

## Operacje pomostowania aortalno-wieńcowego w trybie przyspieszonym u pacjentów leczonych abciximabem



Coronary artery bypass grafting in abciximab:  
treated non-elective patients

Rafał Drwiła<sup>1</sup>, Marcin Ziętkiewicz<sup>1</sup>, Dariusz Plitzner<sup>2</sup>, Bogusław Kapelak<sup>2</sup>, Krzysztof Wróbel<sup>2</sup>, Paweł Moncznik<sup>1</sup>,  
Maria Śnieżek-Maciejewska<sup>2</sup>, Jerzy Sadowski<sup>2</sup>, Janusz Andres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii CM UJ, Kraków

<sup>2</sup>Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii CM UJ, Kraków

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2006; 3 (2): 187–193

### Streszczenie

**Wstęp:** Od stycznia 2002 r. do września 2005 r. w Zakładzie Hemodynamiki Instytutu Kardiologii CMUJ w Krakowie abciximab był stosowany u 1150 pacjentów, u których wykonywano pełny profil zabiegów kardiologicznych. Z tej grupy do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego skierowano 48 osób, z których 12 było operowanych w trybie przyspieszonym, nie później niż 14 dni od zastosowania abciximabu.

**Materiał i metodyka:** 12 chorych leczonych uprzednio abciximabem porównano z 80-osobową grupą operowanych w trybie przyspieszonym i nieotrzymujących wcześniej abciximabu. Obie grupy otrzymywały preparaty heparyny oraz aspirynę w czasie oczekiwania na zabieg. Autorzy poddali analizie straty i przetoczenia krwi oraz preparatów krwiopochodnych w okresie okołoperacyjnym.

**Wyniki:** Pacjenci otrzymujący uprzednio abciximab mieli zbliżone drenaże pooperacyjne oraz przetoczenia krwi i świeżo mrożonego osocza, jak grupa kontrolna. Liczba przetoczeń koncentratu krwinek płytkowych była znamienne statystycznie większa w grupie otrzymującej abciximab ( $p < 0,01$ ).

**Wnioski:** 1. Operacje pomostowania aortalno-wieńcowego w trybie przyspieszonym u pacjentów otrzymujących uprzednio abciximab są obarczone podobnym ryzykiem krwawienia pooperacyjnego jak innych chorych wieńcowych, operowanych w tym samym trybie. 2. Ciągłe nie ma złotego standardu oceniającego funkcję płytek krwi w okresie okołoperacyjnym.

**Słowa kluczowe:** pomosty aortalno-wieńcowe, abciximab.

### Abstract

**Background:** Between January 2002 and September 2005 abciximab was used in 1150 patients with a wide spectrum of cardiological interventions in our haemodynamic department. Among them 48 were operated on for cardiopulmonary bypass (CPB). 12 were operated on in non-elective mode not later than 14 days after abciximab use.

**Material and methods:** The group of 12 patients operated on in non-elective mode during which the potential effect of abciximab was compared with the group of 80 coronary patients operated on also non-electively. Both groups received heparin and aspirin during the preoperative period. We analyzed postoperative drainage and use of blood and blood products.

**Results:** Blood loss and transfusions of packed red cells and fresh frozen plasma were similar in both groups. The volume of transfused platelets was higher in the abciximab-treated group ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Risk of post-operative bleeding is similar in non-elective patients receiving heparin/aspirin after abciximab compared to the group treated with heparin/aspirin alone. There is still no gold-standard test for platelet function assessment available.

**Key words:** cardiopulmonary bypass, abciximab.

**Adres do korespondencji:** dr med. Rafał Drwiła, Oddział Intensywnej Terapii, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, 31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80, tel. +48 12 633 89 81, e-mail: r.drwila@szpitaljp2.krakow.pl

**Wstęp**

GP IIb/IIIa należą do glikoprotein, tworzących na powierzchni płytki krwi 80–100 tys. receptorów. Stanowią drogę końcową reakcji agregacji płytek i wytworzenia skrzepliny poprzez możliwość łączenia aktywnych płytek mostkami za pośrednictwem fibrynogenu. Możliwość zablokowania tej reakcji stanowi podstawę terapii przeciwkrzepliwnej, która w sposób radykalny poprawiła wyniki leczenia ostrych zespołów wieńcowych.

Metaanalizy randomizowanych prac z lat 1994–2004 nie pozostawiają wątpliwości co do skuteczności abciksimabu w różnego rodzaju przezskórnych interwencjach kardiologicznych (PCI) (tab. I, [1–16]). Poprawę wyników leczenia obserwuje się zarówno w okresie wczesnym (30 dni), jak i późnym (3 lata). W wypadku ostrych zespołów wieńcowych leczonych zachowawczo stosowanie abciksimabu nie było tak skuteczne klinicznie (tab. II, [1–16]).

Oczywiście, wprowadzenie do kliniki środka tak skutecznie blokującego krzepnięcie krwi musi prowadzić do zwiększenia liczby powikłań krwotocznych. W wypadku procedur kardiologicznych ryzyko wystąpienia krwawienia do centralnego systemu nerwowego określono na podstawie 14 randomizowanych prac obejmujących 28 tys. pacjentów. Analizie poddano chorych otrzymujących heparynę z blokerem receptora GPIIb/IIIa oraz heparynę z *placebo*. Ryzyko tego groźnego powikłania było podobne w obu grupach (0,12 vs 0,09%) [17].

Niestety, sytuacja znacznie się komplikuje, jeżeli pacjenci z działającym jeszcze preparatem (abciksimab wykazuje działanie do 2 tyg. od podania) są kwalifikowani do pilnej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego.

Przeprowadzona w badaniu EPIC analiza 58 z 2099 chorych, u których wykonano operację pomostowania aortalno-wieńcowego w trybie pilnym, wykazała radykalny wzrost śmiertelności w grupie otrzymujących abciksimab

**Tab. I.** Badanie skuteczności abciksimabu w przezskórnych interwencjach kardiologicznych

Badanie: rok/populacja	Temat	Punkty końcowe	Wyniki
<b>EPILOG:</b> 1997/2792	PTCA + abciksimab + heparyna (dawka stand. 100U/kg) vs PTCA + abciksimab + heparyna (min. dawka 70 U/kg) vs PTCA + heparyna + <i>placebo</i>	A, B, C	1 m. – 5,4% vs 5,2% vs 11,7% 6 m. – jw. rok – 9,5% vs 9,6% vs 16,1%
<b>CAPTURE:</b> 1997/1265	PTCA + abciksimab vs PTCA + heparyna, ASA, NTG	A, B, C	1 m. – 11,3% vs 15,9%
<b>RAPPORT trial:</b> 483	PTCA + abciksimab vs PTCA + <i>placebo</i>	A, B, C	1 m. – 5,8% vs 11,2% (gdy stent 11,9% vs 20,4%) 6 m. – 28,2% vs 28,1%
<b>ADMIRAL Trial:</b> 300	PTCA + abciksimab vs PTCA + <i>placebo</i>	A, B, C, D, E	<b>TIMI 3:</b> 24 godz. – 95% vs 86,7% 6 m. – 94,3% vs 83% <b>EF:</b> 24 godz. – 57% vs 54% 6 m. – 61% vs 57% A, B, C <b>Śmiertelność etc.:</b> 1 m. – 6% vs 14,6% 6 m. – 7,4%, 16%
<b>ISAR-2:</b> 401	stent + standard. dawka heparyny vs stent + min. dawka heparyny + abciksimab	A, B, C	1 m. – 10,5% vs 5% rok – nieznacząca zmiana
<b>CADILLAC:</b> 2082	PTCA vs PTCA + abciksimab vs stent vs stent + abciksimab	A, B, C, F	20% vs 13,8% vs 11,5% vs 10% 15,7% vs 13,8% vs 8% vs 5%
<b>ACE:</b> 400	PTCA + stent vs PTCA + stent + abciksimab	A, B, C	1 m. – 10,5% vs 4,5% rok – 12% vs 5% ponowny zawał po roku: 6% vs 1%
<b>EPISTENT:</b> 1998 r./ 2399	PTCA + stent vs stent + abciksimab vs PTCA + abciksimab	A, B, C	1 m. – 10,8% vs 5,3% vs 6,9% rok – 11,4% vs 5,6% vs 7,8% pełna okluzja: 10,6% vs 8,7% vs 15,4%
<b>ISAR-React:</b> 2159	stent i clopidogrel + abciksimab + heparyna vs stent i clopidogrel + <i>placebo</i> + heparyna		podanie abciksimabu nie daje dodatkowego efektu terapeutycznego
<b>ISAR Sweet:</b> 701 chorzy z cukrzycą (29% z insuliną)	stent i clopidogrel + abciksimab vs stent i clopidogrel + <i>placebo</i>	A, B, C	7 m. – 29% vs 38% rok – 8,3% vs 8,6%

A – śmiertelność; B – ponowny zawał serca; C – konieczność ostrej interwencji; D – TIMI 3; E – frakcja wyrzutowa; F – ponowne niedokrwienie

Tab. II. Abciximab w ostrych zespołach wieńcowych

Badanie: rok/populacja	Temat	Punkty końcowe	Wyniki
EPIC: 1994 r. /2099	abciximab (bolus + infuzja) vs ASA + heparyna	A, B, C	1 mies. – zmniejszenie o 30% 6 mies. – o 23% 3 lata – 41%
GUSTO 4 – ACS: 2001 r./ 7800	abciximab (bolus + infuzja 24 godz.) vs abciximab (bolus + infuzja 48 godz.) vs placebo	A, B	1 mies. – 8,2% vs 9,1% vs 8% rok – 7,8% vs 8,2% vs 9,0%
GRAPE: 60	abciximab	odsetek TIMI 3 po 45 min od podaży	TIMI 3 – 20% TIMI 2 – 40%

A – śmiertelność; B – ponowny zawał serca; C – konieczność ostrej interwencji; D – TIMI 3; E – frakcja wyrzutowa, F – ponowne niedokrwienie

(29,4 vs 8%) [18]. Wyniki te znacznie ostudziły zapał do operowania tych chorych przez centra kardiologiczne i dlatego następne prace obejmują tylko nieliczne grupy. Również metodyka postępowania okołoperacyjnego była różna w zależności od ośrodka [19–22, 26].

Łączna liczba pacjentów opisanych w piśmiennictwie światowym, operowanych w okresie działania abciximabu przekracza dopiero 100 osób, co w połączeniu z niejednorodną odpowiedzią kliniczną na blokery receptora GPIIb/IIIa nie pozwala na wyciąganie zbyt daleko idących wniosków [30].

### Cel pracy

Odroczenie operacji pomostowania aortalno-wieńcowego powoduje ryzyko wystąpienia zawału serca w okresie przedoperacyjnym, znacznie pogarszając wyniki leczenia tej grupy chorych. Autorzy badali, na ile wywołana abciximabem koagulopatia okołoperacyjna wpływa na straty krwi po operacji, przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych.

### Materiał i metodyka

Przedmiotem badania była analiza danych 12 chorych, którzy otrzymali abciximab maksymalnie do 14 dni przed operacją kardiologiczną w Zakładzie Hemodynamiki Instytutu Kardiologii CMUJ w Krakowie w latach 2002–2005.

Wszystkim pacjentom ordynowano heparynę w dawce 70 j.m./kg m.c., aspirynę niepowlekaną 325 mg oraz abciximab w dawce początkowej 0,25 mg/kg m.c., a następnie wlew ciągły 0,125 µg/kg/min przez 12 godzin. W czasie oczekiwania na zabieg standardowo stosowano wlewy heparyny lub heparynę drobnocząsteczkową podskórną i aspirynę doustnie. Grupę kontrolną stanowiło 80 osób z ostrym zespołem wieńcowym, otrzymujących w czasie oczekiwania na operację takie samo leczenie, jak grupa badana (heparyna, aspiryna). Przedoperacyjne stosowanie heparyny i aspiryny było w obu grupach prowadzone zgodnie z powszechnie przyjętą praktyką dla pacjentów z OZW, oczekujących na operację pomostowania aortalno-wieńcowego.

Chorzy przygotowani do krążenia pozaustrojowego otrzymywali rutynową dawkę heparyny 3 mg/kg m.c., ponadto dodatkowe 100 mg heparyny znajdowało się w *primingu* aparatu do krążenia pozaustrojowego. Dodatkowe

dawki heparyny stosowano, aby utrzymać ACT > 470 s. Wszyscy pacjenci otrzymywali dwie dawki kwasu *epsilon-aminokapronowego* (pierwsza tuż przed rozpoczęciem krążenia pozaustrojowego – 2 g, druga tuż przed zakończeniem krążenia – następne 2 g).

Analizie poddano drenaż pooperacyjny, liczbę i typ przetoczeń krwi i preparatów krwiopochodnych. Odnotowano inne powikłania (wstrząs kardiogeny, zgon).

Statystykę wykonano za pomocą programu Statistica 6.0 firmy StatSoft. Do prób niezależnych wykorzystano test t-studenta. Poziom istotności statystycznej przyjęto  $p \leq 0,05$ .

### Wyniki

Od stycznia 2002 r. do września 2005 r. w Zakładzie Hemodynamiki CMUJ w Krakowie abciximab był stosowany u 1150 pacjentów, u których wykonywano pełny profil zabiegów kardiologicznych. 48 z nich zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. W trybie przyspieszonym operowano 12 osób. Jedna chora została skierowana do zabiegu w trybie natychmiastowym.

W grupie 12 operowanych wystąpił jeden zgon (tab. III). Pacjentkę przekazano z Zakładu Hemodynamiki po akcji resuscytacyjnej z powodu uszkodzenia lewej komory serca w trakcie cewnikowania, w przebiegu rozległego zawału mięśnia sercowego. Przyczyną zgonu była uogólniona hipokineza mięśnia sercowego i krwotok z pękniętej lewej komory. Pozostali chorzy z OZW byli kierowani do operacji w różnym czasie po otrzymaniu abciximabu (od 22 do 484 godz., średnio 196 godz.). Przyczyną przyspieszenia operacji były wskazania kliniczne.

Zwraca uwagę, iż konieczność masywnego przetoczenia preparatów płytkowych wystąpiła u pacjentki operowanej w trybie natychmiastowym, u której czas od zastosowania abciximabu do wyłączenia krążenia pozaustrojowego wynosił 4 godz. Pozostali chorzy nie dostawali wcale lub dostawali 1 jednostkę płytek krwi. Większość z nich pozostawała na oddziale intensywnej terapii przez 2 doby. Ze względu na niewydolność lewokomorową serca 2 osoby wymagały leczenia środkami inotropowymi przez 5 dni, 1 pacjent przez 6 dni. U 9 chorych pobierano tętnicę piersiową wewnętrzną, u 2 wykonano tylko zespolenia żył, zaś 1 pacjentce zszyto pękniętą lewą komorę serca (tab. IV).

**Tab. III.** Charakterystyka kliniczna pacjentów operowanych w trybie przyspieszonym, otrzymujących uprzednio abciksimab

	Wskazania	Procedura	Czas od abciksimab	Drenaż	KKcz	FFP	KKP	Leki inne
1	ostry zespół wieńcowy	RPD, Mg, LAD-LIMA	40	540	2	0	1	clethane ASA
2	jw.	Mg, LAD-LIMA	23	660	5	0	1	clethane, ticlo
3	jw.	OPCBG: RCA, LAD-LIMA	216	1030	0	2	0	heparyna – wlew ASA
4	jw.	RCA, Mg, LAD-LIMA	288	800	2	0	0	ASA, clethane
5	jw.	RCA, LAD-LIMA	120	780	0	0	0	ASA, clethane, ticlo
6	jw.	Mg, Dg RPD, LAD-LIMA	168	550	2	0	0	ASA, heparyna – wlew
7	jw.	Mg, Dg, LAD	364	320	0	0	0	heparyna – wlew, ASA
8	jw.	Mg, Dg, LAD-LIMA	192	1150	2	0	1	ASA, clethane
9	jw.	Mg, Dg, LAD	484	1300	2	3	1	ASA, clethane
10	jw.	RCA, Mg, LAD-LIMA	240	900	2	2	0	ASA, clethane
11	jw.	RPD, LAD-LIMA	22	1180	2	0	1	ASA, clethane
12 zgon	stan po PTCA, zawał, pęknięcie serca	zszycie serca	4	1900	6	3	3	heparyna – wlew, ASA

**Tab. IV.** Analiza parametrów w grupie badanej i kontrolnej

Parametr	Grupa badana – abciksimab	Grupa kontrolna	p
liczba pomostów – śr. (SD)	2,7 (±0,6)	2,6 (±0,7)	NS
% wszczepionych LIMA – (SD)	81,8 (±0,4)	60 (±0,5)	NS
drenaż (ml) – śr. (SD)	837,3 (±307,4)	620 (±382,6)	NS
przetoczenia j. KKcz – śr. (SD)	1,4 (±1,6)	1,9 (±1,7)	NS
przetoczenia j. FFP – śr. (SD)	0,9 (±1)	1,71 (±2,3)	NS
przetoczenia j. KKP – śr. (SD)	0,8 (±0,7)	0,3 (±0,5)	<0,01

## Dyskusja

Przygotowując się do prowadzenia okołoperacyjnego tej grupy pacjentów należy odpowiedzieć na kilka istotnych pytań:

1. Jaką dawkę heparyny zastosować?
2. Kiedy stosować przetaczanie płytek?
3. Jak oceniać funkcję pytek?
4. Czy stosować środki antyfibrinolityczne?

Dawkowanie heparyny w czasie operacji u pacjenta po zastosowaniu abciksimabu to ciągle poważny problem. W kardiologii funkcjonuje pogląd, że należy zmniejszyć dawki heparyny u pacjentów, u których liczymy się z interwencją kardiologiczną. Leczenie heparyną może być kontrolowane poziomem ACT, jednak nie przeprowadzono

badań randomizowanych pozwalających wykluczyć lub potwierdzić tę hipotezę [23–25].

Gammie w swojej pracy początkowo stosował tradycyjną dawkę heparyny (3 mg/kg), zaś następnie na podstawie własnych doświadczeń zmniejszył do 1,5 mg/kg wagi ciała, aby ACT wynosiło 400–500 s [19]. Vahl stosował rutynową dawkę heparyny, dodatkowo wzmocnioną 100 mg środka w *primingu* krążenia pozaustrojowego, aby ACT wynosiło >600 s [26].

Modyfikacja protokołu heparynizacji wydaje się ryzykownym przedsięwzięciem, zważywszy na wpływ na ACT innych czynników, takich jak [21]:

- hipotermia,
- zaburzenia płytkowe zależne od krążenia pozaustrojowego,

- hemodylucja,
- leczenie innymi lekami (kwas aminokapronowy, aprotynina).

W naszym i innych ośrodkach stosowany był schemat heparynizacji zbliżony do propozycji Vahla.

Abciximab należy do leków o wysokim powinowactwie wiązania z receptorem GP IIb/IIIa. Po dawce początkowej lek w 67% wiąże się z receptorami i tylko mała ilość krąży jako forma wolna w osoczu [27]. Badania cytometrią przepływową wykazują, że po 7 dniach od podania leku – 7% [28]. Taki model działania ma ważne implikacje kliniczne. W razie konieczności pilnej operacji, stężenie krążącego leku może być szybko zmniejszone przez podaż płytek krwi [27–29].

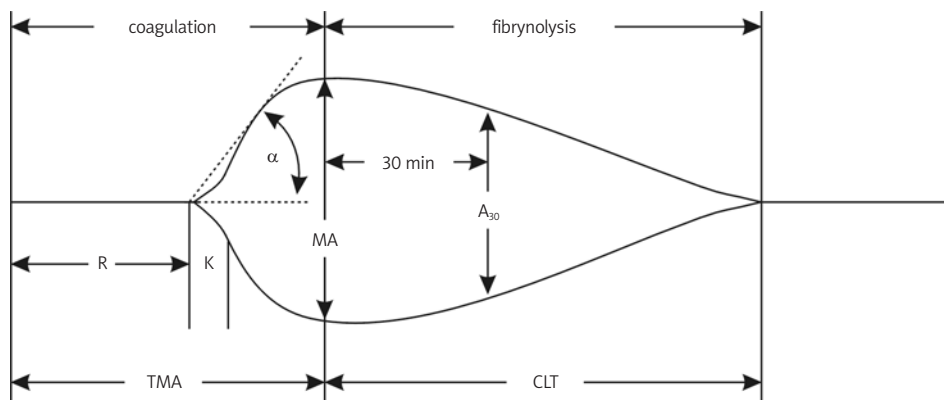
Jurgens opisał 3 przypadki profilaktycznego stosowania płytek krwi z dobrym efektem. Krwawienie okołoperacyjne wystąpiło u 1 pacjenta, ale wszyscy przeżyli operację [22]. Podobnie opis Lammera obejmował 12 chorych do operacji pomostowania aortalno-więcowego z profilaktycznym stosowaniem płytek i dobrym wynikiem terapeutycznym [21].

Ocena funkcji płytek w okresie okołoperacyjnym stanowi duży problem kliniczny. Pomijając brak określonego standardu badań przytóżkowych, występują duże różnice w odpowiedzi klinicznej chorych na blokery GP IIb/IIIa [30]. Ocena ilościowa płytek w tej sytuacji wydaje się bezwartościowa.

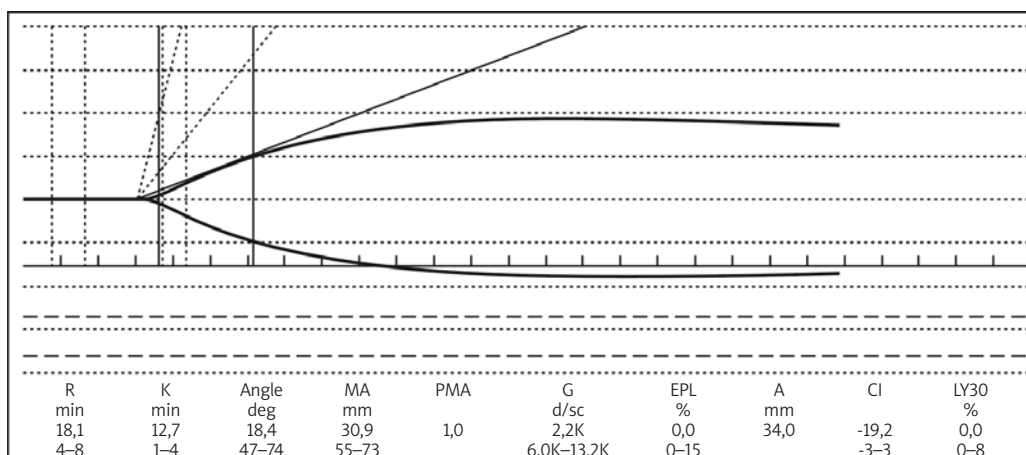
Od 2004 r. terapię preparatami płytkowymi staramy się w naszym ośrodku opierać na wynikach badania tromboelastograficznego. Wiele badań wykazało zmniejszenie liczby przetoczeń oraz reoperacji po zabiegach kardiochirurgicznych, jeżeli ocena płytek jest wykonywana metodą tromboelastografii [31–33]. Rutynowe podejście, zalecające przetoczenia płytek po wykluczeniu przyczyn chirurgicznych krwawienia oraz rezydualnego działania heparyny, jest wprawdzie skuteczne, jednak bardzo kosztowne [34].

Zaburzenia płytkowe oceniamy, analizując krzywą tromboelastograficzną, a w szczególności parametr maksymalnej amplitudy (MA) (ryc. 1).

Rutynowe przetoczenia płytek tuż po zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego w naszym ośrodku wykonywano tylko u osób, u których czas od podania abciximabu do zatrzymania krążenia pozaustrojowego nie przekraczał 48 godz. (ryc. 2.). Postępowano tak zgodnie z wytycznymi opublikowanymi w podręczniku autorstwa R. Bojara [35]. Taki schemat podaży płytek zastosowano w wypadku 4 operowanych, z których 1 zmarł. Zgon był spowodowany rozległym zawałem mięśnia sercowego i nastąpił 3 godz. po zabiegu. Pozostali pacjenci nie otrzymywali profilaktycznych przetoczeń płytek krwi.



Ryc. 1. Wykres tromboelastograficzny



Ryc. 2. Zaburzenia funkcji i liczby płytek w obrazie TEG – 3 godz. po operacji

W środowisku kardiologów toczy się wiele dyskusji dotyczących stosowania środków antyfibrynolitycznych. Wykonana pod koniec XX wieku metaanaliza wykazała zmniejszenie liczby przetoczeń na jednego pacjenta podczas stosowania wysokich dawek aprotyny tylko o 0,98 jednostek (0,83–1,04) [36].

Jest natomiast niewiele doniesień dotyczących chorych uprzednio leczonych abciximabem. Gammie stosował u swoich pacjentów kwas aminokapronowy w dawce początkowej 5 g, a następnie we wlewie dożylnym 1 g/godz. do dawki 10 g [19]. Vahl stosował aprotyninę w dawce 4,5 ml na pacjenta [26].

Na pytanie, czy stosowanie leków antyfibrynolitycznych u chorych po zastosowaniu abciximabu jest działaniem korzystnym, ciągle nie ma wiarygodnej odpowiedzi. Obserwowane w naszym ośrodku średnie drenaże pooperacyjne są wprawdzie większe niż w grupie kontrolnej, ale nie osiągnięto znamienności statystycznej. W pracy Gammiego analizie strat krwi poddano dwie grupy pacjentów. W obu wypadkach otrzymywali oni abciximab, ale grupy różniły czas od podania leku do wykonania operacji. Znacząco zwiększona utrata krwi 400 ml vs 1300 ml ( $p < 0,01$ ) występuje u pacjentów, u których ten czas wynosił poniżej 12 godz. [19]. W naszej pracy wyodrębnienie takiej grupy nie było możliwe.

W pracy Vahla zwiększone utraty krwi obserwowano, porównując chorych operowanych po podaniu abciximabu z populacją planowo operowanych nieprzyjmujących żadnych leków przeciwkrzepliwych (514 vs 810 ml). Znalazienie takiej grupy kontrolnej w obecnie operowanej populacji chorych jest praktycznie niemożliwe. Wykonane przez autora porównanie grupy na abciximabie z kilkoma grupami pacjentów otrzymujących różnego typu leczenie przeciwkrzepliwie przed zabiegiem nie wykazało istotnie statystycznych różnic w drenażach pooperacyjnych [26]. Przetoczenia masy erytrocytarnej i osocza świeżo mrożonego były w naszym badaniu porównywalne w obu grupach, co jest zgodne z obserwacją Gammiego dla chorych otrzymujących abciximab powyżej 12 godz. przed operacją i obserwacją Vahla dotyczącą leczonych środkami przeciwkrzepliwymi w okresie przedoperacyjnym [19, 26]. Zwiększone zużycie preparatów płytkowych, które osiągnęło znamienność statystyczną w naszej pracy  $p < 0,01$  wydaje się logiczne w tej grupie pacjentów i było również opisywane u innych autorów [19–22, 26].

Niestety, nasza praca, podobnie jak inne prace z piśmiennictwa, nie była zaślepiona i spełnia tylko kryteria prac obserwacyjnych. Może to tłumaczyć zwiększone zużycie płytek krwi w grupie z abciximabem, ponieważ lekarz prowadzący z góry zakładał zaburzenia funkcji płytek u tych pacjentów.

## Wnioski

1. Operacje pomostowania aortalno-wieńcowego w trybie przyspieszonym u otrzymujących uprzednio abciximab są obarczone podobnym ryzykiem krwawienia pooperacyjnego, jak innych pacjentów wieńcowych operowanych w tym samym trybie.

2. Ciągle nie ma złotego standardu oceniającego funkcję płytek krwi w okresie okołoperacyjnym.

## Potencjalne nowe zastosowanie inhibitorów receptora GP IIb/IIIa w kardiologii

Do powszechnie opisywanych efektów kontaktu krwi z powierzchnią aparatu do krążenia pozaustrojowego należy wzbudzenie odpowiedzi zapalnej. W tym zjawisku pośredniczą płytki krwi i leukocyty [37–40]. Aby uniknąć takiej reakcji, testowano wiele substancji blokujących receptory płytkowe (prostaglandyna E1, dipirydamol, desmopresyna), jednak żadna z tych substancji nie spełniła pokładanych w niej nadziei [41–43].

Opublikowana niedawno praca eksperymentalna w modelu krążenia pozaustrojowego, wypełnionego świeżą ludzką krwią, wykazała zahamowanie aktywacji płytek krwi i leukocytów przy użyciu abciximabu [44]. Zastosowanie ultrakrótko działających blokerów receptora GP IIb/IIIa może wywołać stan anestezji płytkowej i w przyszłości zmniejszyć odpowiedź zapalną związaną ze stosowaniem krążenia pozaustrojowego [45], co otwiera przed tą grupą leków zupełnie nowe możliwości.

## Piśmiennictwo

1. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
2. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Tcheng JE, Ellis SG, Kleiman NS, Ivanhoe RJ, Wang AL, Miller DP, Anderson KM, Califf RM. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin B3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997; 278: 479-84.
3. Lincoff AM, Tcheng JE, Califf RM, Kereiakes DJ, Kelly TA, Timmis GC, Kleiman NS, Booth JE, Balog C, Cabot CF, Anderson KM, Weisman HF, Topol EJ. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: One-year outcome in the EPIC trial. *Circulation* 1999; 99: 1951-8.
4. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
5. van den Brand M, Laarman GJ, Steg PG, De Scheerder I, Heyndrickx G, Beatt K, Kootstra J, Simoons ML. Assessment of coronary angiograms prior to and after treatment with abciximab, and the outcome of angioplasty in refractory unstable angina patients. Angiographic results from the CAPTURE trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 1572-8.
6. Klootwijk P, Meij S, Melkert R, Lenderink T, Simoons ML. Reduction of recurrent ischemia with abciximab during continuous ECG-ischemia monitoring in patients with unstable angina refractory to standard treatment (CAPTURE). *Circulation* 1998; 98: 1358-64.
7. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-9.
8. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, James S, Topol E, Wallentin L, Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Long-Term Results After the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Abciximab in Unstable Angina: One-Year Survival in the GUSTO IV -ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV - Acute Coronary Syndrome) Trial. *Circulation* 2003; 107: 437-42.
9. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, Cohen ED, Gaine PC, White HJ, Cheek HB, Moses JW, Moliterno DJ, Efron MB, Topol EJ. On behalf of the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 734-41.

10. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Bouleuc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P; ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-1903.
11. Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, Valenti R, Rodriguez A, Hempel A, Memisha G, Santoro GM. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation* 2004; 109: 1704-6.
12. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
13. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, Kleiman NS, Cohen EA, Booth JE, Sapp SK, Cabot CF, Topol EJ. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 319-27.
14. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, Talley D, Sapp S, Booth J, Cabot CF, Anderson KM, Califf RM. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multi centre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999; 354: 2019-24.
15. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. *Circulation* 1999; 100: 799-806.
16. van den Merkhof LF, Zijlstra F, Olsson H, Grip L, Veen G, Bar FW, van den Brand MJ, Simoons ML, Verheugt FW. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) pilot study. *J Am Coll Cardio* 1999; 33: 1528-32.
17. Memon MA, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Menapace FJ. Incidence of intracranial hemorrhage complicating treatment with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis of major clinical trials. *Am J Med* 2000; 109: 213-7.
18. Boehrer JD, Kereiakes DJ, Navetta FI, Califf RM, Topol EJ. Effects of profound platelet inhibition with c7E3 before coronary bypass surgery. *Am J Kardiol* 1994; 74: 1166-70.
19. Gammie JS, Zenati M, Kormos RL, Hattler BG, Wei LM, Pellegrini RV, Griffith BP, Dyke CM. Abciximab and excessive bleeding in patients undergoing emergency cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 465-9.
20. Dyke CM. Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: a heart surgeon's perspective. *Am Heart J* 1999; 138: S307-316.
21. Lemmer JH Jr, Metzdorff MT, Krause AH Jr, Martin MA, Okies JE, Hill JG. Emergency coronary artery bypass graft surgery in abciximab-treated patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 90-5.
22. Juergens CP, Yeung AC, Oesterle SN. Routine platelet transfusion in patients undergoing emergency coronary bypass surgery after receiving abciximab. *Am J Cardiol* 1997; 80: 74-5.
23. Madan M, Blankenship JC, Berkowitz SD. Bleeding complications with Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 334-341.
24. Pharand C, Kartland H, Paradiso-Hardy F. Present and future uses of GP IIb/IIIa inhibitors. Manuscript of the Canada Cardiovascular Pharmacist Network (CCPN); Merck Frosst Kanada Ltd. Educational Grant, Montreal, Kanada, 2001.
25. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, Gawaz M, Schlee M, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 915-21.
26. Vahl CF, Kayhan N, Thomas G, Bode C, Hagl S. Myocardial revascularization after pretreatment with the GPIIb/IIIa receptor blocker abciximab. *Kardiol* 2001; 90: 889-97.
27. Scarborough RM, Kleiman NS, Philips DR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: what are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use? *Circulation* 1999; 100: 437-44.
28. Mascelli MA, Lance ET, Damaraju L, Wagner CL, Weisman HF, Jordan RE. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 1998; 97: 1680-8.
29. Tchong JE. Clinical challenges of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor therapy: bleeding reversal, thrombocytopenia, and retreatment. *Am Heart J* 2000; 139: S38-45.
30. Steinhubl S, Talley JD, Barden GA, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Utegra) multicenter study. *Circulation* 2001; 103: 2572-8.
31. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, Francis S. [Thrombelastograph Analysis] Decrease transfusion requirements after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1998; V89, A246.
32. Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001; 86: 575-8.
33. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anaesth. Analg.* 1999; 88: 312-9.
34. Rosaleen Chun, Beverley A. Orser, Mina Madan. Platelet Glycoprotein IIb/ IIIa Inhibitors: Overview and Implications for the Anesthesiologist. *Anesth Analg* 2002; 95: 879-88.
35. Robert M. Bojar Manual of perioperative care in cardiac surgery. Third Edition 1999; Blackwell Science, Inc.
36. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briet E, Buller HR. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery; a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *The Lancet* 1999; 9194: 1940-7.
37. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-92.
38. Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, Mathew J, Hines R, Smith BR. Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992; 79: 1201-5.
39. Faraday N, Scharpf RB, Dodd-o JM, Martinez EA, Rosenfeld BA, Dorman T. Leukocytes can enhance platelet-mediated aggregation and thromboxane release via interaction of P-selectin glycoprotein ligand 1 with P-selectin. *Anesthesiology* 2001; 94: 145-51.
40. Dore M. Platelet-leukocyte interactions. *Am Heart J* 1998; 135: S146-151.
41. Addonizio VP, Strauss JF, Macarak EJ, Colman RW, Edmunds H Jr. Preservation of platelet number and function with prostaglandin E1 during total cardiopulmonary bypass in rhesus monkeys. *Surgery* 1978; 83: 619-25.
42. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, et al. Diprydamole preserved platelets and reduced blood loss after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 332-41.
43. De Prost D, Barbier-Boehm G, Hazebrucq J, et al. Desmoprosin has on beneficial effect on excessive postoperative bleeding or blood product requirements associated with cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 1992; 68: 106-110.
44. Straub A, Wendel HP, Azevedo R, Ziemer G. The GP IIb/IIIa inhibitor abciximab (Reo-Pro) decreases activation and interaction of platelets and leukocytes during in vitro cardiopulmonary bypass simulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 617-21.
45. Shigeki T, Syohijiro Y, Hiroshi N et al. Efficacy of FK633, an ultra-short acting glycoprotein II b/IIIa antagonist on platelet preservation during and after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 289-93.