

<https://doi.org/10.30702/ujcvcs/21.4409/d.g.036-20-24>  
УДК 616-005.1-089.163-089.5:615.273.53:616.151.5

**Доманський Т. М.**, канд. мед. наук, науковий співробітник відділу трансплантації та хірургії серця, <https://orcid.org/0000-0002-7620-9666>

**Габрієлян А. В.**, д-р мед. наук, керівник відділу трансплантації та хірургії серця, <https://orcid.org/0000-0002-4141-5902>

**Береговой О. В.**, лікар хірург серцево-судинний відділу трансплантації та хірургії серця, <https://orcid.org/0000-0002-6650-4602>

**Філянін С. І.**, лікар-інтерн відділу трансплантації та хірургії серця, <https://orcid.org/0000-0002-5214-7894>

**Мошта С. С.**, молодший науковий співробітник відділу трансплантації та хірургії серця, <https://orcid.org/0000-0001-5499-9225>

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна

## Оцінювання ризику виникнення періопераційної кровотечі у пацієнтів, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію

### Резюме

**Вступ.** Пацієнти, що приймають подвійну антитромбоцитарну терапію мають високий ризик розвитку періопераційної кровотечі. У статті проаналізовано ризик виникнення кровотечі у пацієнтів, яким антитромбоцитарна терапія не була відмінена напередодні операції коронарного шунтування.

**Мета.** Дослідити та оцінити ризик розвитку інтра- та післяопераційної кровотечі у пацієнтів, яким проводили коронарне шунтування на тлі антитромбоцитарної терапії.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 47 історій хвороб пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким була виконана операція коронарного шунтування. Пацієнти розділені на дві групи. Перша група – 26 пацієнтів, яким антитромбоцитарна терапія була відмінена менше ніж за 5 діб до оперативного втручання. Друга – 21 пацієнт, яким терапія була відмінена більше ніж за 5 діб.

Розрахунок ризику кровотечі та крововтрати проводився за допомогою онлайн-калькулятора «HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk».

**Результати та обговорення.** У пацієнтів першої групи HAS-BLED Score становив  $5,1 \pm 1,4$  %, другої –  $4,4 \pm 1,6$  %.

Незважаючи на вищий показник у пацієнтів першої групи, показники інтра- та післяопераційної крововтрати у групах відрізнялись несуттєво.

**Висновки.** Пацієнти, яким планується оперативне втручання на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії мають підвищений рівень інтра- та післяопераційної кровотечі. У випадках, коли неможлива завчасна відміна подвійної антитромбоцитарної терапії та є невідкладні показання до оперативного втручання, останнє має бути виконане.

При плануванні операції коронарного шунтування у пацієнтів, яким подвійна антитромбоцитарна терапія була відмінена менше ніж за 5 діб до операції, має бути забезпечено достатній об'єм препаратів крові.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, коронарне шунтування, подвійна антитромбоцитарна терапія, періопераційна кровотеча, геморагічні ускладнення, тромботичні ускладнення, HAS-BLED Score, гострий коронарний синдром.

**Вступ.** Постійне збільшення хворих з ішемічною хворобою серця обумовлює зростання кількості призначень подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ).

Метод ПАТТ являє собою комбінацію аспірину і перорального інгібітору P2Y<sub>12</sub>-рецепторів тромбоцитів до аденозин 5'-дифосфату (АДФ). Найбільш поширеними інгібіторами АДФ у ПАТТ є клопідогрель, тикагрелор та прасугрель.

Найпоширенішою схемою ПАТТ є поєднання аспірину та клопідогрелю.

© 2021 The Authors. Published by Professional Edition Eastern Europe. This is an open access article under the CC BY-SA license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

Оптимальний діапазон дозування аспірину, який забезпечує максимальний захист від настання ішемічних подій і мінімізує ризик кровотечі, становить 75–100 мг для пацієнтів, які отримують ПАТТ [11].

Що стосується інгібітору P2Y<sub>12</sub>-рецепторів тромбоцитів до АДФ, то на тлі приймання прасугрелю досягається більш швидке, краще і триваліше інгібування P2Y<sub>12</sub> порівняно з клопідогрелем, проте прасугрель асоціювався зі значним збільшенням частоти великих кровотеч, не пов'язаних з аорто-коронарним шунтуванням (АКШ) [1, 12]. Життєво небезпечні кровотечі траплялися значно частіше при призначенні прасугрелю порівняно з клопідогрелем (1,4 проти 0,9 %), схожа статистика отримана для фатальних кровотеч (0,4 проти 0,1 %) Частота асоційованих з АКШ кровотеч також була вищою у пацієнтів, які отримували прасугрель (13,4 проти 3,2 %) [1, 12].

При аналізі комбінації аспірину з клопідогрелем і тикагрелором за даними різних авторів не було відзначено суттєвої різниці у ризиках великих кровотеч за класифікацією PLATO між групами клопідогрелю і тикагрелору (11,2 проти 11,6 %) [1, 12]. Частота серйозних кровотеч, не пов'язаних з АКШ, була збільшена з 3,8 % у групі клопідогрелю до 4,5 % у групі тикагрелору. Великі кровотечі, асоційовані з АКШ, траплялися однаково часто в групах тикагрелору і клопідогрелю (7,4 проти 7,9 %). За сумарним показником фатальних кровотеч відмінностей між групами не було (0,3 % в обох групах) [1, 12].

Клопідогрель асоціюється з кращим профілем безпеки, ніж тиклопідин, переважно за частотою алергій, шкірних і шлунково-кишкових розладів та нейтропенії, при цьому він має подібні ступінь і послідовність пригнічення P2Y<sub>12</sub> і приблизно однаковий ризик кровотеч у разі призначення стандартної дози 75 мг на добу [10, 11].

Однак на сьогодні не існує єдиної уніфікованої схеми ПАТТ та чіткої визначеності щодо її тривалості як для пацієнтів із діагностованою ішемічною хворобою серця, у разі коронарної реваскуляризації, так і без неї [1], а отже, оцінювання ризику виникнення кровотечі є одним з найважливіших питань сьогодення під час планування операції коронарного шунтування у цієї групи пацієнтів, що робить актуальною цю розвідку.

Подвійна антитромбоцитарна терапія є загальноприйнятим стандартом терапії пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС). Проте пацієнти, що приймають ПАТТ, мають високий ризик розвитку періопераційної кровотечі. При плануванні таких пацієнтів на операцію коронарного шунтування рекомендована відміна ПАТТ за 3–5 діб до операції [1]. Але в деяких категоріях пацієнтів відміна ПАТТ може призвести до розвитку тромботичних ускладнень. До цієї категорії

належать пацієнти з працюючим стентом [4, 6], з ГКС [7, 8] та зі стовбуровим ураженням коронарних артерій [1, 2].

Деякі дослідники повідомляють, що припинення приймання ПАТТ більш ніж на 72 години перед невідкладною АКШ не було пов'язано з вищою частотою кровотеч порівняно з лікуванням монотерапією ацетилсаліциловою кислотою. Навпаки, припинення лікування менш ніж на 24 години було пов'язано з більш частим використанням препаратів крові [9]. Отже, питання щодо терміну 24–72 год залишається відкритим. А при виборі алгоритму лікування вищезазначених пацієнтів у періопераційному періоді необхідно підтримувати насамперед баланс між ефективністю антитромбоцитарної терапії та її безпечністю, мінімізувавши ризики геморагічних і тромботичних ускладнень [2].

У статті проаналізовано ризик розвитку кровотечі у пацієнтів, яким ПАТТ не було відмінено напередодні операції коронарного шунтування, порівняно з відповідним ризиком у пацієнтів, яким терапія відмінялась більше ніж за 5 днів.

**Мета роботи** – дослідити й оцінити ризик розвитку інтра- та післяопераційної кровотечі у пацієнтів, яким проводили оперативне втручання на коронарних артеріях на тлі ПАТТ.

**Матеріали та методи.** Ретроспективно було проаналізовано 47 історій хвороб пацієнтів з ішемічною хворобою серця за період із січня 2019 по травень 2021 року, яким була виконана операція коронарного шунтування за методикою «off pump». Пацієнти розподілені на дві групи за таким принципом: до першої увійшли 26 пацієнтів, яким ПАТТ була відмінена менше ніж за 5 діб до оперативного втручання; до другої групи – 21 пацієнт, яким ПАТТ була відмінена більше ніж за 5 діб. Серед причин, які не дозволяли відмінити препарати пацієнтам першої групи, були: ГКС у 15 (57,7 %) пацієнтів, проведене стентування інфаркт-залежної коронарної артерії та наявність працюючого стента [4, 5, 6] у 8 (30,3 %) пацієнтів, а також наявність стовбурового ураження у 3 (11,5 %) пацієнтів. Середній вік першої групи становив 62,1 ± 8,4 року, чоловіків було 20, жінок – 6. Друга група характеризувалася віком 65,7 ± 7,4 року, чоловіків було 18, жінок – 3. В обох групах оцінювали показники ризику виникнення кровотечі, рівень гемоглобіну (Hb) до та після операції і відсоток його зниження, об'єм інтраопераційної крововтрати, об'єм післяопераційної ексудації за перші 12 год.

Розрахунок ризику кровотечі та крововтрати проводили за допомогою онлайн-калькулятора «HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk» [3], статистичну обробку первинних даних – за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2019.

**Результати та обговорення.** Пацієнтам першої групи, що йшли на операцію, ПАТТ була відмінена

в середньому за  $2,2 \pm 1,2$  дня до оперативного втручання.

При підрахунку HAS-BLED Score оцінювали такі показники: гіпертонічна хвороба в анамнезі, порушення функції нирок (креатинін  $> 200$  мкмоль/л, діаліз, трансплантація нирки в анамнезі), порушення функції печінки (цироз, підвищення рівня білірубину у 2 рази і більше та підвищення рівнів аланінамінотрансферази й аспаратамінотрансферази у 3 рази і більше), наявність гострого порушення мозкового кровообігу в анамнезі, схильність пацієнта до кровотечі (кровотечі в анамнезі, анемія), лабільне INR, вік пацієнта, приймання ліків, що підвищують ризик розвитку кровотечі (антиагреганти, нестероїдні протизапальні засоби), та зловживання алкоголем [3].

Перед операцією у пацієнтів першої групи HAS-BLED Score становив  $5,1 \pm 1,4$  %. У пацієнтів другої групи –  $4,4 \pm 1,6$  %, що є статистично достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) порівняно з аналогічним показником першої групи. У зв'язку з тим що вищенаведені показники були майже однаковими в обох групах, ризик виникнення кровотечі за калькулятором HAS-BLED у пацієнтів першої групи був вищим через неможливість відміни ПАТТ напередодні операції.

Проаналізувавши показники періопераційної крововтрати, були отримані дані, що наведені у таблиці 1.

Середній рівень гемоглобіну перед операцією у першій групі пацієнтів становив  $141 \pm 14,6$  г/л, після операції –  $118 \pm 69,3$  г/л, що свідчило про зниження на  $16 \pm 8,1$  %. Показники рівня гемоглобіну в пацієнтів другої групи: до операції –  $136,7 \pm 15,7$  г/л, після операції –  $116,2 \pm 11,6$  г/л, що свідчило про зниження на  $16,5 \pm 5,7$  %. Відсоток зниження гемоглобіну у пацієнтів між групами був статистично недостовірним ( $p > 0,05$ ). З цього можна зробити висновок, що незважаючи на відміну ПАТТ менше ніж за 5 діб, порівняно із завчасною відміною, не спостерігається суттєвого зниження рівня гемоглобіну.

Інтраопераційна крововтрата в першій групі становила  $523 \pm 110,6$  мл, а в другій –  $552,4 \pm 128,9$  мл і

була статистично недостовірною ( $p > 0,05$ ). В обох групах крововтрата була майже однаковою та, імовірно, не пов'язана з терміном відміни ПАТТ. Були випадки у пацієнтів обох груп, що потребували своєчасного переливання препаратів крові для недопущення розвитку післяопераційної анемії (таблиця 2).

У першій групі переливання еритроцитарної маси проводили 3 (11,5 %) пацієнтам, тромбоцитарної маси – 4 (15,4 %), СЗП – 3 (11,5 %) пацієнтам.

У другій групі еритроцитарну масу було перелито 4 (19,04 %), СЗП – 2 (9,5 %) пацієнтам. На відміну від першої групи, переливання тромбоцитарної маси у другій групі не виявилось необхідним, що безпосередньо пов'язано зі зменшенням дії ПАТТ.

Екссудація у пацієнтів першої групи через 12 годин після операції становила  $374,03 \pm 143,5$  мл, тоді як у пацієнтів другої групи –  $315 \pm 110,9$  мл ( $p < 0,05$ ).

Порівнявши показники, можна зробити висновок, що показник є статистично достовірним, а отримані цифри не є критичними й свідчать про те, що пізня відміна ПАТТ порівняно із завчасною не призводить до значної екссудації. Також незначне збільшення екссудації у пацієнтів першої групи не було показанням до переливання препаратів крові в післяопераційному періоді.

На другу добу пацієнтам знову призначали стандартну подвійну антитромбоцитарну терапію. Середня тривалість перебування пацієнтів першої групи у стаціонарі після операції становила  $9,9 \pm 1,6$  дня, а другої –  $8,8 \pm 2,1$  дня. Жодних ускладнень, пов'язаних з отриманням ПАТТ у пацієнтів обох груп, не відзначалося.

Незважаючи на те що розрахунковий ризик виникнення кровотечі в першій групі був вищий за показник другої, показники інтра- та післяопераційної крововтрати в обох групах відрізнялися несуттєво. Відміна ПАТТ у термін 24–72 год дозволила мінімізувати ризик розвитку тромботичних ускладнень, особливо у пацієнтів з працюючими стентами. Тому ми дійшли висновку, що отримання ПАТТ менш ніж за 5 діб до операції, не є фактором, який унеможливує проведення операції коронарного шунтування.

**Таблиця 1**

Показники періопераційної крововтрати

Показник	Група I	Група II	р-показник
Нв до операції (г/л)	$141 \pm 14,6$	$136,7 \pm 15,7$	–
Нв після операції (г/л)	$118 \pm 69,3$	$116,2 \pm 11,6$	–
Відсоток зниження Нв (%)	$16 \pm 8,1$	$16,5 \pm 5,7$	$p > 0,05$
Інтраопераційна крововтрата (мл)	$523 \pm 110,6$	$552,4 \pm 128,9$	$p > 0,05$
Екссудація по дренажах за 12 год (мл)	$374,03 \pm 143,5$	$315 \pm 110,9$	$p < 0,05$

**Таблиця 2**

Переливання препаратів крові

Показник	Група I	Група II
Переливання еритроцитарної маси (%)	11,5	19,04
Переливання тромбоцитарної маси (%)	15,4	0
Переливання СЗП (%)	11,5	9,5

Примітка. СЗП – свіжозаморожена плазма.

**Висновки**

1. Пацієнти, яким планується оперативне втручання на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії, мають підвищений ризик інтра- та післяопераційної кровотечі.
2. У випадках, коли неможлива завчасна відміна подвійної антитромбоцитарної терапії та є невідкладні показання до оперативного втручання, останнє має бути виконане.
3. При плануванні операції коронарного шунтування у пацієнтів, яким ПАТТ була відмінена менше ніж за 5 днів до операції, має бути забезпечено достатній об'єм препаратів крові.

Внесок кожного учасника. Доманський Т. М. – концепція дослідження, аналіз та статистичне опрацювання матеріалу; Габрієлян А. В. – редакція теми, дизайн дослідження; Береговой О. В. – аналіз та статистичне опрацювання матеріалу; Філянін С. І. – аналіз та статистичне опрацювання матеріалу; Мошта С. С. – графічне оформлення, статистичне опрацювання матеріалу.

**Конфлікт інтересів.** Автори не мають конфлікту інтересів.

**Список використаних джерел****References**

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx>.
2. Keeling D, Tait RC, Watson H; British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet Therapy. *Br J Haematol*. 2016;175(4):602-613. <https://doi.org/10.1111/bjh.14344>.
3. Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart*. 2012;98(2):162-168. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300129>.
4. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5).
5. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, Spertus JA, Steg PG, Cutlip DE, Rinaldi MJ, Camenzind E, Wijns W, Apruzzese PK, Song Y, Massaro JM, Mauri L; DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735-1749. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3775>.
6. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-2166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>.
7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-1189. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050522>.
8. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-1621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67660-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67660-X).
9. Vuillienet T, Gebhard C, Bizzozero C, Glauser S, Blum S, Buser A, Bolliger D, Grapow MTR, Siegemund M. Discontinuation of dual antiplatelet therapy and bleeding in intensive care in patients undergoing urgent coronary artery bypass grafting: a retrospective analysis. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2019;28(5):665-673. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy330>.
10. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102(6):624-629. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.6.624>.
11. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Catozzi L, Frangione A, Federici F, Ferrari F, Tebaldi M, Luccarelli S, Parrinello G, Ferrari R. Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1132-1137. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.092>.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.

## The Risk of Perioperative Bleeding in Patients with Dual Antiplatelet Therapy

Taras M. Domanskyi, Artur V. Gabrielyan, Oleg V. Beregovoy, Stanislav I. Filianin, Svitlana S. Moshta  
State institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" to National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Abstract

**Background.** Patients with dual antiplatelet therapy have high risk of perioperative bleeding. In this article we evaluated the risk of bleeding in patients whose antiplatelet therapy had not been canceled before coronary artery bypass grafting (CABG).

**The aim.** To investigate and evaluate the risk of intra- and postoperative bleeding in patients who underwent CABG during antiplatelet therapy.

**Materials and methods.** In the study, 47 case reports of patients with coronary heart disease who underwent CABG were evaluated. The patients were divided into 2 groups. The first group included 26 patients who discontinued antiplatelet therapy less than 5 days before the operation. The second group included 21 patients who discontinued antiplatelet therapy more than 5 days before the operation. Stratification of the risk of bleeding was performed using HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk online calculator.

**Results and discussion.** The major bleeding risk was  $5.1 \pm 1.4\%$  and  $4.4 \pm 1.6\%$  in the first and in the second group, respectively. In spite of higher risk of bleeding in the first group, there was no significant difference in intra- and postoperative bleeding complications.

**Conclusions.** Candidates for surgical intervention who receive dual antiplatelet therapy have high risk of intra- and postoperative bleeding complications. In urgent cases when timely discontinuation of dual antiplatelet therapy is impossible and there is urgent need in the intervention, the latter must be performed. For patients who were prepared for CABG and discontinued dual antiplatelet therapy less than 5 days before the operation, sufficient volume of blood for transfusion must be provided.

**Keywords:** coronary heart disease, perioperative bleeding, dual antiplatelet therapy, coronary artery bypass grafting, thrombotic complications, hemorrhagic complications, HAS-BLED Score, acute coronary syndrome.

Стаття надійшла в редакцію 07.07.2021 р.