

Aspirino ar heparino, vartojamo iki operacijos, įtaka trombocitų funkcijai bei kraujavimo intensyvumui po aortos vainikinių jungčių operacijų

Audronė Veikutienė, Edmundas Širvinskas¹, Pranas Grybauskas², Jūratė Cimbolaitytė²,
Aušra Mongirdienė², Vincentas Veikutis^{1, 3}

Kauno medicinos universiteto klinikų Kardiologijos klinika

Kauno medicinos universiteto ¹Biomedicininis tyrimų institutas, ²Kardiologijos institutas

³Kauno medicinos universiteto Mikrobiologijos katedra

Raktažodžiai: aspirinas, heparinas, trombocitų agregacija, aortos vainikinių jungčių operacijos.

Santrauka. Darbo tikslas. Įvertinti aspirino ar heparino, vartojamo iki operacijos, įtaką trombocitų funkcijai bei kraujavimo intensyvumui po aortos vainikinių jungčių operacijų.

Medžiaga ir metodai. Ištirti 75 vyrai, sergantys išemine širdies liga, kuriems padarytos aortos vainikinių jungčių operacijos naudojant dirbtinę kraujo apytaką. Ligoniai suskirstyti į tris grupes. Pirma grupė (n=25) – tai ligoniai iki operacijos gydyti aspirinu. Antra grupė (n=22) – ligoniai iki operacijos gydyti heparinu. Trečia grupė (n=28) – tai ligoniai, kurie iki operacijos nevartojo antiagregantų ar antikoagulantų. Praėjus parai po operacijos, visiems ligoniams pradėtas skirti aspirinas (ASS 100, Bayer) ir tęstas visą hospitalizavimo laikotarpį. Iki operacijos įvertinome šiuos rodiklius: aktyvintą dalinį tromboplastino laiką, tarptautinį normalizuotą santykį, fibrinogeną. Palyginome trombocitų skaičių, trombocitų agregaciją, indukuotą adenosindifosfato, prieš operaciją, po operacijos praėjus 1 val., 20 val. bei septintąją parą po operacijos. Įvertinome per drenus netekto kraujo kiekį 20 val. laikotarpiu po operacijos.

Rezultatai. Iki operacijos kraujo krešėjimo rodikliai tarp ligonių grupių nesiskyrė. Trombocitų skaičius taip pat buvo panašus. Praėjus 1 val. po operacijos, trombocitų skaičius reikšmingai sumažėjo visose grupėse ($p < 0,001$), praėjus 20 val. ryškiau nesikeitė, o septintąją parą reikšmingai išaugo visose grupėse ($p < 0,001$). Prieš operaciją trombocitų agregacijos, indukuotos adenosindifosfato, mažiausias rodiklis buvo pirmos grupės ligonių ($p < 0,05$). Praėjus 1 val. po operacijos, trombocitų agregacija reikšmingai sumažėjo visose ligonių grupėse, ryškiausiai – trečios grupės ($p < 0,001$). Po 20 val. turėjo tendenciją normalizuotis ir žymiai padidėjo visose grupėse. Palyginus trombocitų agregaciją praėjus 20 val. ir septintąją parą po operacijos, nustatyta, kad šis rodiklis septintąją parą reikšmingai padidėjo, t. y. daugiau kaip 10 proc. Pirmos grupės 32,0 proc. ($p < 0,05$), antros grupės – 27,3 proc. ($p < 0,05$), trečios grupės – 35,7 proc. ($p < 0,001$) ligonių. Kraujo netekimas po operacijos statistiškai reikšmingai mažiausias užfiksuotas antros grupės ligoniams ($p < 0,01$).

Išvados. Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, aspirinas ar heparinas, vartojamas iki operacijos, trombocitų agregacinės funkcijos dinamiškai po aortos vainikinių jungčių operacijų didesnės įtakos neturėjo. Mažiausias kraujo netekimas po operacijos užfiksuotas ligoniams, kurie iki operacijos gydyti heparinu.

Įvadas

Išeminės širdies ligos (IŠL) antitrombozinio gydymo schemoje svarbią vietą užima antikoagulantai ir trombocitų funkciją slopinantys medikamentai. Svarbiausias šio gydymo tikslas – apsaugoti ligonį nuo kraujagyslinių tromboembolinių komplikacijų pasikartojimo ne tik tame kraujagysliniame baseine, kuris

buvo pažeistas, bet ir kitose kraujotakos vietose (1). Iš trombocitų agregaciją slopinančių vaistų plačiausiai klinikinėje praktikoje vartojamas aspirinas.

Apžvelgus keletą randomizuotų studijų, kurių metu buvo tiriami antitrombotiniai vaistai, pastebėta, jog, skiriant aspiriną ligoniams, sergantiems miokardo infarktu, insultu ar periferinių kraujagyslių liga, kompli-

kacijų rizika sumažėja apie 25 proc. (2). Antitrombocitiniai preparatai apsaugo nuo daugelio klinikinių aterosklerozės pasireiškimų, nes jie veikia ne tik organospecifinius taikinius.

Klinikinių studijų duomenimis, aspirinas, vartojamas iki operacijos, didina kraujavimo riziką, alogeninio kraujo produktų poreikį bei resternotomijų skaičių (3). Taigi vyrauja nuomonė, jog aspirinas, vartojamas iki pat aortos vainikinių jungčių operacijos (AVJO), yra viena intensyviojo kraujavimo priežasčių didelės rizikos grupės ligoniams (turintiems sustiprintą atsaką į aspirino antiagregacinį poveikį) (4). Planuojant kardiochirurgines operacijas, rekomenduojama aspiriną nutraukti 5–7 dienas iki numatomos intervencijos (5). Tačiau klinikiniai bei eksperimentiniai duomenys rodo ir tam tikrą trombozinių komplikacijų riziką, jei aspirino vartojimas nutraukiamas ligoniams, sergantiems IŠL. Eksperimentais įrodyta, kad ligoniams, sergantiems ateroskleroze, aspirino nutraukimas sąlygoja „rebound“ fenomeną, dėl to vyksta trombocitų aktyvacija ir agregacija (6).

Analizuojant ligonių, hospitalizuotų dėl ūmių išeminių sindromų (ŪIS), anamnezę, J. P. Collet su bendraaut. nurodo, kad 5,4 proc. buvo neseniai nutraukę antitrombocitinių vaistų vartojimą ($11,9 \pm 0,8$ dienos iki hospitalizavimo) (7). Panašius duomenis pateikia ir E. Ferrari su kolegomis: iš 1236 ligonių, hospitalizuotų dėl ūminio išeminio sindromo, 4 proc. buvo prieš tai nutraukę aspirino vartojimą (8).

Nėra vieningos moksliniais tyrimais pagrįstos nuomonės, kaip optimaliai paruošti ligonius, sergančius IŠL ir vartojančius antitrombocitinius preparatus, širdies operacijoms. Prancūzų ekspertų susitarimu buvo parengtas algoritmas, kur rekomenduojama pakeisti aspiriną trumpai veikiančiais nesteroidiniais medikamentais, turinčiais antitrombocitinį poveikį (pvz., flurbiprofenu), kuriuos būtų galima nutraukti dieną iki operacijos. Kita rekomendacija būtų: nutraukus aspiriną, skirti gydymą dozę enoksaparino iki operacijos dienos (8).

Kardiochirurgų nuomonės šiuo klausimu taip pat kontraversiškos. Vis dėlto ūminio išeminio sindromo atvejais, kai intervencinės kardiologijos metodais bei konservatyviu gydymu nepasiekiamas pakankamo terapinio poveikio, širdies operacijas tenka daryti skubiai neturint galimybės išlaukti reikiamo laikotarpio.

Šio darbo tikslas – įvertinti aspirino ar heparino, vartojamo iki operacijos, įtaką trombocitų funkcijai bei kraujavimo intensyvumui po AVJO.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Ištirti 75 ligoniai (vyrai), sergantys IŠL, kuriems 2003–2004 m. Kauno medicinos universiteto klinikų Kardiochirurgijos klinikoje padarytos AVJO panaudo-

jant dirbtinę kraujo apytaką (DKA).

Ligoniai suskirstyti į tris grupes. Pirmą grupę ($n=25$) sudarė ligoniai, kuriems iki operacijos buvo skirta aspirino (Bayer) 100 mg per parą (aspirinas nutrauktas mažiau nei penkios dienos iki operacijos arba tęstas iki operacijos dienos). Į antrą grupę ($n=22$) įtraukti ligoniai, kurie iki operacijos gydyti heparinu 5000 TV, į poodį. Trečios grupės ($n=28$) ligoniai iki operacijos nevartojo jokių antiagregantų ar antikoagulantų.

Visų trijų grupių ligoniai iki operacijos gydyti nitratais, β -adrenoreceptorių blokatoriais, AKF inhibitoriais, statiniais. Premedikacija, anestezija visų grupių ligoniams standartizuota. Operacijos metu visiems buvo taikoma DKA įprastine metodika naudojant įprastą pompą, membraninį oksigenatorių „Compactflo D703“ (Dideco, Italija). DKA sistema užpildyta 2000 ml kristaloidinio tirpalo. Miokardo apsaugai naudota šalta kristaloidinė kardioplegija. Operacijos darytos negilios hipotermijos sąlygomis. Vainikinės jungtys suformuotos naudojant kairę vidinę krūtinės arteriją ir autoveninius konduitus. Praėjus parai po operacijos, visiems ligoniams skirta aspirino 100 mg kasdien ir tęsta visą hospitalizavimo laikotarpį.

Įvertinome visų grupių ligonių kraujo krešėjimo rodiklius iki operacijos (aktyvintą dalinį tromboplastino laiką – ADTL, tarptautinį normalizuotą santykį – TNS, fibrinogeną).

Lyginome trombocitų skaičių, trombocitų agregaciją, indukuotą adenosindifosfato (ADF), iki operacijos, praėjus 1 val., 20 val. po operacijos bei septintąją parą po operacijos.

Trombocitų agregacijai tirti kraujo buvo imama iš dilbio venos į 5 ml standartinius vakuuminius mėgintuvėlius su 3,8 proc. natrio citratu. Trombocitų agregacija tirta agregometru „Chrono-Log“ (JAV), naudojant standartinį metodą, pagrįstą trombocitinės plazmos optinio tankio pokyčiu agregacijos eigoje, apskaičiuotu santykiniais procentais. Trombocitų agregacijai sužadinti naudotas ADF (3,8 mmol/l).

Įvertinome per drenus netekto kraujo kiekį per pirmąsias 20 valandų po operacijos.

Statistinė analizė. Tyrimų duomenys surinkti „Microsoft Excel“ programa-skaičiuokle. Analizuojant duomenis, apskaičiuoti duomenų vidurkiai ir standartinės paklaidos, duomenų statistinis reikšmingumas tikrintas pagal Studento (t) kriterijų. Duomenys buvo laikomi statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Rezultatai

Tirtųjų ligonių charakteristika pateikiama pirmoje lentelėje, kraujo krešėjimo rodikliai iki operacijos – antroje lentelėje, operaciniai duomenys – trečioje lentelėje.

Iki operacijos kraujo krešėjimo rodikliai (ADTL,

1 lentelė. Tirtų ligonių charakteristika

Charakteristika	I grupė	II grupė	III grupė	p
Amžius (m.)	63,06±8,47	63,64±14,5	60,00±8,82	sn
Svoris (kg)	83,25±14,7	77,5±10,6	84,19±10,4	sn
Ūgis (cm)	174,19±6,36	174,21±6,08	175,33±7,48	sn
KS IF (proc.)	45,06±6,43	47,71±8,28	47,52±11,4	sn
NYHA funkcinė klasė	II	II	II	

KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; NYHA – Niujorko širdies asociacija;
sn – statistiškai nereikšminga.

2 lentelė. Operacijos duomenys

Operacijos duomenys	I grupė	II grupė	III grupė	p
Operacijos trukmė (val.)	3,25±0,82	3,43±0,73	3,38±0,72	sn
DKA trukmė (min.)	86,88±27,5	70,93±28,2	85,57±20,9	sn
Aortos užspaudimo trukmė (min.)	43,19±14,1	35,29±16,0	44,19±13,1	sn
Jungčių skaičius	3,63±0,96	3,52±1,18	3,81±1,08	sn
Žemiausia t° stemplėje (°C)	33,67±1,28	34,16±0,74	33,72±1,04	sn

DKA – dirbtinė kraujo apytaka.

3 lentelė. Kraujo krešėjimo rodikliai iki operacijos

Krešėjimo rodikliai	I grupė	II grupė	III grupė	p
ADTL (s)	36,63±5,86	38,15±8,12	35,9±3,14	sn
TNS	1,06±0,08	1,06±0,08	1,06±0,09	sn
Fibrinogenas (g/l)	3,36±1,04	3,64±0,82	3,66±0,73	sn

ADTL – aktyvintas dalinis tromboplastino laikas; TNS – tarptautinis normalizuotas santykis.

TNS, fibrinogenas) buvo normalūs ir tarp grupių nesiskyrė. Trombocitų skaičius taip pat buvo panašus. Praėjus vienai valandai po operacijos, trombocitų skaičius reikšmingai sumažėjo visose ligonių grupėse ($p<0,001$), didžiausias sumažėjimas, t. y. 34,63 proc. nustatytas trečios grupės ligoniams.

Praėjus 20 val. po operacijos, trombocitų skaičius

grupėse nežymiai kito. Septintąją parą po operacijos trombocitų skaičius reikšmingai išaugo visose ligonių grupėse ($p<0,001$), ryškiausiai, t. y. beveik 2,5 karto arba 243 proc. – antros grupės ligoniams.

Iki operacijos trombocitų agregacijos, indukuotos ADF, rodiklis mažiausias buvo pirmos grupės ligonių: 59,50±14,8 proc. ($p<0,05$) palyginus su antros ir tre-

4 lentelė. Trombocitų agregacijos, indukuotos ADF, pokyčiai po operacijos (proc.)

Tirtųjų grupės	Iki operacijos	1 val. po operacijos	20 val. po operacijos	Septintąją parą po operacijos
I grupė	59,50±14,8	49,13±17,2*	70,50±11,7••	70,33±15,36
II grupė	70,43±15,4	53,36±13,5*	62,92±9,66•	71,86±9,11
III grupė	73,40±19,9	49,7±19,4**	66,24±12,3••	74,05±9,29

* $p<0,05$; ** $p<0,001$ lyginant su trombocitų agregacija iki operacijos.

• $p=0,01$; •• $p<0,001$ lyginant su trombocitų agregacija, nustatyta praėjus 1 val. po operacijos.

čios ($70,43 \pm 15,4$ proc. ir $73,40 \pm 19,9$ proc., atitinkamai).

Praėjus 1 val. po operacijos, trombocitų agregacija reikšmingai sumažėjo visose ligonių grupėse, labiausiai – trečios grupės: 32,29 proc. ($p < 0,001$), pirmos – 17,43 proc. ($p < 0,05$), antros – 24,24 proc. ($p < 0,05$).

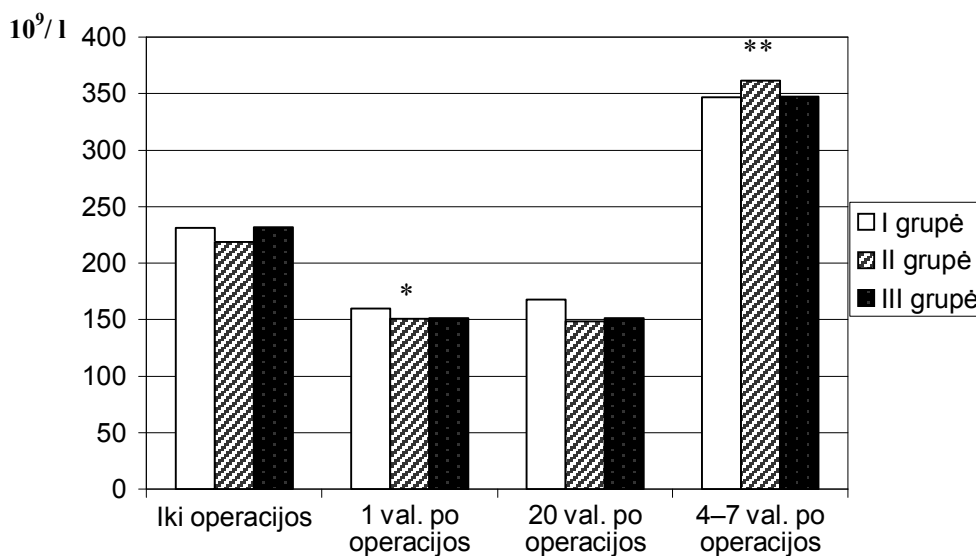
Praėjus 20 val. po operacijos, trombocitų agregacija turėjo tendenciją normalizuotis ir ryškiai padidėjo visų grupių ligonių.

Septintąją parą po operacijos pastebėtas tolesnis trombocitų agregacijos statistinio vidurkio didėjimas antros ir trečios grupių ligoniams.

Nepaisant nuolat vartojamo aspirino, septintąją parą visų grupių ligonių vidutinis statistinis trombocitų

agregacijos rodiklis pasiekė ir viršijo pradinį (ryškiausiai pirmos grupės – 10,83 proc.). Šis rodiklis nėra reikšmingas. Palyginus trombocitų agregaciją, praėjus 20 val. ir septintąją parą po operacijos, nustatyta, jog trombocitų agregacija septintąją parą reikšmingai padidėjo daugiau kaip 10 proc. pirmos grupės ligoniams 32,0 proc. ($n=8$) ligonių ($p < 0,05$), antros grupės – 27,3 proc. ($n=6$) ($p < 0,05$), trečios grupės – 35,7 proc. ($n=10$) ($p < 0,001$).

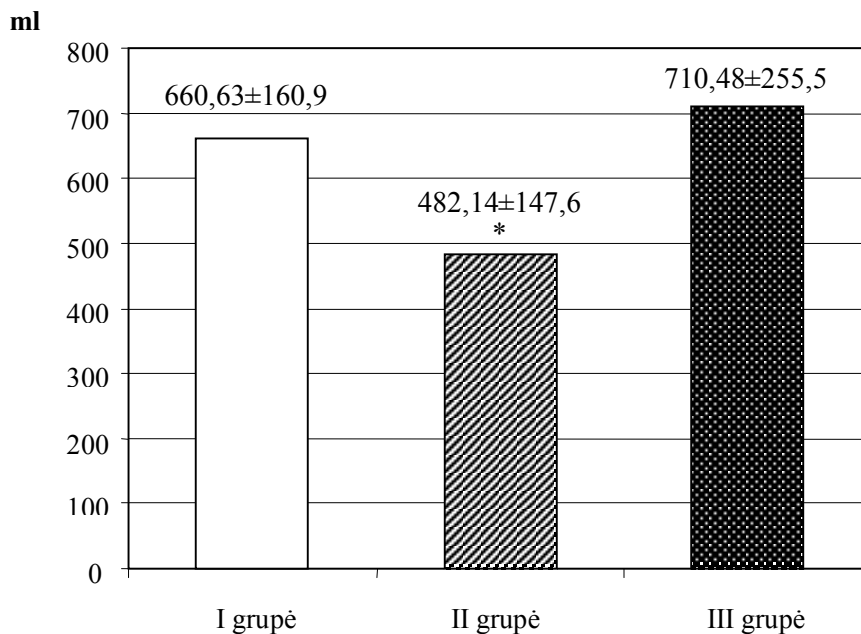
Mažiausias kraujo netekimas per 20 val. po operacijos nustatytas antros grupės ligoniams. Nors pirmos grupės ligonių šis rodiklis mažesnis nei trečios, tačiau skirtumas nereikšmingas.



1 pav. Trombocitų skaičiaus pokyčiai po operacijos

* $p < 0,001$ lyginant su trombocitų skaičiumi iki operacijos;

** $p < 0,001$ lyginant su trombocitų skaičiumi praėjus 20 val. po operacijos.



2 pav. Pooperacinis drenažas

* $p < 0,01$ lyginant su pirma ir trečia grupėmis.

Rezultatų aptarimas

Darant širdies operacijos, ekstrakorporinės kraujotakos metu įvairūs faktoriai: hemodiliucija, hipotermija, kraujo kontaktas su nebiologiniais DKA sistemos paviršiais, oru, mechaninė trauma, heparinas aktyvina trombocitus bei visą hemostazės sistemą. Tyrimo eigoje nustatėme didelį trombocitų skaičiaus ir agregacinių savybių pokytį praėjus 1 val. po operacijos.

Nurodoma, kad kristaloidiniai ir koloidiniai tirpalai, kurie naudojami DKA sistemai užpildyti, sukelia ryškią hemodiliuciją (10). Tuo iš dalies paaiškinamas trombocitų ir krešėjimo faktorių kiekybinis sumažėjimas. Be to, trombocitai sunaudojami dėl DKA metu vykstančios ryškos hemostazės sistemos aktyvacijos. Hemostazės aktyvacija vyksta stimuliuojant abu kelius: tiek vidinį (dėl kraujo kontakto su plačiais ekstrakorporinės sistemos neendoteliniais paviršiais, veikiant kontakto faktoriams FXII, FXI, didelės molekulinės masės kininogenui bei prekalikreinui), tiek išorinį (dėl chirurginės traumos: audinių pažeidimo ir audinių faktoriaus išsiskyrimo iš pažeistų audinių bei kraujo retransfuzijos iš perikardo ertmės) (11). Dėl abiejų kraujo krešėjimo kelių aktyvacijos generuojamas protrombino virtimas trombinu. Lygiagrečiai vyksta trombocitų aktyvacija, jų agregacija ir išskyrimo reakcija, degranuliacija, dėl kurių atsipalaiduoja ADF, trombocitų faktorius 4, β -tromboglobulinas, taip pat vyksta receptorių ekspresija ant trombocitų paviršiaus. Trombocitų skaičiaus sumažėjimą sąlygoja ir trombocitų destrukcija bei adhezija prie ekstrakorporinės sistemos komponentų.

DKA metu aktyvinama ir fibrinolizė dėl kelių lygiagrečiai vykstančių mechanizmų: audinių plazminogeno aktyvatoriaus (t-PA) išsiskyrimo, dėl DKA indukuotos kontakto fazės aktyvacijos, FXII aktyvacijos, trombino, hipotermijos bei t-PA retransfuzijos iš perikardo ertmės. Susidaręs plazminas yra svarbus hemostazės pakitimams, susijusiems su DKA, skaidydamas fibrino monomerus į fibrino produktus, o fibrino polimerus į D-dimerus. Padidėjęs plazmino aktyvumas sukelia fibrinogeno-fibrino produktų skilimą, sukeltą trombocitų disfunkcijos. Be to, plazminas turi ir tiesioginį neigiamą poveikį trombocitų funkcijai. Jis sukelia trombocitų membranų glikoproteinų (Gp) receptorių GpIb proteolizę, skatina GpIb translokaciją nuo membranos į kanalikuliarinę sistemą, sukelia trombocitų struktūros, jų granulių pokyčius, neigiamai veikia ir GpIIb/IIIa receptorių (12).

Be to, tiek heparinas, naudojamas DKA metu, tiek protamino, naudojamo heparino neutralizavimui, perteklius yra potencialūs trombocitų funkcijos inhibitoriai.

Įrodytas ir hipotermijos neigiamas poveikis trombocitų funkcijai. Tyrimai su gyvūnais hipotermijos sąlygomis parodė grįžtamąją trombocitopeniją, trombocitų agregacinių savybių sumažėjimą (13). Žinomi trombocitų membraninių glikoproteinų GpIb pakitimai, atsiradę dėl hipotermijos (14). Minėti pakitimai išnyksta, kai temperatūra normalizuojasi iki 37°C.

Skenuojant trombocitus DKA metu elektroniniu mikroskopu, matomi akivaizdūs jų dydžio bei formos pokyčiai, nustatytas trombocitų paviršinių receptorių skaičiaus sumažėjimas (12). Kai DKA trukmė ilga, trombocitai netenka daugybės savo intraceliulinių granulių, kurios svarbios antrinės agregacijos procesui (12). Taigi trombocitopenija ir trombocitų disfunkcija yra svarbiausi po operacijos pakitimai, naudojant DKA.

Septintąją parą po operacijos nustatėme ryškų trombocitų skaičiaus padidėjimą visų trijų grupių ligoniams. Medicinos literatūroje pateikti duomenys apie egzistuojančią reaktyviąją trombocitozę po AVJO. Nurodoma, kad po operacijų, naudojant DKA, daugėja trombocitų, taip pat nustatytas trombocitų adhezivumo ir agregacijos padidėjimas. Po operacijos žymus pooperacinis trombocitų padidėjimas (reaktyvioji trombocitozė) užfiksuotas 20 proc. ligonių po AVJO (15). Reaktyvioji trombocitozė susijusi su (vėliau kaip savaitė po operacijos) trombozinių komplikacijų (miokardo infarkto, veninių konduktų okliuzijos) rizikos padidėjimu (16). Reaktyviosios trombocitozės fenomenas turėtų būti vertinamas kaip papildomas rizikos faktorius AVJO baigtims.

Aspirinas sumažina miokardo infarktų, išeminių insultų, mirčių skaičių ligoniams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis. Tačiau aspirinas ne visiems pakankamai inhibuoja trombocitų agregaciją. Manoma, kad aspirinas neužtikrina kardioprotekcijos ligoniams, kuriems yra hiperlipidemija. M. Friend ir kt., ištyrę 56 ligonius, sergančius IŠL, vartojusius aspiriną 325 mg per dieną, 14 jų nustatė atsparumą aspirinui, be to, rasti dideli bendrojo cholesterolio bei mažo tankio cholesterolio kiekiai (17). Yra duomenų, kad atsparumas aspirinui nustatytas 6–24 proc. ligonių, sergančių stabiliąja krūtinės angina (18). N. Zimmermann su bendraaut. ištyrę 93 ligonius po AVJO, padarė išvadą, kad per pirmąsias 10 dienų po AVJO gali išsivystyti atsparumas aspirinui (19). Deja, priežastis kol kas neaiški. Manoma, kad tai gali sąlygoti sutrikusi sąveika tarp aspirino ir trombocitų ciklooksigenazės (COX-1). Naujausi tyrimai rodo, kad viena iš aspirino atsparumo priežasčių gali būti nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, kurie sąveikaudami su aspirinu, mažina pastarojo poveikį (20, 21). Šio tyrimo metu mes taip pat nustatėme, kad daugiau kaip 25 proc. visų grupių

ligonių trombocitų agregacija septintąją parą po operacijos ir toliau didėja nepaisant kasdienio aspirino vartojimo.

Atsižvelgiant į tai, kad trombocitų agregacijos rodmuo iki operacijos mažiausias buvo pirmos grupės ligonių bei į aukščiau išdėstytus DKA sąlygotus trombocitų skaičiaus ir jų funkcinių savybių pokyčius, būtų galima daryti prielaidą, kad didžiausias nukraujavimas po operacijos turėtų būti ligonių, iki operacijos vartojusių aspiriną. Mūsų tyrimo metu pirmos grupės ligoniams nustatyta mažesnio nukraujavimo tendencija, lyginant su trečios grupės (nors skirtumas nebuvo reikšmingas). Manome, kad šių duomenų tikslumą gali riboti palyginti nedidelis ir nevysiškas vienodas tirtų ligonių skaičius grupėse. Be to, į trečią grupę įtraukti keli tiriamieji, vartoję aspiriną, tačiau nutraukę jį prieš septynias ir daugiau dienų iki AVJO. Mažiausią kraują

netekimą po operacijos nustatėme grupės ligoniams, iki operacijos gydytiems heparinu. Šiai išvada neprieštarauja ir literatūros šaltinių duomenys (22, 23).

Išvados

1. Ligonų gydymas aspirinu ar heparinu, lyginant su ligoniais, negydytais antiagregantais ar antikoagulantais, trombocitų agregacinės funkcijos pokyčių dinamikai po AVJO ryškesnės įtakos neturėjo.

2. Statistiškai reikšmingai mažiausias kraują netekimas po operacijos nustatytas ligoniams, iki operacijos gydytiems heparinu.

3. Po AVJO, nepriklausomai nuo gydymo aspirinu ar heparinu iki operacijos, tam tikrai daliai ligonių pastebėtas terapinio antiagregacinio atsako į aspiriną nebuvimas (todėl negalima atmesti galbūt atsiradusio atsparumo aspirinui).

Influence of preoperative treatment with aspirin or heparin on platelet function and intensity of postoperative bleeding in early period after coronary artery bypass surgery

Audronė Veikutienė, Edmundas Širvinskas¹, Pranas Grybauskas², Jūratė Cimbolaitytė²,
Aušra Mongirdienė², Vincentas Veikutis^{1, 3}

Clinic of Cardiac Surgery, Kaunas University of Medicine Hospital, ¹Institute for Biomedical Research,

²Institute of Cardiology, Kaunas University of Medicine,

³Department of Microbiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: aspirin, heparin, platelet aggregation, coronary artery bypass surgery.

Summary. Objective. The aim of the study was to evaluate influence of preoperative treatment with aspirin or heparin on platelet function and intensity of postoperative blood loss in early period after coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. Study involved 75 patients (men) with ischemic heart disease, who underwent CABG. Patients were divided into three groups: aspirin pretreated (I group, n=25), heparin pretreated (II group, n=22) and III group (n=28) had no antiplatelet or anticoagulant pretreatment. At 24 h after surgery all patients started treatment with aspirin (ASS 100, Bayer), which lasted all hospitalization period. We have evaluated preoperative coagulation parameters: activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, and fibrinogen level. Also we have compared platelet count, platelet aggregation induced by adenosine diphosphate during preoperative period, at 1 h, 20 h and at 7 day after surgery.

Results. Preoperative coagulation parameters were comparable in all groups. Platelet count was also similar. One hour after surgery platelet count remarkably decreased in all groups ($p<0.001$); at 20 hours after surgery changes remained the same and at 7 day a significant increase was observed in all groups ($p<0.001$). The lowest rate of preoperative platelet aggregation was found in I group ($p<0.05$). At 1 hour after surgery platelet aggregation decreased significantly in all groups, particularly in III group ($p<0.001$). At 20 hours after surgery platelet aggregation had a tendency to reach previous level and increased substantially in all groups. We have found more than 10% increase in platelet aggregation at 7 day compared to 20 hours postoperatively. These changes were observed in 32% ($p<0.05$), 27.3% ($p<0.05$) and 35.7% ($p<0.001$) of patients in the group I, II and III, respectively. Postoperative blood loss was significantly lowest in II group ($p<0.01$).

Conclusions. Our investigation shows that preoperative treatment with aspirin or heparin had no remarkable influence on dynamics of platelet function in early period after CABG. The least blood loss was observed in patients with heparin pretreatment.

Literatūra

1. Kozlovaitė V, Grybauskas P, Cimbolaitytė J, et al. Trombocitų agregacijos pokyčiai gydant širdies aritmijas radiodažnine abliacija. (Alterations of platelet aggregation while treating cardiac arrhythmias with radiofrequency ablation.) *Medicina* (Kaunas) 2004;40(9):850-5.
2. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for Coronary Artery Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126S:513-48.
3. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2002;13:97-103.
4. Weber A-A, Zimmermann K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999; 353:900.
5. Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126S:234-64.
6. Fatah K, Beving H, Albage A, Ivert T, Blomback M. Acetylsalicylic acid may protect the patient by increasing fibrin gel porosity. Is withdrawing of treatment harmful to the patient? *Eur Heart J* 1996;17:1362-6.
7. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361-7.
8. 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(3):456-9.
9. Samama CM, Bastien O, Forestier F, et al. Antiplatelet agents in teryhe perioperative period: expert recommendations of the french society of anesthesiology and intensive care (SFAR) 2001. Available from: URL: <http://www.sfar.org/pdf/aapconfexp2.pdf>
10. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999;91:4-18.
11. De Haan J, Boonstra PW, Monnick SH, Ebels T, Oeveren W. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995;59:901-7.
12. Despotis GJ, Hogue CW. Pathophysiology, prevention and treatment of bleeding after cardiac surgery: a primer for cardiologists and an update for the cardiothoracic team. *Am J Cardiol* 1999;83B:15-30.
13. Hardy JF, Belisle S, Janvier G, Samama M. Reduction in requirements for allogeneic blood products: nonpharmacologic methods. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1935-43.
14. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valery CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia *in vivo* and *in vitro*. *Thromb Haemost* 1994;71:633-40.
15. Christenson JT, Gras PA, Grosclaude A, Simonet F, Schmuziger M. Reactive thrombocytosis following coronary artery bypass surgery: a possible link to a lipid dysfunction. *J Cardiovasc Surg* 1996;37:491-8.
16. Schmuziger M, Cristenson JT, Maurice J, Simonet F, Velebit V. Reactive thrombocytosis after coronary bypass surgery. An important risk factor. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1995;9: 393-8.
17. Friend M, Vucenik I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003;326:82-3.
18. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber A-A, Gams E, Schror K, Hohlfeld T. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:542-7.
19. Zimmermann N, Kienzle P, Weber A-A, et al. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:982-4.
20. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003;108:1191-5.
21. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345: 1809-17.
22. Brinks HJ, Weerwind PW, Bogdan S, Verbruggen H, Brouwer MH. Does heparin pretreatment affect the haemostatic system during and after cardiopulmonary bypass? *Perfusion* 2001; 16(1):3-12.
23. Grubitzsch H, Wollert H-G, Eckel L. Emergency coronary artery bypass grafting: does excessive preoperative anticoagulation increase bleeding complications and transfusion requirements? *Cardiovasc Surg* 2001;9(5):510-6.

Straipsnis gautas 2005 04 20, priimtas 2005 06 22

Received 20 April 2005, accepted 22 June 2005