

Yeni oral antikoagülan ve antiagregan ilaçları kullanan hastalarda perioperatif yaklaşım

Perioperative management in patients receiving newer oral anticoagulant and antiaggregant agents

Dr. Bilgehan Karadağ, Dr. Barış İkitimur, Dr. Zeki Öngen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet- Yeni nesil antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanan ve cerrahi işlem geçirmesi gereken hasta sayılarının giderek artması beklenmektedir. Elimizde, bu hastalarda en uygun yaklaşımın ne olduğu ile ilişkili, başka amaçlarla tasarlanmış çalışmaların alt grup incelemelerinden elde edilmiş kısıtlı sayıda veriler bulunmaktadır. Bu yüksek riskli hasta grubunda cerrahi girişimlerin güvenle yapılabilmesi için klinik çalışmalara acil ihtiyaç duyulmaktadır. Dabigatran ve rivaroksabanın varfarinden farklı olarak hızlı başlangıçlı ve kısa yarılanma ömrüne sahip, öngörülebilir ve istikrarlı antikoagülan etkileri olduğundan, bu ilaçların etkilerini değerlendirme amacıyla rutin laboratuvar incelemesine gereksinim duyulmamaktadır. Bu ilaçların farmakolojik özellikleri, perioperatif dönemde oral antikoagülanın antitrombotik etkisi olmadan geçen zamanı enaza indirebilme olanağını sağlamaktadır. Bu ilaçların hızlı etkileri ve kısa yarılanma ömürleri nedeniyle perioperatif dönemde heparinle köprüleme yapma gereksinimini azaltabilecekleri, belki de ortadan kaldıracabilecekleri öngörülmektedir.

Summary- It is anticipated that an increasing number of patients undergoing surgical procedures will be taking new anticoagulants and antiaggregants. Currently, only a small amount of data (which were derived from subgroup analyses of undedicated studies) exist regarding the optimal strategy in these patients. Clinical studies are urgently required to establish safe surgical procedures for this high risk patient population. Unlike warfarin, dabigatran and rivaroxaban have predictable and consistent anticoagulant effects with a rapid onset of action, short half-life, and consequently no need for routine laboratory testing. The pharmacologic profiles of these drugs represent an advantage for patients on chronic oral anticoagulant treatment who are undergoing invasive procedures. These drugs may minimize patient time spent without the antithrombotic effects of oral anticoagulants during the perioperative period, potentially eliminating the need for bridging therapy altogether.

Vitamin K antagonistlarından farklı olarak, yeni kullanılmaya başlanan dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban gibi güncel oral antikoagülan ilaçların hızlı etkileri ve kısa yarılanma ömürleri nedeniyle perioperatif dönemde heparinle köprüleme yapma gereksinimini azaltabilecekleri, belki de ortadan kaldıracabilecekleri öngörülmektedir. Yeni antikoagülanların yanı sıra son yıllarda klopidogrele ek olarak tikagrelor ve prasugrel gibi yeni antiagreganlar da günlük uygulamada kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçların yaygın kullanımının perioperatif antikoagülan ilaç uygulama stratejilerini değiştireceği öngörülmektedir. Prasugrel ve dabigatran gibi iki yeni ajan yakın zamanda ülkemizde de kullanıma sunulmuştur.

Bu ilaçların kullanımının giderek artmasına karşın, perioperatif kullanımları ile ilişkili ayrıntılı bilgi cerrahi öncesi değerlendirme kılavuzlarında da bulunmamaktadır. Ayrıca ülkemizde bazı yeni oral antikoagülan ve antiagregan ajanlar şu anda yaygın kullanımda olmasa da, bu durumun yakında değişebileceği, yurtdışından gelen bazı hastaların bunları almakta olabileceği de akla gelmelidir. Bu nedenle cerrahi girişim öncesi yeni antikoagülan ve antiagregan ilaçların kesilme zamanlarının iyi bilinmesi gerekmektedir (Tablo 1).^[1]

Kısaltmalar:

DMAH Düşük molekül ağırlıklı heparin
FDA Food and Drug Administration
PRU P2Y12 reaksiyon ünitesi

Geliş tarihi: 24.06.2012 Kabul tarihi: 26.07.2012

Yazışma adresi: Dr. Barış İkitimur, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 34098 Fatih, İstanbul.

Tel: +90 212 - 414 30 00 / 22863 e-posta: ikitimur@gmail.com

© 2012 Türk Kardiyoloji Derneği

Tablo 1. Antihemostatik ilaçların cerrahi girişim öncesinde kesilmesi gereken zaman aralıkları*

	Cerrahi girişim öncesi verilmemesi gereken süre
UFH	4-6 saat
DMAH (enoksaparin)	12 saat
Fondaparinux	36-42 saat
Rivaroksaban	22-26 saat
Apiksaban	20-30 saat
Kumadin	5 gün / INR <1.5
Hirudin	8-10 saat / normal aPTT
Agratroban	4 saat
Dabigatran	24-34 saat
Kangrelor	1 saat
Klopidogrel	5 gün
Tiklodipin	10 gün
Prasugrel	7 gün
Tikagrelor	5 gün
Silastozol	42 saat
Aspirin**	–
Absiksimab	48 saat
Tirofiban	8-10 saat
Eptifibatid	8-10 saat

*Öneriler normal böbrek ve karaciğer işlevleri olan hastalar içindir. Böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda özellikle dabigatran, tirofiban ve enoksaparin gibi ilaçların etkinliği uzamaktadır.

**Aspirin etkinliği 7 güne kadar sürmesine karşın cerrahi girişimlerin çoğunda özellikle düşük doz aspirinin kesilmesi önerilmez. UFH: Unfraksiyone heparin; DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.

Oral veya intravenöz yolla kullanılan tüm anti-koagülan ve antiagregan ilaçların son verilişlerinden itibaren yarılanma ömrünün iki katı kadar zaman geçmeden cerrahi girişim yapılması perioperatif dönemde kanama olasılığını artırır.^[2] Bu ajanların cerrahi girişim öncesinde kesilmesi önerilen süreler Tablo 1’de gösterilmiştir. Varfarinin belli bir yarılanma ömrü olmadığından, cerrahi girişim zamanı INR düzeyine göre belirlenmektedir.

Yeni oral antikoagülan ilaçların yarılanma ömürleri, böbrek veya karaciğer işlevleriyle ilişkili olarak perioperatif hastalarda ciddi değişkenlikler gösterebilmektedir. Bu nedenle, bu ilaçlar için önerilen zaman aralıkları yalnızca böbrek ve karaciğer işlevleri normal olan hastalar için geçerlidir.^[1]

Cerrahi girişimin yeri ve kanama riski düzeyi de perioperatif dönemde antikoagülasyon rejimi düzen-

lenirken dikkate alınmalıdır. Cerrahi kanama riskinin yanı sıra spinal ve epidural anestezi gibi işlemlerin de tam bir hemostatik fonksiyon gerektirdiği unutulmamalıdır. Kanama riski ve hemostaz durumu cerrahi ve anestezi ekibi ile tartışılmalı, gerekirse rutin uygulamaların dışına çıkılmalı ve her hasta için özel bir strateji izlenmelidir. Hastaların risk/yarar oranı dikkatlice hesaplanmalı, önceden tanımlanmış formüllerin uygulanması yerine, her hasta için ayrı perioperatif ilaç düzenlemesi yapılmalıdır.

Yeni antiagregan ilaçları kullanan hastalarda yaklaşım

P2Y12 inhibitörleri akut koroner sendromlar, perkütan koroner girişimler ve aspirin intoleransı olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk kullanıma giren tiklodipinden sonra daha yaygın olarak kullandığımız klopidogrel ek olarak tikagrelor ve prasugrel de günlük uygulamada yer almaya başlamıştır. Bunlardan prasugrel yakın zamanda ülkemizde de kullanıma sunulmuştur. Her ne kadar son zamanlarda bazı stentler için daha kısa süreli ilaç kullanımının da güvenli olabileceği öne sürülmüşse de ilke olarak çıplak metal stent yerleştirilen hastalarda en az 4-6 hafta, ilaç salınımlı stent kullanılan hastalarda ise 12 ay ikili antitrombosit tedavi önerilmektedir.^[3] İkili antitrombosit tedavinin bu sürelerden önce kesilmesi stent trombozu riski taşımaktadır. Akut koroner sendrom geçiren veya stent yerleştirilen hastaların yaklaşık %5’inde 12 ay içinde bir cerrahi girişim yapılacağı öngörülmektedir.^[4] Yüksek iskemi riski olan hastalarda rutin uygulamada P2Y12 inhibitörleri cerrahiden yaklaşık bir hafta önce kesilmekte ve bu süre içinde hastalar olumsuz kardiyak olaylara açık bulunmaktadır. Bu bekleme süresinde hastaların yaklaşık %10’unun tekrarlayan iskemik olaylar yaşadığı bildirilmiştir.^[5,6]

İskemik komplikasyonların ortaya çıkması cerrahi girişimi daha da geciktirmekte, acil girişimlerde sorun yaşanmakta, hastanede yatış süresi ve maliyet artmaktadır. Cerrahi girişimler öncesinde P2Y12 inhibitörlerinin kesilmesi gerektiğinde stent trombozunu önlemek için kanıtlanmış bir seçenek de bulunmamaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) bu amaçla kullanılmasının etkinliğini gösteren veri bulunmamaktadır. Üstelik heparinin kesildikten sonra, trombosit reaktivitesini artırıp stent trombozunu tetikleyebileceği düşünülmektedir.^[7,8]

İkili antitrombosit kullanan ve cerrahi girişim yapılacak hastalara yaklaşım, hastanın tromboz riski ve cerrahi girişimin kanama riski ile ilişkilidir. Hastanın riskinin tanımlanması ve stratejinin belirlenebilmesi için kardiyolog, anestezi uzmanı ve cerrahın birlikte değerlendirme yapması önem taşımaktadır. Pek çok cerrahi girişim aspirin kullanılırken kabul edilebilir bir kanama riski ile yapılabilmektedir. Trombotik kardiyovasküler olay riski yüksek olan hastaların düşük veya orta derecede kanama riski olan cerrahi girişimlerinde, cerrahlar ikili antitrombosit tedavisi altında girişim yapma konusunda cesaretlendirilmelidir. Klopidoğrel antitrombosit etkinliği 2-4 saat içinde, prasugrel ve tikagrelor'un ise 30 dakika içinde başlar. Antitrombosit etkinlikleri ilaç kesildikten sonra klopidoğrel için 3-10 gün, prasugrel için 5-10 gün ve tikagrelor için ise 3-4 gün devam eder. Majör cerrahi yapılacak hastalarda klopidoğrel için 5 gün, prasugrel için 10 gün ve tikagrelor için 5 gün önce kesilmesi önerilmektedir.^[9] Bu ajanlar içinde yarı ömrü en kısa olan ajan tikagrelordur. Ancak, akut koroner sendromlu hastalarda tikagrelor prasugrel ile karşılaştıran PLATO çalışmasında koroner anjiyografi sonrası cerrahi revaskülarizasyon yapılan 1261 hastada cerrahi ile ilişkili majör kanama oranlarında farklılık gözlemlenmemiştir (sırasıyla %7.4'e karşılık %7.9; p=0.32).^[10] İvedi cerrahi girişim yapılması gereken durumlarda, trombosit fonksiyon testi klopidoğrelle zayıf yanıt gösteriyorsa, klopidoğrel kullanan hastalar 5 günden daha önce de cerrahiye verilebilir. Birkaç hafta önce stent yerleştirilen hastalarda olduğu gibi antitrombosit tedavinin kesilmesinin çok riskli olduğu durumlarda cerrahi öncesi oral antitrombosit tedavi kesilip yarı ömrü kısa olan tirofiban ya da eptifibatid gibi glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile köprüleme önerilmiştir. Tirofiban kesildikten 4-8 saat sonra cerrahi girişim yapılabileceği bazı olgularda bildirilmesine karşın, bu stratejinin çalışmalarla kanıtlanmadığı unutulmamalıdır.^[3] BRIDGE çalışmasında 3-6 dakika yarı ömrü olan ve intravenöz uygulanan bir P2Y12 inhibitörü olan kangrelor cerrahi girişim öncesi köprüleme amacıyla kullanılmıştır.^[11] Çalışmada akut koroner sendromunda veya stent yerleştirilmesi sonrasında klopidoğrel gibi oral P2Y12 inhibitörleri kullanan ve cerrahi revaskülarizasyon yapılacak 210 hastaya cerrahi girişimden en az 48 saat önce kangrelor ya da plasebo verilmiştir. Çalışmada perioperatif dönemde P2Y12 reaksiyon ünitesi (PRU) olarak ölçülen trombosit reaktivitesi, kangrelor alan grupta plaseboya göre belir-

gin olarak daha düşük olarak gözlemlenmiştir (sırasıyla PRU <240; %98.8'e karşılık %19.0; p<0.001). Her iki grup arasına majör kanama oranları benzerken (sırasıyla %11.98'e karşılık %10.4, p=0.763), minör kanama kangrelor grubunda sayısal olarak daha fazladır. Kangrelor halen ticari kullanıma sunulmamış olmamakla birlikte, gelecekte antiagregan ilaç alan hastalarda perioperatif dönemde köprüleme amacıyla kullanılacak bir ajan olarak öne çıkmaktadır.

Yeni oral antikoagülan ilaçları kullanan hastalarda yaklaşım

Son yıllarda pulmoner embolili ve atriyum fibrilasyonlu hastalarda tromboemboli tedavisinde dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban gibi yeni oral antikoagülan ajanların vitamin K antagonisti yerine kullanımı gündemdedir. Bu ajanlardan dabigatran ve rivaroksaban pulmoner emboli tedavisinde, dabigatran ise atriyum fibrilasyonlu hastaların tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Bu yeni ilaçların farmakolojik özelliklerinin perioperatif dönemde heparin ile köprüleme gereğini ortadan kaldırmaya çalışılmaktadır. Vitamin K antagonisti olan varfarinden farklı olarak, bu yeni ilaçların öngörülebilen ve sabit antikoagülan etkileri vardır ve laboratuvar izlemi gerektirmezler. Oral alım sonrası doruk plazma konsantrasyonlarına dabigatran 1.25-1.5 saat ve rivaroksaban 2.5-4 saat içinde ulaşırlar ve etkinlikleri başlar. Dabigatranın yarıömrü 12-17 saat, rivaroksabanın 7-11 saattir.^[12,13] Bu ilaçların etkilerinin hızlı ve yarılanma ömürlerinin kısa olması, perioperatif dönemde heparinle köprüleme yapmadan kullanılmalarına olanak sağlayabilecektir. Ancak son birkaç yılda kullanıma giren bu yeni ve güçlü antikoagülanların antidotlarının bulunmadığı da unutulmamalıdır. Buna ek olarak, böbrek yetersizliği olan hastalarda dabigatranın yarı ömrü belirgin olarak artmaktadır. Kreatinin klirensi ≥ 80 ml/dk olan hastalarda standart uygulama, cerrahi girişimden 24 saat önce dabigatranın kesilmesi iken, majör cerrahi yapılacak ya da yüksek kanama riski olan hastalarda bu süre 2 gün olarak bildirilmektedir. Dabigatranın, kreatinin klirensi 50-80 ml/dk olan hastalarda cerrahiden 1-2 gün önce, (majör cerrahi yapılacak veya yüksek kanama riski olan hastalarda 2-3 gün önce), kreatinin klirensi 30-50 ml/dk olan hastalarda 2-3 gün önce (majör cerrahi yapılacak veya yüksek kanama riski olan hastalarda 4 gün önce) kesilmesi önerilmektedir.

Genellikle hastaların perioperatif kanama riskine bağlı olarak, bu ilaçların cerrahi girişimden 24 saat önce kesilmesi ve hemostaz sağlandıktan sonra DMAH ile köprüleme gereği olmadan düşük kanama riski olan hastalarda 24, yüksek kanama riski olan hastalarda ise 48-72 saat içinde tekrar başlanması önerilmektedir. Ancak bazı hastalarda cerrahi girişim sonrası dönemde oral yolla ilaç kullanılamayabileceğinden bu hastalarda yine de DMAH'ye gereksinim duyulabileceği unutulmamalıdır.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Kozek-Langenecker SA. New anticoagulants: perioperative considerations. *Wien Med Wochenschr* 2011;161:63-7.
2. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia* 2007;62:1154-60.
3. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:92-137.
4. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2145-50.
5. Akowuah E, Shrivastava V, Jamnadas B, Hopkinson D, Sarkar P, Storey R, et al. Comparison of two strategies for the management of antiplatelet therapy during urgent surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:149-52.
6. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
7. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anti-coagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
8. Mascelli MA, Kleiman NS, Marciniak SJ Jr, Damaraju L, Weisman HF, Jordan RE. Therapeutic heparin concentrations augment platelet reactivity: implications for the pharmacologic assessment of the glycoprotein IIb/IIIa antagonist abciximab. *Am Heart J* 2000;139:696-703.
9. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
10. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672-84.
11. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265-74.
12. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
13. Mismetti P, Laporte S. Rivaroxaban: clinical pharmacology. [Article in French] *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:16-21. [Abstract]

Anahtar sözcükler: Antikoagülan/yan etki; apiksaban; dabigatran; ilaç uygulama takvimi; ilaç etkileşimleri; kanama / kan; perioperatif bakım; prasugrel; risk faktörleri; rivaroksaban; tikagrelor; yönetim, ağızdan.

Key words: Anticoagulants/adverse effects; apixaban; dabigatran; drug administration schedule; drug interactions; hemorrhage/blood; perioperative care; prasugrel; risk factors; rivaroxaban; ticagrelor; administration, oral.