


25. NİSAN 2019 - İSTANBUL

## Antiplatelet alan hastalarda değişen fizyopatoloji

Aslı Demir  
Ankara Şehir Hastanesi



Sunumda adı geçen ilaç ve tıbbi cihaz firmalarıyla  
ile hiçbir çıkar ilişkim yoktur



Doç. Dr. Aslı Demir

## Antiplatelet tedavi





- Akut koroner sendrom veya stabil koroner hastalık
- İskemik inme
- Periferik damar hastalığı

ASA  
Clopidogrel  
Ticagrelor  
Prasugrel  
Cangrelor





Tirofiban  
Eptifibatid  
Abciximab

oral iv

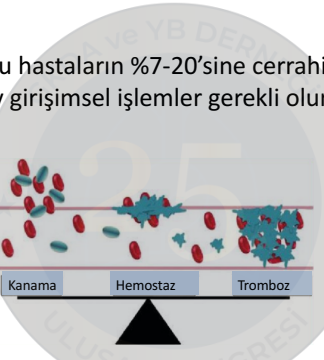
Doç. Dr. Aslı Demir

<b>ASA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yö 20 dk, 7-10 gün irreversible etki, hergün %10 yeni trom.</li> <li>• Preop 3-5 gün önce kesilmesi yeterli</li> <li>• Diabet, obezite, myeloproliferatif displazide tr turnover hızlanır</li> </ul>	
<b>Clopidogrel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yö 6 saat, %40-60 tr agregasyon inhibisyonu 3-7 gün sonra</li> <li>• Kcde aktif metabolite döner, kişisel varyasyon +</li> <li>• Preoperatif 5-7 g önce kesilir</li> </ul>	
<b>Ticagrelor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yö 7 saat, reversible</li> <li>• %80 tr agreg inhib 2 saat sonra</li> <li>• Kc hast doz ayarlanır, (-)genetik bağımsız</li> <li>• Preop 3-5 gün önce kesilir</li> <li>• Clopidogrelden daha fazla, prasg daha az kanama</li> <li>• Triple antitrombotik tedavi için önerilmez</li> </ul>	
<b>Prasugrel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yö 7 saat, irrev etki, %75-85 tr agreg inhib 2-4 saat sonra</li> <li>• Preoperatif 7-9 g önce kesilir</li> <li>• Clopidogrelden daha fazla kanama riski vardır</li> <li>• Triple antitrombotik tedavi için önerilmez</li> </ul>	

Doç. Dr. Aslı Demir

<b>Cangrelor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• iv, yö 10 dk</li> <li>• 0.25 mg puse, 125 mg kg idame ile hemen %80 IPA</li> <li>• Metabolizması trombosit degradasyonu ile ilişkili, trombosit fonksiyonu 48 saatin üzerinde iyileşir, 12 saat sonra %50 düzelir</li> <li>• Kanda çok az ilaç bulunduğundan, etkileri trombosit transfüzyonu ile hızlı bir şekilde tersine çevrilebilir</li> </ul>	
<b>Abciximab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reversible, iv</li> <li>• Yö 2,6 dk, 2-4 mg/kg ile hemen %80 tr agrg inhib</li> <li>• Inf kesildikten 5 dk sonra tr fonk normale döner</li> </ul>	
<b>Tirofiban</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yö 2 saat, inf durduktan 4 saat sonra %80 dönüş olur</li> <li>• 0.4 mg kg dk puşe, 0.1-0.15 mg kg dk infüzyon</li> <li>• Böbrek hast da doz ayarlanır</li> </ul>	
<b>Eptifibatid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yö 2 saat, 180 mg kg dk bolus ve 2 mg kg dk infüzyon ile 15 dakika içinde %80 IPA üretir</li> <li>• GP IIb/IIIa afinite düşük bu nedenle doz yüksek</li> <li>• Tr transfüzyonu etkisini geri çeviremez, çünkü dolaşımdaki ilaç büyük olasılıkla hızla yeni tr'a inhibe eder</li> <li>• normal trombosit agregasyonunun %50'sine ulaşmak için 4 saat gerekir</li> </ul>	

Her yıl bu hastaların %7-20'sine cerrahi veya invaziv girişimsel işlemler gerekli olur



Kanama Hemostaz Tromboz

Doç. Dr. Aslı Demir

## Antiplateletler dost mu düşman mı ?

- Peri-CPB dönemi için trombositlerin geri dönüşümlü inhibisyonu çekici bir alternatif araştırma aracı olarak incelenmiştir
- Tr inflamasyonu, shear stresi, yabancı yüzey aktivasyonunu ve Tr ilişkili mikroembolizasyonu azaltır
- İlioprost, Dipiridamol ve bir GPIIb / IIIa reseptör antagonisti ile umut verici sonuçlar
- Vazodilatasyon ve hipotansiyon sorunu kullanımı kısıtladı

Doc. Dr. Aslı Demir

(Ann Thorac Surg 1998;66:2145-52)  
© 1998 by The Society of Thoracic Surgeons

## Kalp cerrahisinde DAPT

- Stabil KAH olan hastalarda DAPT mortaliteyi etkilemez ve trombotik komplikasyonların sıklığını azaltmaz; sadece venöz greftlerin açıklığını artırır
- Nonstabil AKS'li hastalarda DAPT, sadece aspirine kıyasla iskemik riski azaltır
- Acil KABG ameliyatı gerektiren hastalar için, antiplatelet ve antitrombotik ilaçların, morbidite ve mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olan perioperatif kanama ve kan transfüzyonu için ilave risklere karşı net faydaları tartışmalıdır
- SAPT ile kıyaslandığında DAPT major ve minör kanamayı arttırmaz, hatta hospitalizasyon sırasındaki hiçbir ekstra majör kanamayı arttırmaz, on pump CABG kanama için risk olmayabilir, CABG sonrası DAPT başlamak güvenlidir

Continuing Antiplatelet Therapy Before Coronary Surgery With Clopidogrel and Aspirin: A Meta-Analysis on the Need for Reoperation and Major Outcomes  
Jesse S. Kim, MD, et al. Annals of Thoracic Surgery, 2012

Does antiplatelet therapy after coronary artery bypass grafting increase the risk of bleeding? A meta-analysis  
Yong-Ho Park, MD, et al. Annals of Thoracic Surgery, 2012

## DAPT in CABG

- In patients undergoing CABG in the **CURE study** (n=2072),
  - **clopidogrel** in addition to **aspirin** was associated with a 11% relative risk reduction in rates of the primary composite endpoint (CV death, MI or stroke) compared with placebo (14.5% vs 16.2%),
  - despite marginally increased rates of life-threatening bleeding events in the clopidogrel arm (5.6% vs 4.2%)
- Patients with ACS who underwent isolated CABG in the **TRITON-TIMI 38 study** (n=346),
  - all-cause mortality within 30 days was significantly reduced with **prasugrel** compared with **clopidogrel** (2.3% vs 8.7%),
  - despite significantly higher mean chest tube blood loss at 12 hours and platelet transfusion rates, and marginally increased rates of red blood cell transfusion and surgical re-exploration for bleeding in the prasugrel arm
- Patients with ACS who underwent CABG within 7 days in the **PLATO trial** (n=1261, 6.8%),
  - **ticagrelor** was associated with significantly reduced rates of total mortality (4.7% vs 9.7%) and CV death (4.1% vs 7.9%) compared with **clopidogrel**.
  - The relative risk reduction of the primary composite endpoint (CV death, MI or stroke) at 12 months in the CABG subgroup (10.6% with ticagrelor vs 13.1% with clopidogrel) was consistent with the results of the overall trial, without significant difference in CABG-related major bleeding rates between treatment arms

## TROMBOZ

### Anestezi-perioperatif dönem

- İnflamasyon, kompleman ve koagülasyon kaskatlarının aktivasyonuna bağlı **protrombotik** etki
- Antiplatelet ilacın kesilmesine bağlı gelişebilecek **trombotik** olayların mortalitesi yüksek

## Thrombotik risk değerlendirilmesi

(30 gün içindeki tromboz riski)

Düşük risk <%1	Orta risk %1-5	Yüksek risk >%5
Balon 4 hafta sonra	Balon >2 - ≤4 hafta arası	Balon ≤ 2 hafta
BMS 6 ay sonra	BMS >1 - ≤6 ay arası	BMS ≤ 1 ay
DES 12 ay sonra	DES >6 - ≤12 ay arası	DES ≤ 6 ay
	DES >12 ay ancak kompleks stent uygulaması (uzun stent, çoklu stent, örtüşen stent, küçük damar, bifurkasyon, sol ana koroner)	DES ≤12 ay ancak kompleks uygulama
		Daha önce stent trombozu
		MI nedeniyle PCI uygulandıktan sonra ≤ 6 ay

## KANAMA

- KPİ ile kalp cerrahisinde majör kanama, masif transfüzyon %5-15
- Kanama nedeniyle reoperasyon oranı %2.2 – 7
- Kanama nedeni reoperasyonda mortalite 3 kat fazla
- Cerrahi kanama (%55)
- Koagülopatiyeye bağlı kanama (%45 hasta);
  - Fibrinolitiklerin kendisini sınırlayamaması
  - CPB>120dk ve tüketim koagülopatisi
  - Aşırı hipotermi
  - Reheparinizasyon
  - **Preoperatif hematolojik ilaç kullanımı**
  - Transfüzyon

Antiplatelet Therapy, Patient Function, Training, and Bleeding Complications in Coronary Surgery  
https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2012.08.001

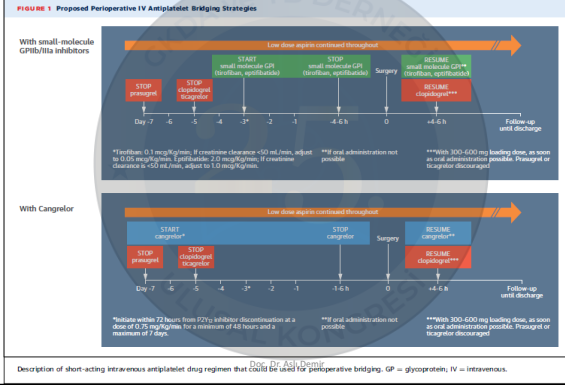
## Kanama riski değerlendirilmesi

Düşük risk DAPT ile uygulanabilir	Orta risk ASA ile uygulanabilir	Yüksek risk Mono- veya DAPT ile uygulanamaz (Precise-dapt ≥25)
Genel, ortopedi, üroloji	Splenektomi, gastrektomi, bariatrik cerrahi, tiroidektomi, rektal rezeksiyon, omuz-diz protezleri, major omurga cerrahisi, prostat biopsisi, orşiektomi	Hepatik rezeksiyon, whipple, kalça-pelvis-proksimal femur kırığı, nefrektomi, sistektomi, TUR, prostatektomi
Hernioplasti, insizyonel herni için plastik cerrahi, kolestektomi, apendektomi, kolektomi, mide rezeksiyonu, barsak rezeksiyonu, meme ameliyatı, el cerrahisi, artroskopi, sistoskopi ve üreteroskopi, katarakt, endoskopi, ERCP,	Açık abdominal aort cerrahisi	Açık torasik-torakoabdominal cerrahi
Vasküler cerrahi	Mini torakotomi, TAVR, OPCAB, CABG, kapak cerrahisi	Aort diseksiyonu, reoperasyon, endokardit, başarısız PCI sonrası CABG
Karotid endarterektomi, alt ekstremit vasküler cerrahisi		Intrakranial nörocerrahi

## Perioperatif DAPT yönetimi

KANAMA RİSKİ	DÜŞÜK	ORTA	YÜKSEK
<b>DÜŞÜK</b>	ASA devam P2Y12 inh.ni kes 24-72 saat sonra yükleme dozu ile yeniden başla	Elektif cerrahiye ertele Ertelenemiyorsa; ASA devam P2Y12 inh.ni kes 24-72 saat sonra yükleme dozu ile yeniden başla	Elektif cerrahiye ertele Ertelenemiyorsa; ASA ve P2Y12 inh devam
<b>ORTA</b>	ASA devam P2Y12 inh.ni kes 24-72 saat sonra yükleme dozu ile yeniden başla	Elektif cerrahiye ertele Ertelenemiyorsa; ASA devam P2Y12 inh.ni kes 24-72 saat sonra yükleme dozu ile yeniden başla	Elektif cerrahiye ertele Ertelenemiyorsa; ASA devam, P2Y12 inh kes, <b>köprü tedavisi düşün</b> , 24-72 saat sonra yükleme dozu ile yeniden başla
<b>YÜKSEK</b>	ASA ve P2Y12 inh.ni kes 24-72 saat sonra yükleme dozu ile yeniden başla	Elektif cerrahiye ertele Ertelenemiyorsa; ASA devam P2Y12 inh.ni kes 24-72 saat sonra yükleme dozu ile yeniden başla	Elektif cerrahiye ertele Ertelenemiyorsa; ASA devam, P2Y12 inh kes, <b>köprü tedavisi düşün</b> , 24-72 saat sonra yükleme dozu ile yeniden başla

## DAPT köprü tedavisi



## Bleeding heart flower



## KPB

- Hemodilüsyon
- Hipotermi / asidoz
- Heparin/protamin
- Fibrinolizis aktivasyonu
- Kompleman aktivasyonu ve inflamatuvar süreç
- Trombositopeni (<50 bin) %6
- Oksijenatör ve filtre geçişleri ile kan hücre harabiyeti
- Kalitatif tr. anormallikleri %33
- Endotelial disfonksiyon ve mikrovasküler tromboz
- Koagülasyon fakt. eksikliği %30
- Hipofibrinojenemi %9
- Tüketim koagülopatisi

## Hemodilüsyon

- Hct azalır, koagülasyon proteinlerini azaltır
- Transfüzyon ihtiyacını arttırır (ES-TDP)
- Hemodilüsyon+transfüzyon trombositleri azaltır
- Koagülasyon proteinleri ve trombosit interaksyonu için gereken mesafeyi uzatır
- ACT'yi uzatır, heparin düzeyi daha yüksekmiş gibi algılanır, potansiyel protamin nötralizasyonu uyumsuzluğu yapar, karşılanmamış protamin antikoagülan özellik gösterir

Doç. Dr. Aslı Demir

Association of Plasma Dilution With Cardiovascular Events-Associated Bleeding and Mortality

Shahy G, Rivara M, Rickert J, Scapellato G, et al. JAMA. 2014;311:1001-1010.

Cerrah ve kardiyolog tarafından alınmış kararlar sonrasında anestezinin yüzleştiği temel sorun

## AÇIK KALP CERRAHİSİNE GİREN DAPT ETKİSİ ALTINDAKİ HASTA



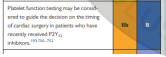
## Acil kalp cerrahisi ve trombosit transfüzyonu

- İlk basamak kullanılan antiplatelet ilacın kesilmesidir
- Uygun adaylara **off pump KABG** cerrahisi önerilir
- CPB planlanırsa, bu tür ilaçların varlığında **heparin dozu azaltılmamalıdır**, çünkü trombinin eksik inhibisyonu sekonder trombosit aktivasyonuna ve tüketimine neden olabilir
- APT etkilerinden kurtulmak, yeni trombosit oluşumunu veya transfüzyonunu gerektirir ve trombosit fonksiyonunun düzelmeye süresi, trombosit turnoverına bağlıdır
- Hastaların %28'inde tiyenopridine direnci mevcut, tr turnover büyük bir bireysel değişiklik gösterir ve **günlük Tr fonk iyileşmesi % 10 - 200**

Doç. Dr. Aslı Demir

## Trombosit fonksiyon analizi

- Kanama komplikasyonlarını orta derecede öngörür ve **bekleme zamanını kısaltır**
- Özellikle zayıf iletişim kuran hastalarda **son ilaç alımı bilinmediğinde** işe yarar
- Bu testler yüksek negatif prediktif değere sahip olabileceğinden, normal bir trombosit fonksiyon testi, yüksek kanama riski olmadan ameliyat olabilecek hastaları tanımlayabilir
- Kanama zamanı
- Platelet agregasyon testleri
  - Light transmission pft agregasyon
  - Impedans pft agregasyon
  - Lumlaagregometri
  - plateletworks
- Platelet adezyon testleri
  - PFA-100
  - GTT
  - Impact cone pft analyzer
- VET platelet fonksiyon metodları
  - TEG platelet mapping
  - ROTEM
- Flow sitometri bazlı trombosit analizleri
- Tromboksan metabolit değerlendirilmesi
- Sonoreometri



Doç. Dr. Aslı Demir

## Koroner hastalık varlığı platelet transfüzyonu için risk yaratır mı ?

- KABG perioperatif dönemde plt transfüzyonu artmış **ciddi istenmeyen olay ile ilişkilidir**
- KABG sırasında Plt transfüzyonu artmış **morbidite ve mortalite ile birliktedir**
- Plt transfüzyonu **postoperatif mortalite, hastane içi MI, inme, reKABG arttırmaz**
- Plt transfüzyonu **tromboembolik komplikasyon, infeksiyon, organ yetmezliği, mortalite, reoperasyon riskini arttırmaz**
- Plt transfüzyonu daha fazla **vazoaaktif medikasyona, uzamış ventilasyona, ve ICU kalımına yol açar**
- Plt transfüzyonu **morbidite veya mortaliteyi arttırmaz**

**Abstract 300: Determinants and Impact of Platelet Transfusion After Cardiac Surgery**  
T. K. ...  
Ann Thorac Surg 2008;86:543-550

**The association between platelet transfusion and adverse outcomes after coronary artery bypass grafting**  
S. ...  
Ann Thorac Surg 2008;86:543-550

## Trombosit transfüzyonu

- Trombosit transfüzyonu ilk tedavi hattıdır ancak, trombositler **profilaktik olarak transfüze edilmemelidir**
- **Pre-intraoperatif trombosit sayısı <80.000  $\mu\text{l}^{-1}$  olduğunda ve / veya kan pıhtılaşması olmadan sürekli kanama olması durumunda önerilir**
- **Trombosit fonksiyonlarının %60'ın altında olması yüksek kanama riski ile birliktedir ve transfüzyon endikasyonu olarak kullanılabilir**
- Klinisyen transfüzyon kararını verirken risk/fayda analizi yapmalıdır

Doç. Dr. Aslı Demir

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 46 (2014) 205-206  
doi:10.1093/ejcts/etst588 Advance Access publication 10 January 2014

## Trombosit transfüzyonu

- Aspirin son dozundan **2 saat sonra**
- Clopidogrel son dozundan **12 saat sonra**
- Prasugrel son dozundan **12 saat sonra** muhtemelen etkili
- Ticagrelor bilinmiyor ancak muhtemelen son dozun üstünden **24 saat** geçmedikçe etkili değil
- Taze trombosit <6 saat daha etkili

10446

Table 2. Summary of clinical investigations

	Clopidogrel		Prasugrel		Ticagrelor	
	Standard dose	Double dose	Primary PCI	Primary PCI	Primary PCI	Primary PCI
STEMI indications	Primary PCI, thrombolysis	Primary PCI	Primary PCI	Primary PCI	Primary PCI	Primary PCI
Non-STEMI indications	All patients with higher risk features at first medical contact	Primary PCI in first medical contact	Primary PCI	Primary PCI only after coronary angiography	Primary PCI	All patients with higher risk features at first medical contact
Time to discontinuation agent	7 d	7 d	7 d	7 d	7 d	7 d (probably can have shorter)
Time to CABG						
Benefit of platelet transfusion	Efficacy > 12 h after last dose		Probably effective > 12 h after last dose		Probably not effective < 24 h after last dose	Probably not effective < 24 h after last dose
Value of platelet in transit	Little to help		Little to help		Little to help	Little to help

CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention.

Reference values of platelet transfusion effectiveness in the setting of acute coronary syndrome are for flow 1-200x10<sup>9</sup>/L.

## Farmakolojik yöntemler

- Hemostatik ajanlar
  - Fibrinojen
  - Desmopressin
  - Protrombin kompleks konsantresi
  - F7a
- Antifibrinolitik ajanlar
  - Traneksamik asit / Epsilon aminokaproik asit
  - Aprotinin
- Topikal hemostatik ajanlar

## Fibrinojen



- KPB sonrası fibrinojen düzeyleri %14-40 azalır
- Kanama varlığında fib düzeyi <1-2 g/L ise replasman önerilir ancak pıhtı şekillenmesinde 3 g'a kadar iyileşme görüldüğünden <3 g altında replasman yapılabilir (kalp cerrahisinde cut off 3,8 g)
- Fib tedavisinde hedef 4 g/L (ort 6-7 g fib), 1 g fib ≈ 4 U TDP, volüm overload !!
- Hızla verilebilmesi, güvenilir etkisi ve küçük tedavi volümü avantajları
- Pahalı, temini güç, enfeksiyon riski dezavantajları
- **Pıhtıya trombosit katkısı destekler, trombosit eksikliği-disfonksiyonu durumunda tr transfüzyonundan daha etkili !!, antiplatelet ilaç kullanımında seçeneğe olabilir**

Fibrinogen, platelet and factor XIII supplementation in cardiac surgery: a meta-analysis and a new study  
Cardiol. Sci. Technol.

Effect of fibrinogen concentrate on bleeding with anti-fibrinolytic therapy for isolated aortic surgery: a retrospective study  
J. Cardiothorac. Anesth. 2015; 29: 100-105

## Desmopressin



- Birçok yerde depolanmış endojen vWF serbest bırakan bir vasopressin analogudur
  - KPB süresi >140 dk
  - **Son 7 gün içinde ASA kullanımı**
  - **Platelet disfonksiyonu olanlarda (APA, VWD, üremi, aort stenozu)**
- 0.3 µg/kg salinle sulandırılarak 30 dk'da iv infüzyon
- Hızlı infüzyonla hipotansiyon riski

## Traneksamik asit / Epsilon aminokaproik asit



- Plazminojeni bloke eden sentetik lizin-analogları
- 2 saatlik yarılanma ömrüne sahiptirler ve idrarla atılırlar
- TxE, EACA'dan daha etkilidir, kardiyak cerrahide yaygın kullanım
- TxE plazminin yüksek konsantrasyonlarını inhibe eder
- **TxA'nın optimum doz ??**
- 50-100 mg/kg üzeri dozlarda nöbet potansiyeli

## Traneksamik asit

- TxA, antifibrinolitik etkisine ilaveten DAPT'ye bağlı gelişen tr. disfonksiyonunu iyileştirir
- TxA, cerrahi öncesi 7 gün içinde persistan klopidogrel maruziyeti olan hastalarda kanama riskini azaltır
- Antifibrinolitik ajanlar aspirin alan kardiyak cerrahi hastalarında hem göğüs tüpü drenajını hem de transfüzyon gereksinimlerini azaltmada etkilidir, bu hasta grubunda antifibrinolitiklere bağlı olarak advers olay kanıtlanamamıştır
- Ameliyat gününe kadar aspirin ve DAPT uygulanan hastalarda aprotinin kullanıldığında, gruplar arasında postoperatif kanama açısından fark bulunmamıştır. Ameliyat gününe kadar aspirin veya DAPT alan hastalarda TxA (aprotinin yerine) kullanıldığında, ameliyat sonrası kanama DAPT grubunda daha fazla saptanmıştır

Antifibrinolitiklerin cerrahi sonrası kanama riskini azaltma: sistematik review ve meta-analiz  
Anesth. Analg. 2014; 119: 100-105

Prospective observational study of the effect of dual antiplatelet therapy with tranexamsic acid and aspirin on platelet function and bleeding after cardiac surgery  
J. Cardiothorac. Anesth. 2015; 29: 100-105

Effect of tranexamsic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: a multicenter randomized trial  
Int. J. Cardiol. 2014; 174: 100-105

Wahner CF, Colledge K, Rybakowski K, et al. Tranexamsic acid postoperatively improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. Eur J Anaesthesiol 2014; 30: 402-407

## Aprotinin



- Güçlü antiplazmin ve antikalikrein etkileri olan serin proteaz inhibitörü
- Nötrofil aktivasyonu ve RAA sistemine de etkili
- Yarı ömrü 5-10 saat
- Böbrek yetmezliği, MI ve kalp yetmezliği
- **Kardiyak cerrahide kullanımı tartışmalı**

Safety of Perioperative Aprotinin Administration During Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Insights From the ART (Arterial Revascularization Trial)

Journal of Intensive Care Medicine 2014; 29: 100-105





