

## Okłooperacyjne leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z migotaniem przedsionków: badanie BRIDGE

Na podstawie: Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;373(9):823-33.

Dr n. med. Ewa Jędrzejczyk-Patej

Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Z uwagi na wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych większość pacjentów z migotaniem przedsionków (*ang. atrial fibrillation – AF*) wymaga leczenia przeciwkrzepliwego doustnym antykoagulantem. U chorych poddawanych zabiegom operacyjnym lub innym procedurom inwazyjnym leczenie warfaryną przerywa się najczęściej na 5 dni przed planowanym zabiegiem i na ten czas włącza do leczenia heparynę drobnocząsteczkową. Każdego roku tego typu zmiany leczenia przeciwkrzepliwego dokonuje się u jednego na sześciu pacjentów z AF leczonych warfaryną. Skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych jak również warfaryny w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych była przedmiotem licznych badań klinicznych, natomiast kluczowym zagadnieniem wydaje się pytanie czy na czas kilkudniowego odstawienia doustnego antykoagulantu konieczne jest stosowanie leczenia pomostowego. Problem ten nie był dotychczas przedmiotem randomizowanych badań klinicznych.

Celem badania BRIDGE (*the Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery*) opublikowanego na łamach *NEJM* była ocena czy u chorych poddawanych planowym zabiegom operacyjnym i innym inwazyjnym procedurom medycznym konieczne jest stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych po odstawieniu warfaryny i przed jej ponownym włączeniem. Projektując badanie założono hipotezę, że niewłączenie leczenia pomostowego heparyną drobnocząsteczkową będzie nie gorsze/nie będzie wiązało się z większym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z jej stosowaniem w okresie przejściowym przed i po zabiegu aż do czasu ponownego włączenia doustnego antykoagulantu, a także, że będzie wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem dużych powikłań krwotocznych.

BRIDGE Trial było podwójnie zaślepionym badaniem randomizowanym. Włączano do niego pacjentów powyżej 18 roku życia z napadowym lub utrwalonym migotaniem lub trzepotaniem przedsionków (w tym również chorych z arytmia i współistniejącą wadą zastawki mitralnej), którzy stosowali warfarynę przez co najmniej 3 miesiące i mieli wskaźnik INR w zakresie 2.0-3.0 oraz mieli zaplanowany zabieg operacyjny lub inną procedurę inwazyjną wymagającą odstawienia warfaryny. Wszyscy chorzy mieli co najmniej 1 punkt w skali CHADS<sub>2</sub>. Z badania wyłączono chorych z mechaniczną zastawką serca, udarem w ciągu ostatnich 12 tygodni, poważnym krwawieniem w ciągu ostatnich 6 tygodni, klirensiem kreatyniny  $\leq 30$  ml/min oraz poziomem płytek krwi  $< 100 \times 10^3 / \text{mm}^3$ .



Pacjentów randomizowano do ramienia terapii pomostowej deltaparyną (100 IU/kg masy ciała 2 x dziennie) lub do odstawienia warfaryny bez stosowania leczenia pomostowego heparyną drobnocząsteczkową. Warfarynę odstawiano na 5 dni przed zabiegiem, a heparynę włączano 3 dni przed operacją, a ostatnią jej dawkę podawano 24 godziny przed zabiegiem. Deltaparynę włączano 12-24 godziny po zabiegu w przypadku małych zabiegów związanych z małym ryzykiem krwawienia oraz 48-72 godziny po zabiegach dużych, warfarynę natomiast w grupie bez leczenia pomostowego włączano do leczenia dzień po zabiegu. Stosowanie deltaparyny kontynuowano do czasu uzyskania wartości terapeutycznych INR. Okres obserwacji wynosił 37 dni po zabiegu. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było powikłanie zatorowo-zakrzepowe (udar mózgu, zator obwodowy lub TIA), a także duże powikłania krwotoczne. Drugorzędowymi punktami ocenianymi w badaniu był zawał serca, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zgon i małe krwawienia.

Od lipca 2009 do grudnia 2014 r. w 108 ośrodkach w USA i Kanadzie do badania włączono 1884 pacjentów, z czego 950 badanych zrandomizowano do grupy placebo (bez terapii pomostowej deltaparyną na czas przerwania leczenia warfaryną) oraz 934 chorych do ramienia terapii pomostowej deltaparyną. Średni wiek badanych wynosił 71.7 lat, 73.4% pacjentów stanowili mężczyźni. Średnia punktacja wg skali CHADS<sub>2</sub> wynosiła 2.3, przy czym 38.3% chorych miało 3 lub więcej punktów w tej skali. Łącznie 34.7% badanych stosowało kwas acetylosalicylowy, a 7.2% inny lek przeciwplateletkowy. Spośród 1884 chorych włączonych do badania 1722 pacjentów miało procedury inwazyjne lub zabiegi operacyjne, w tym 44% stanowiły zabiegi w zakresie przewodu pokarmowego, 17.2% było procedurami w obrębie klatki piersiowej, a 9.2% ortopedycznymi. Większość zabiegów stanowiły procedury niskiego ryzyka krwawienia (89.4%).

Średnia dawka deltaparyny jaką otrzymywali pacjenci w okresie okołozabiegowym wynosiła  $9093 \pm 2240$  IU podskórnie dwa razy dziennie, średnio w grupie badanej podano  $5.0 \pm 1.1$  dawek przed zabiegiem i  $16.0 \pm 7.9$  dawek leku po zabiegu.

W okresie obserwacji wynoszącym 30 dni po zabiegu częstość występowania powikłań zatorowo-zakrzepowych wynosiła 0.4% (4 zdarzenia/918 chorych) w grupie nieotrzymującej terapii pomostowej deltaparyną oraz 0.3% (3 zdarzenia/895 chorych) w grupie leczonej pomostowo heparyną drobnocząsteczkową (P=0.01 w analizie 'noninferiority'; P=0.73 w analizie 'superiority'). Średnia punktacja wg skali CHADS<sub>2</sub> u pacjentów, u których wystąpiły powikłania zakrzepowo-zatorowe wynosiła 2.6 (zakres 1-4). Mediana czasu do powikłania po zabiegu wynosiła 19 dni (IQR: 6-23 dni).

Poważne powikłania krwotoczne w okresie okołozabiegowym były znamienne częstsze u pacjentów leczonych heparyną drobnocząsteczkową (RR 0.41; 95% CI 0.2-0.78; P=0.005) i wystąpiły u 3.2% (n = 29/895) chorych leczonych deltaparyną w porównaniu 1.3% badanymi (n = 12/918) z grupy nie otrzymującej terapii pomostowej. Żaden z tych incydentów nie zakończył się zgonem. Ryzyko małych powikłań krwotocznych również było znamienne wyższe wśród chorych stosujących terapię pomostową (20.9% vs 12%, P<0.001). Mediana czasu po zabiegu do wystąpienia poważnego krwawienia wynosiła 7 dni (IQR: 4-18 dni). Badane grupy nie różniły się natomiast w zakresie częstości występowania zawału serca, zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej czy zgonu.

Podsumowując, w badaniu BRIDGE wykazano, że u chorych z migotaniem przedsionków postępowanie polegające na odstawieniu w okresie okołozabiegowym warfaryny i nie stosowaniu leczenia pomostowego heparyną drobnocząsteczkową było nie gorsze w porównaniu z stosowaniem



heparyny w zakresie profilaktyki powikłań zatorowo-zakrzepowych, natomiast było związane z istotnie mniejszym ryzykiem powikłań krwotocznych.

**KOMENTARZ (Maria Trusz-Gluza).** Badanie BRIDGE pokazało, że przygotowanie chorego leczonego przewlekle warfaryną do zabiegu operacyjnego z zastosowaniem pomostowania heparyną drobnocząsteczkową nie przynosi korzyści, a jedynie szkody w postaci wzrostu liczby krwawień. Niestety, w praktyce codziennej strategia pomostowej terapii przeciwkrzepliwej jest nadużywana. U chorych z planowanym zabiegiem małego ryzyka krwawienia, szczególnie gdy ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest duże, najśluszniej jest nie przerywać antykoagulacji z użyciem antagonisty witaminy K (VKA), obniżając jedynie dawkowanie leku dla uzyskania INR ok. 2,0. W badaniu BRUISE CONTROL stwierdzono, że tak można bezpiecznie wszczepiać stymulator lub kardiowerter-defibrylator serca. U chorych z migotaniem przedsionków dzienne ryzyko udaru mózgu lub TIA można wyliczyć dzieląc ryzyko roczne przez 365. Wówczas okazuje się, że to krótkoterminowe ryzyko naprawdę nie jest duże. Tymczasem zastosowanie 2 antykoagulantów w systemie „na zakładkę” poprawia samopoczucie lekarza, a faktycznie zwiększa ryzyko krwawienia u chorego. Jeśli planowany zabieg operacyjny jest wysokiego ryzyka krwawienia, lepiej jest przerwać stosowanie VKA, bez pomostowania. Wyjątek stanowią chorzy z bardzo dużym zagrożeniem zakrzepowo-zatorowym. Czekamy na wyniki badania PERIOP2 prowadzonego w takiej populacji pacjentów. U chorych pośredniego ryzyka udaru i krwawienia decyzje dotyczące antykoagulacji powinny być indywidualizowane.

W przypadku doustnych antykoagulantów nie będących antagonistami witaminy K (NOAC) postępowanie jest odmienne. Ich właściwości farmakokinetyczne są bardzo podobne do heparyn drobnocząsteczkowych. Pomostowanie heparyną jest zupełnie nieuzasadnione. Wymagany czas odstawienia powinien być zgodny z charakterystyką tych leków i najczęściej jest krótki. Ponowne podanie leku po zabiegu daje efekt przeciwkrzepliwy w ciągu kilku godzin. Tak więc chory ma krótką przerwę w antykoagulacji.

