IIIa oraz nowi antagoniści receptora PAR.

Źródło:[3].

Mając na uwadze rolę leków przeciwplatekowych w zapobieganiu incydentom zakrzepowym w stencie, uważam, iż celowym jest bardziej dogłębne omówienie grup i mechanizmów działania tychże leków.

Inhibitory cyklooksygenazy-1 (COX-1)

Zaliczamy do nich niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Najlepiej poznanym lekiem jest kwas acetylosalicylowy (aspiryna, ASA), który uniemożliwia powstawanie tromboskanu A₂ z kwasu arachidonowego poprzez nieodwracalną blokadę COX-1. Acetylowanie przez ASA miejsca serynowego COX-1 w pozycji 530 hamuje konwersję enzymatyczną kwasu arachidonowego w niestabilną pośrednią prostaglan-

dynę PGH₂, a następnie tromboksan A₂ (TxA₂), który bardzo silnie obkurcza naczynia i aktywuje agregację płytek krwi. Pojedyncza dawka aspiryny - 160 mg całkowicie eliminuje produkcję TxA₂. Ten sam efekt może zostać osiągnięty powtarzając dawki codzienne rzędu 30-50 mg. Uważa się, że wysokie dawki ASA wywołują efekt przeciwzakrzepowy niezależnie od COX-1 poprzez zwiększenie aktywności fibrynolitycznej osocza, zmniejszenie syntezy protrombiny, poprawę funkcji śródbłonna czy działanie przeciwzapalne. Okres półtrwania aspiryny wynosi mniej niż 30 min. Jednak pełna funkcja płytek powraca po około 7-10 dniach, gdyż stare płytki nie mogą zregenerować COX-1 i potrzeba czasu aż szpik wyprodukuje nowe. Mimo to, po 3-4 dniach od zaprzestania terapii aspiryną w krwioobiegach znajduje się odpowiednia liczba młodych płytek krwi, by zainicjować hemostazę.

Inne NLPZ, oprócz działania przeciwbólowego, hamują z różną siłą agregację płytek krwi. Różnią się jednak pod dwoma względami z aspiryną. Po pierwsze, blokowanie COX-1 jest odwracalne, a więc w momencie eliminacji leku funkcja płytek wraca do normy. Po drugie, różne NLPZ w odmiennym stopniu hamują COX-1 [14]. Na przykład aspiryna, indometacyna czy ketoprofen preferencyjnie hamują COX-1 a naproxen, ibuprofen czy piroksydam w podobny sposób blokują COX-1 i 2. Z kolei nimesulid i meloksykam preferencyjnie hamują COX-2 a selekoksyb czy waldekoksyb są selektywnymi inhibitorami COX-2. Ibuprofen lub

indobufen hamują COX-1 jak aspiryna, jednakże blokada funkcji płytek przez te dwa leki jest całkowicie odwracalna po 24 godzinach od zaprzestania ich pobierania. Można ich więc użyć jako leki przeciwplatek w okresie od odstawienia aspiryny do zabiegu chirurgicznego. Schemat ten może być szczególnie przydatny w takich sytuacjach jak operacje neurochirurgiczne.

W ostatnim czasie, wysunięto hipotezę, że ultra niskie dawki aspiryny, niestosowane w praktyce klinicznej, a powstające po zaprzestaniu jej pobierania (przykładowo w okresie okołoperacyjnym), mogą mieć podobne działanie prozakrzepowe, jak inhibitory COX-2, które hamują produkcję działających rozkurczowo na naczynia prostacyklin [15].

Inhibitory receptora ADP-P2Y₁₂

Zaliczamy do nich: tiklopidynę i klopidoogrel oraz nowsze leki, takie jak: prasugrel, cangrelor i AZD-6140 (Tabela 3.).

Tiklopidyna i klopidoogrel są prolekami podlegającymi metabolizmowi w wątrobie przez cytochrom P-450 CYP3A4 do aktywnych metabolitów. Blokują nieodwracalnie receptor P2Y₁₂ ADP zależny, odgrywający główną rolę w tworzeniu i stabilizacji skrzepu [3]. Około 60-70% tych receptorów jest wrażliwych na tienopirydyny. Maksymalny efekt kliniczny osiąga się po 3-5 dniach stosowania w przypadku pominięcia dawki nasycającej. Czas do maksymalnego efektu klinicznego dla klopidoogrelu możemy skrócić do 6 godzin

Tabela 3. Przeciwaagregacyjny efekt niektórych leków przeciwplatekowych

Lek	Czas odwrócenia blokady (dni)	Effekt antyagregacyjny
Blokery ADP i GP IIb/IIIa		
Ticlopidyna	10 - 14	silny
Klopidoogrel	7 - 10	silny
Abciximab	2	silny
NLPZ		
Aspiryna	7	silny
Piroxicam	7	silny
Indometacyna	3	silny
Ketorolac	2	silny
Flurbiprofen	1	silny
Ibuprofen	1	umiarkowany
Naproxen	2	umiarkowany
Ketoprofen	1	umiarkowany
Diclofenac	1	umiarkowany
Paracetamol	<1	słaby
Proparacetamol	<1	słaby
Metamizol	<1	słaby
Refecoxib	0	brak
Celecoxib	0	brak
Inne		
Dipirydamol	1	umiarkowany
Trifusal	7	silny

Źródło: zmodyfikowane z:[14].

Tabela 4. Porównanie nowych leków z grupy tienopirydyn

Lek	Prasugrel	Cangrelor	AZ-6140
postać leku	doustna	dożylna	doustna
grupa	pochodna tienopirydyn/ prolek	nietienopirydynowa pochodna ATP	nietienopirydynowa pochodna ATP
działanie na receptor ADP P2Y12	nieodwracalne silniejsze i szybsze niż klopidogrel	odwracalna blokada	bezpośrednia odwracalna blokada
stopień zahamowania agregacji płytek	około 80%	zależny od dawki	60-70%
dawka początkowa/ podtrzymująca	60 mg/10 mg	wlew ciągły 2-4 mcg/kg/min przez 24-72 godziny	180 mg/90 mg (2x/dobę)
okres półtrwania	2-15 godzin	5-9 minut	12 godzin
powrót funkcji płytek	7 dni	60 minut	48 godzin

i 2 godzin stosując odpowiednio dawki nasycające 300 mg i 600 mg. Maksimum średniego zahamowania agregacji płytek krwi przez klopidogrel wynosi około 40%. Powrót pełnej aktywności płytek następuje po 7 dniach od zaprzestania stosowania klopidogrelu i 14 dniach - tiklopidyny.

Prawdopodobnie w niedalekiej przyszłości co najmniej jeden z tych leków znajdzie kliniczne zastosowanie wśród określonej populacji pacjentów ze stentami wieńcowymi.

Przez długi czas unikano łącznego stosowania tienopirydyn i inhibitorów pompy protonowej (PPI), które zaleca się jako profilaktykę krwawienia z przewodu pokarmowego. Obawa ta dotyczyła zmniejszenia przez PPI efektu antyagregacyjnego klopidogrelu. Badania przedstawione podczas zjazdu kardiologów w Barcelonie ubiegłego roku (2009) dowiodły, że pomimo osłabienia przez PPI działania klopidogrelu i prasugrelu, stosowanie PPI nie zwiększa ryzyka niepożądanych incydentów zakrzepowych po PCI. Należy jednak zwiększyć czujność w przypadku pacjentów zwiększonego ryzyka zakrzepicy w stencie, którzy mają zmniejszoną wrażliwość na tienopirydyny.

Blokery receptora glikoproteinowego (GP) IIb/IIIa

Są to leki wyłącznie do stosowania dożylnego podczas PCI, charakteryzujące się szybkim początkiem działania. Obecnie stosuje się trzy leki.

➤ **Abciximab (ReoPro)**

Przeciwciało monoklonalne, łączące się niespecyficznie i nieodwracalnie z receptorem GP, przez co jego działanie jest wydłużone. Po 7 dniach od zaprze-

stania wlewu występuje resztkowa 25% blokada płytek. Podawany początkowo w formie bolusa a następnie jako wlew dożylny. W chwili obecnej rzadziej stosowany, preferowane są nowsze leki.

➤ **Eptifibat (Integrilin)**

Cykliczny heptapeptyd. Wysoce specyficzny dla GP IIb/IIIa, wykazujący działanie zależne od dawki. Podawany również początkowo w formie bolusa, a następnie jako wlew. Okres $t_{1/2}$ wynosi około 2 godziny. Po 6 godzinach od zaprzestania infuzji u więcej niż 50% płytek możliwa jest agregacja.

➤ **Tirofiban (Aggrastat)**

Mała niebiałkowa cząsteczka, wysoce specyficzna do receptora GP IIb/IIIa. Hamuje agregację płytek zależnie od wielkości dawki. Powrót funkcji płytek do 60-90% aktywności ma miejsce w 6-8 godzin od zaprzestania wlewu. Zarówno więc tirofiban, jak i eptifibat hamują funkcje płytek w sposób odwracalny.

Leki zwiększające stężenie wewnątrzpłytkowego cAMP

Najlepiej poznanym przedstawicielem tej grupy jest dipirydamol, posiadający umiarkowanie długie działanie przeciwpłytkowe - do 24 godzin. Inne leki to prostaglandyna I-2 – epoprostenol i jego analog iloprost, używane wyłącznie dożylnie z działaniem przeciwpłytkowym poniżej 3 godzin.

Inhibitory receptora TxA2/PGH2 (TP)

Receptor ten sprzężony z proteiną G, może zostać zablokowany przez sulotroban bądź ifetroban.

Pomimo ich antyagregacyjnego działania i ciekawego profilu kardioprotekcyjnego, leki te wciąż oczekują na potwierdzenie ich skuteczności w badaniach II i III fazy.

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca następujący czas trwania dwulekowej terapii przeciwplatekowej (aspiryna i klopidogrel) po planowej PCI:

- Angioplastyka balonowa: 2-4 tygodni
- Implantacja BMS: minimum 4-6 tygodni
- Implantacja DES: 12 miesięcy
- Po okresie terapii dwuplatekowej leczenie aspiryną zalecana jest dożywotnio, o ile nie ma przeciwwskazań.

W przypadku PCI w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych, niezależnie od tego czy był wszczepiony stent czy nie, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne w wytycznych z 2009 roku zaleca pobieranie zarówno aspiryny, jak i klopidogrelu przez 12 miesięcy. Nie zaleca odstawiania terapii przeciwplatekowej, za wyjątkiem poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia oraz przed zabiegami, gdzie nawet niewielkie krwawienie może mieć poważne konsekwencje (operacje mózgu lub kręgosłupa).

Oporność na leki przeciwplatekowe

Oporność na leki przeciwplatekowe jest coraz częściej rozpoznawanym i dyskutowanym zjawiskiem. Objawia się nawracającymi incydentami zakrzepicy, pomimo stosowania leków przeciw PLT. Uważa się, że zjawisko to może dotyczyć 5-60% pacjentów poddanych przewlekłej terapii inhibitorami PLT. Duża rozbieżność danych wynika głównie z różnorodności metod stosowanych do pomiaru odpowiedzi PLT na stosowane preparaty [16].

Przyczyny leżące u podstawy oporności są różne. I tak w przypadku kwasu acetylosalicylowego może to być polimorfizm genu kodującego GP IIIa, receptor GPIa/IIa, COX-1 jak również nasilenie produkcji TXA2 związanej ze szlakiem COX-2 przez krwinki platekowe, monocyty, makrofagi oraz komórki śródbłonna. Ważną przyczyną nieadekwatnej odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy może być interakcja z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) jak naproksen, ibuprofen. Niselektywne NLZP mogą konkurować z aspiryną o połączenie z domeną serynową w pozycji 530 COX-1 uniemożliwiając jej działanie przeciwplatekowe. Stosowanie NLPZ podnosi ryzyko zachorowalności i śmiertelności sercowej u pacjentów

z chorobą wieńcową, a ryzyko to może być nawet większe u chorych ze stentami dowieńcowymi.

Jak podają wyniki najnowszych badań, najlepszym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z chorobą wieńcową, stosujących jednocześnie leki z grupy NLPZ, charakteryzuje się naproksen, co związane jest z najniższym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Innym elementem oporności jest brak współpracy pomiędzy pacjentem a lekarzem, zbyt wczesne lub samowolne odstawienie preparatów przeciwplatekowych a także ich kojarzenie z innymi lekami powodującymi nieprawidłowe interakcje. Zaburzenia wchłaniania związane z chorobami przewodu pokarmowego czy leki zaburzające wchłanianie mogą również w istotny sposób czynić terapię przeciwplatekową nieskuteczną.

Istnieje wiele dodatkowych czynników o udowodnionym istotnym wpływie na ryzyko obniżenia odpowiedzi PLT na leki przeciwplatekowe. Zaliczamy tu płeć żeńską, starszy wiek, ostry zespół wieńcowy, przewlekłą niewydolność serca, niewydolność nerek, niski poziom hemoglobiny czy nikotynizm.

Ryzyko przedwczesnego odstawienia leków przeciwplatekowych

Przerwanie doustnego leczenia przeciwplatekowego przed upływem miesiąca od implantacji BMS u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powoduje wzrost występowania incydentów niedokrwiennych i umieralności nawet do 50% [17]. Za najsilniejszy czynnik predykcyjny zakrzepicy w stencie uważa się okres krótszy niż 14 dni od implantacji stentu do przerwania leczenia przeciwplatekowego. W przypadku DES, przedwczesne odstawienie leków przeciwplatekowych wiąże się z 90-krotnym wzrostem ryzyka zakrzepicy w stencie. Badanie PREMIER obserwowało efekt odstawienia tienopirydyny 30 dni od implantacji DES. Pacjenci, którzy przerwali leczenie po 30 dniach mieli większe prawdopodobieństwo zgonu w ciągu następnych 11 miesięcy (7.5%) w porównaniu do osób kontynuujących terapię tienopirydyną (0.7%) [18]. Ho i współpracownicy, badając retrospektywnie niepożądane incydenty wieńcowe w okresie 90 dni od odstawienia klopidogrelu na dużej grupie ponad 3000 pacjentów, potwierdzili prozakrzepowy efekt „z odbicia” po jego przedwczesnym odstawieniu [19]. Zjawisko to jest szczególnie niebezpieczne u pacjentów z cukrzycą, którzy niedawno przeżyli ostry incydent

wieńcowy. Ciekawe wnioski płyną z opracowania 36 przypadków późnej zakrzepicy w DES opublikowanych przez Artanga i Dietera [20]. Znaleźli oni silną korelację pomiędzy późną zakrzepicą (>30 dni od implantacji stentu) i zaprzestaniem terapii przeciwplateletowej. Średni czas od implantacji stentu do niekorzystnych zdarzeń klinicznych (zgon, zawał serca) wynosił 242 dni (od 39 do 927). W sumie, ponad 55% pacjentów odstawiło zarówno aspirynę i klopidogrel, a 86,3% tylko klopidogrel po rekomendowanym wówczas czasie leczenia dwupłytkowego (3 miesiące dla SES; 6 miesięcy dla PES). W przypadku odstawienia samego klopidogrelu średni czas do wystąpienia niekorzystnego zdarzenia klinicznego wynosił 30 dni (od 14 do 690 dni). Dla porównania, jeśli odstawiono oba leki przeciwplatetowe, średni czas do niepożądanych zdarzeń klinicznych wyniósł 7 dni (od 3 do 150 dni, $P < 0.0001$). 42% niekorzystnych zdarzeń klinicznych miało związek z przedoperacyjnym odstawieniem obu leków przeciwplatetowych. Zachorowalność i śmiertelność odpowiednio wynosiły 92% i 8%.

Ponad 55% pacjentów zaprzestało przyjmowania

dwóch leków a 86% tylko klopidogrelu po rekomendowanym czasie trwania leczenia dwupłytkowego (3 miesiące dla SES, 6 miesięcy dla PES). Średni czas od odstawienia samego klopidogrelu do wystąpienia niepożądanych zdarzeń klinicznych wynosił 30 dni. Dla porównania, przy zaprzestaniu stosowania aspiryny i klopidogrelu średni czas do wystąpienia niepożądanych następstw wieńcowych wynosił 7 dni. 42% niekorzystnych zdarzeń wieńcowych miało związek z przedoperacyjnym odstawieniem obydwu leków.

Częstą praktyką kliniczną jest odstawienie aspiryny i klopidogrelu przed operacją i zastąpienie ich heparynami, co niestety nie chroni pacjentów przed incydentami zakrzepicy w stencie.

Adres do korespondencji:

Tomasz Bartkowiak

Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Tel.: (+48 61) 8691357

E-mail: banczak@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Head DE, Barash P. Progress is precarious. *Anesth Analg* 2008;107:362-3.
2. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – prospective outcome study. *Br J Anesth* 2006;96:686-93.
3. Newsom LT, Kutcher MA, Royster RL. Coronary artery stents: Part I. Evolution of percutaneous coronary intervention. *Anesth Analg* 2008;107:552-69.
4. McBride W, Lange RA, Hillis LD. Restenosis after successful coronary angioplasty. Pathophysiology and prevention. *N Engl J Med* 1988;318:1734-7.
5. Elliot JM, Berdan LG, Holmes DR, Isner JM, King SB, Keeler GP, et al. One-year follow-up in the coronary angioplasty versus excisional atherectomy trial (CAVEAT 1). *Circulation* 1995;91:2158-66.
6. Serruys PW, Strauss BH, Beat KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, et al. Angiographic follow-up after placement of self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13-7.
7. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597-603.
8. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000;21:1739-49.
9. Costa MA. Drug eluting stents. In: Kay P, Sabate M, Costa MA (ed). *Cardiac catheterisation and percutaneous interventions*. London Taylor & Francis, A. Martin Dunitz Book; 2004. pp. 241-58.
10. Hughes S, Vega Ch. Rebound effect on stopping Clopidogrel. *CME Medscape* 2009; March 2.
11. Tsimikas S. Drug-eluting stents and late adverse clinical outcomes lessons learned, lessons awaited. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2112-5.
12. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:456-9.
13. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodge FD, Ladich E, et al. Pathology of drug eluting-stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
14. Llau JV, Lopez-Forte C, Sapena L, Ferrandis R. Perioperative management of antiplatelet agents in noncardiac surgery. *Eur J Anaesth* 2009;26:181-7.

15. Doutremepuich C, Aguejouf O, Eizayaga FX, Desplat V. Reverse effect of aspirin: is the prothrombotic effect after aspirin discontinuation mediated by cyclooxygenase 2 inhibition. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007;36:40-4.
16. Misiewicz E, Jaguszewski M, Wirtwein M, Sobiczewski W, Rynkiewicz A. Leczenie przeciwplatekcyjne u pacjentów poddanych zabiegom niekardiologicznym. *Terapia* 2009;9:35-40.
17. Kotwa KR, Bachórzewska-Gajewska H, Dobrzycki S. Terapia przeciwplatekowa po zabiegach angioplastyki wieńcowej w praktyce lekarza rodzinnego. *Terapia* 2008;3:71-5.
18. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement (results from the PREMIER Registry). *Circulation* 2006;113:2803-9.
19. Ho PM, Petersen ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *J Am Med Assoc* 2008;299:532-9.
20. Artang R, Dieter RS. Analysis of 36 reported cases of late thrombosis in drug-eluting stents placed in coronary arteries. *Am J Cardiol* 2007;99:1039-43.



Committee for the European Education in Anaesthesiology

EUROPEJSKI KOMITET EDUKACJI W ANESTEZJOLOGII

Ośrodek Bydgosko-Poznański CEEA
(dawnej FEEA)

Zaprasza **wszystkich lekarzy** zainteresowanych kursami z zakresu anestezjologii i intensywnej terapii do udziału w w/w szkoleniu.

Szczegółowe informacje na stronie www.feea.org.pl

UWAGA: w kursach CEEA mogą uczestniczyć wszyscy zainteresowani lekarze.



European Society of Anaesthesiology **ESA**



A worldwide Educational Programme of the ESA and the WFSA