

تأثیر آسپیرین قبل از عمل بر میزان مرگ و میر بیماران تحت عمل جراحی گرافت شریان کرونری

منیر عباس زاده قنواقی^{۱*}، دکتر عباس ربانی^۲، دکتر محمد حسین ماندگار^۳، الهه جزایری^۴

چکیده

زمینه و هدف: تصمیم در قطع مصرف آسپیرین قبل از اعمال جراحی قلب به دلیل احتمال خونریزی و مرگ و میر هست. هدف از اجرای این مطالعه تاثیر مصرف آسپیرین بر روی میزان مرگ و میر در این گونه اعمال جراحی است. **روش بررسی:** در یک مطالعه همگروهی تاریخی ۲۲۵۲ بیمار در فاصله زمانی فروردین ۱۳۷۴ تا پایان اسفند ۱۳۸۲ در بیمارستان شریعتی برای اعمال جراحی گرافت شریان کرونری تحت بیهوشی عمومی مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به دو گروه بررسی (دریافت آسپیرین) و گروه شاهد (بدون دریافت آسپیرین) تقسیم شدند. این دو گروه در شرایط کاملاً مشابه و در طی یک دوره زمانی معین به منظور تعیین پیامد مواجهه، مورد بررسی و پیگیری قرار گرفتند. مصرف آسپیرین طی ۷ روز قبل از عمل تعریف گردید.

یافته ها: بیماران تحت عمل جراحی گرافت شریان کرونری که آسپیرین مصرف کرده اند در مقایسه با گروهی که آسپیرین دریافت نکرده بودند خونریزی کمتری داشتند ($P=0/0001$) و تفاوت معنی داری در دریافت فرآورده های خونی و عمل جراحی مجدد بیماران به دلیل خونریزی، در بین افرادی که آسپیرین مصرف نموده نسبت به آنهایی که آسپیرین دریافت نکرده بودند دیده شده است ($P=0/0001$).

با استفاده از آنالیز چند متغیره رگرسیون [$Odds Ratio = 0.12, CI=95\% (0.05, 0.28)$] مرگ و میر در بیماران تحت عمل جراحی گرافت شریان کرونری که آسپیرین دریافت کرده بودند، در مقایسه با بیمارانی که آسپیرین مصرف نکرده بودند کمتر بوده است ($P=0/0001$).

نتیجه گیری: مصرف آسپیرین قبل از عمل در بیماران تحت عمل جراحی گرافت شریان کرونری سبب افزایش خونریزی و دریافت خون بیشتر نمی شود و کاهش قابل توجهی در میزان مرگ و میر بیماران تحت عمل جراحی CABG دیده شده است.

واژه های کلیدی: آسپیرین، مرگ و میر، گرافت شریان کرونری

* نویسنده مسئول؛
منیر عباس زاده قنواقی؛
دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم
پزشکی تهران

Email: Abbaszad@sina.tums.ac.ir

- دریافت مقاله: مهر ۸۷ - پذیرش مقاله: آذر ۸۷

مقدمه

تصمیم در قطع مصرف آسپیرین قبل از عمل جراحی در بیماران تحت عمل جراحی گرافت شریان کرونری مورد بحث و اختلاف هست.

گزارشات حاصل از مطالعات پیشین نشان می دهد استفاده از آسپیرین قبل از عمل سبب افزایش خونریزی، افزایش درخواست خون و فرآورده های خونی شده و احتمال جراحی دوباره را برای کنترل خونریزی ایجاد نموده است (۱-۳).

با این حال استفاده از آسپیرین فواید زیادی را نیز در بردارد از آن جمله مصرف آن در ایسکمی قلبی هست

^۱ مربی گروه هوشبری دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ دانشیار گروه جراحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳ دانشیار گروه جراحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۴ مدرس گروه تکنولوژی رادیولوژی و رادیوتراپی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

بطن چپ^۲، سابقه عمل جراحی گرافت شریان کرونر، اورژانس و یا انتخابی بودن عمل جراحی، و مرگ و میر بیماران و غیره با بررسی پرونده بیماران در پرسشنامه جمع آوری گردید.

آنالیز آماری شامل تست x^2 و فیشر برای متغیرهای مجزا و از تست t برای متغیرهای پیوسته استفاده گردید. مقادیر بصورت میانگین وانحراف معیار و یا تعداد (درصد) بیماران و در هر گروه بیان شده اند. مقدار P کمتر از 0.05 در نظر گرفته شد. Odds ratio برای تعیین تشابه و برای تصحیح متغیرهای مخدوش کننده آنالیز رگرسیون چند متغیره بکار برده شد.

یافته ها

در این مطالعه تعداد ۲۲۵۲ عمل گرافت شریان کرونری انجام شده مورد بررسی قرار گرفت. دو گروه مورد مطالعه با توجه به مشخصات دموگرافیک و عوامل ضمن عمل مورد مقایسه قرار گرفتند. اطلاعات بدست آمده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ۸۱ درصد بیماران آسپیرین دریافت کرده بودند که از این تعداد ۲۴/۴ درصد بیماران زن و ۷۵/۶ درصد آنها مرد بودند. مشخصات فردی دو گروه از نظر سن، جنس، سطح بدن، و بیماریهای زمینه ای مانند سابقه بیماری عروقی، فشار خون بالا، نارسایی مزمن قلب، سابقه عمل جراحی گرافت شریان کرونر، و همچنین تعداد عروق تعویض شده، مشابه بودند. اما در سایر موارد بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشت (جدول ۱).

(۴-۵). گزارشات متعدد نشان داده است، در بیمارانی که قبل از عمل جراحی قلب آسپیرین دریافت کرده اند «بازشدگی»^۱ زود هنگام و دیر هنگام گرافت وریدی افزایش یافته است (۸-۶).

اگر چه فایده تجویز آسپیرین قبل از عمل بصورت واضح در «بازشدگی» گرافت شرح داده شده است، اما تاثیر خالص آن بر روی مرگ و میر ضمن عمل جراحی تا کنون تعیین نشده است. با توجه به اهمیت نقش آسپیرین در گزارشات دیگران، مقرر شد مطالعه ای همگروهی گذشته نگر انجام شود تا فرضیه دریافت آسپیرین و تاثیر آن بر کاهش میزان مرگ و میر بیماران تحت عمل جراحی گرافت شریان کرونر مورد آزمایش قرار گیرد. هدف از اجرای این مطالعه تاثیر مصرف آسپیرین قبل از عمل بر روی میزان مرگ و میر بیماران تحت عمل جراحی گرافت شریان کرونر است.

روش بررسی

این مطالعه به روش همگروهی گذشته نگر انجام گرفت و در طی آن ۲۲۵۲ بیمار کاندیدای بیهوشی عمومی برای انجام عمل جراحی گرافت شریان کرونر در بیمارستان شریعتی (بین فروردین ۱۳۷۴ تا پایان اسفند ۱۳۸۲) مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به دو گروه مواجهه (دریافت آسپیرین طی ۷ روز قبل از عمل) و گروه بدون مواجهه (عدم دریافت آسپیرین در طی ۷ روز قبل از عمل) تقسیم شدند. این دو گروه در شرایط مشابه و در طی یک دوره زمانی معین به منظور تعیین پیامد مواجهه مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران دارای شواهد قلبی از پیامد از مطالعه حذف شدند. اطلاعات مربوط به هر بیمار شامل: سن، جنس، سطح بدن، تعداد عروق تعویض شده، میزان برون ده

². ejection fraction(EF)

¹. patency

جدول ۱: اطلاعات بالینی بیماران تحت عمل جراحی گرافت شریان کرونر در دو گروه مواجهه و غیر مواجهه

p	غیر مواجهه	مواجهه	بیماران عمل شده
N	۵۸/۲۶ ± ۹/۷	۵۷/۵۳ ± ۹/۷	میانگین سن (سال)
N	۷۵/۴	۷۵/۶	جنس (مرد/%)
N	۳/۹۸ ± ۱/۶۲	۳/۸۹ ± ۰/۷۱	BSA (میانگین، m ² /kg)
N	۲۰/۱	۱۶/۸	بیماری عروقی % (بله)
N	۴۴	۴۳/۹	پرفشاری خون % (بله)
۰/۰۲۶	۲۴/۴	۱۹/۹	دیابت % (بله)
۰/۰۰۰۱	۳/۵	۰/۹	COPD % (بله)
N	۲۹/۳	۲۵/۹	CHF % (بله)
۰/۰۰۰۱	۱/۹۸ ± ۰/۵۴	۲/۱۱ ± ۰/۵۴	Bleeding time (min، میانگین)
۰/۰۰۰۱	۱/۱۸ ± ۰/۳۳	۱/۱۲ ± ۰/۲۷	کراتینین (میانگین، mg/dl)
۰/۰۰۴	۵/۹	۳	سیگار کشیدن %
۰/۰۰۰۱	۶۴/۴	۷۹/۳	عمل جراحی انتخابی %
۰/۰۰۰۱	۳۵/۶	۲۰/۷	عمل جراحی اورژانس %
N	۳/۳۶ ± ۰/۸۸	۳/۳۷ ± ۰/۸۰	عروق تعویض شده (میانگین)
۰/۰۰۳	۵۲/۴۳ ± ۵/۱۰	۵۱/۹۱ ± ۴/۳۷	Ejection fraction (میانگین)
۰/۰۰۰۱	۵۴/۸۸ ± ۱۱/۴۷	۵۲/۲۴ ± ۹/۸۴	فشار انتهایی دیاستولیک چپ (mm hg)
N	۲/۱	۱	سابقه عمل جراحی %

BSA = body surface area COPD= chronic obstructive pulmonary disease CHF= chronic heart failer

بود (P=۰/۰۰۰۱). بیمارانی که به دلیل خونریزی مجدداً مورد عمل جراحی قرار گرفتند (P= ۰/۰۰۰۱) بیشتر بیمارانی بودند که آسپیرین دریافت نکرده بودند (جدول ۲).

میانگین میزان خونریزی (ترشحات چست تیوب) در گروهی که آسپیرین دریافت نکرده بودند بیشتر بود (P= ۰/۰۰۰۱) و همچنین انتقال خون و سایر فراورده های خونی مانند گلبول قرمز، پلاکت، کرایو در گروه دریافت آسپیرین کمتر از گروه بدون دریافت آسپیرین

جدول ۲: توزیع فراوانی نتایج در رابطه با بیماران مواجهه و غیر مواجهه با آسپیرین در بیماران تحت عمل جراحی گرافت شریان کرونر

نتایج	مواجهه	غیر مواجهه	p
ترشحات چست تیوب (میانگین، ml) ترانسفیوژن (میانگین، واحد)	۸۹۱ ± ۲۳۴۷	۲۱۹۸ ± ۲۷۵۹	۰/۰۰۰۱
خون	۱/۲۴۷ ± ۰/۲۴	۱/۹۶ ± ۱/۷۴	۰/۰۰۰۱
گلوبول قرمز	۱/۵۲ ± ۰/۳۱	۲/۷۵ ± ۲/۳۵	۰/۰۰۰۱
پلاکت	۱/۱۸ ± ۰/۱۸	۲/۶۲ ± ۱/۸۸	۰/۰۰۰۱
کرایو	۰/۸۲ ± ۰/۰۸	۲/۵۵ ± ۱/۴۷	۰/۰۰۰۱
عمل مجدد به علت خونریزی (بله /)	۰/۲	۱/۶	۰/۰۰۰۱
مرگ به علت خونریزی /	۰/۳	۱/۲	۰/۰۲۶
نتیجه درمان (بیماران فوت شده /)	۰/۵	۴	۰/۰۰۰۱

با انجام آنالیز رگرسیون چند متغیره در جدول ۳ مرگ و میر بیماران دریافت کننده آسپیرین از بیمارانی که آسپیرین دریافت نکرده بودند کمتر بود ($P=0/0001$).

جدول ۳: ارتباط دریافت آسپیرین و مرگ و میر بعد از عمل جراحی گرافت شریان کرونر

روش آنالیز	Odds Ratio	95% Confidence Interval	P Value
آنالیز Multivariate	۰/۱۳	۰/۲۹ - ۰/۰۶	۰/۰۰۰۱

بحث

تجویز آسپیرین قبل از عمل سبب کاهش میزان مرگ و میر بیمارستانی بعد از عمل جراحی گرافت شریان کرونر می شود. این یافته ها توسط گزارش «لاورنس» و همکارانش تایید شده است. در مطالعه آنها میزان مرگ و میر بیمارستانی بعد از عمل جراحی^۱ CABG با مصرف آسپیرین ۲۷ درصد کاهش یافته بود که ۴۵ درصد این بیماران سابقه بیماری زمینه ای داشتند. همچنین نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از این بود که تاثیر آسپیرین بر زنان بیشتر از مردان بوده است (۹).

گزارشی با نتایج مشابه از طرف «انجمن جراحان توراکس» نیز اعلام شده است (۱۰).

در این مطالعه مقایسه تاثیر آسپیرین بر روی جنس انجام نشده است. Kevin و همکارانش تاثیر آسپیرین را در بیماران قلبی مورد بررسی قرار دادند که مطالعات آنان نشان دهنده کاهش میزان انفارکتوس میوکارد در بیمارانی بود که قبل از عمل آسپیرین دریافت کرده بودند (۱۱).

میانگین میزان خونریزی با کنترل ترشحات چست تیوب در بیماران دریافت کننده آسپیرین در مقایسه با بیمارانی که آسپیرین دریافت نکرده بودند کمتر بود (جدول ۲) $P=0/0001$. بیمارانی که آسپیرین دریافت

¹ Coronary artery bypass graft

کرده بودند به میزان کمتری از فرآورده های خونی مثل خون کامل، پلاکت و پلاسمای یخ زده و کرایو استفاده کرده بودند. در حالی که در بعضی از مطالعات میزان دریافت خون و فرآورده های خونی در دو گروه تفاوت معنی داری را نشان نداده است. در این مطالعه عمل مجدد برای کنترل خونریزی در بیمارانی که آسپیرین دریافت نکرده بودند بیشتر بود (P ۰/۰۰۰۱).
 = میزان انجام عمل مجدد برای کنترل خونریزی در گروه بدون مواجهه ۰/۳ درصد بود که در مقایسه با استانداردهای رایج (۲ درصد در نیوانگلند شمالی در سال ۱۹۹۷) بسیار اندک است. در این گزارش ۱۰ درصد بیمارانی که به دلیل عمل مجدد فوت شده بودند در گروه مواجهه و ۲۰ درصد دیگر در گروه غیر مواجهه قرار داشتند. در سایر مطالعات بین عارضه خونریزی در بیماران و دریافت آسپیرین تفاوت معنی داری دیده نشده است (۱۳ و ۱۲). در این مطالعه بین میزان مرگ و میر بیمارانی که به دلیل خونریزی فوت کرده بودند و دریافت و عدم دریافت آسپیرین اختلاف معنی داری وجود داشت. شیوع مرگ به علت خونریزی در گروه مواجهه ۰/۳ درصد و در گروه غیر مواجهه ۱/۲ درصد بود.

به نظر می رسد آسپیرین بوسیله کاهش تجمع پلاکتی سبب کاهش لخته در عروق کرونر می شود. آسپیرین بوسیله آسیلاسیون^۱ غیر قابل برگشت سیکلو اکسیژناز^۲ از تبدیل اسید اراشیدونیک به سیکلیک اندوپریاکساید^۳ که یک پروستاگلندین پیشرو^۴ است جلوگیری می کند. همچنین در پلاکت ها باعث کاهش تولید و آزاد شدن ترومبوکسان A2 می شود، که خود یک منقبض کننده قوی عروقی و تشدید کننده تجمع پلاکتی است. در عروق کرونر اسکلروز شده که جریان متلاطم وجود دارد نیروی تنشی

برشی^۴ سبب فعال شدن پلاکت ها شده و تولید ترومبین کرده و ترومبوز ایجاد می کند. نتایج پژوهشها نشان داده شده است که آسپیرین در مقادیر بیشتر از ۳۰۰ میلی گرم در روز فعالیت پلاکتها را متوقف می کند (۳). همچنین بای پاس قلبی ریوی در تعداد پلاکتها، عمل و مورفولوژی آنها اثر عکس دارد (۱۴ و ۳). کاهش موقتی در عمل پلاکتها باعث انعقاد غیر طبیعی می شود و فعالیت آنها در چرخه بای پاس سبب آزاد شدن ترومبوکسین شده که در تشکیل تجمع پلاکتی دخالت می کند و مانع از پرفیوژن مویرگی می شود. نتایج پژوهشها نشان داده که آسپیرین در محدود کردن تولید ترومبین دخالت دارد. در مطالعات تجربی غیرفعال شدن گیرنده های مخصوص ترومبوکسان A2 سبب افزایش حفظ فعالیت عمل بطن در صدمات شدید بعد از بای پاس شده است (۱۵-۱۶). بنابراین به نظر می رسد آسپیرین با داشتن تاثیر حفاظتی بر روی قلب سبب کاهش مرگ و میر می شود.

این مطالعه دارای دو محدودیت بود: اول اینکه دو گروه در بعضی از فاکتورها با یکدیگر جور نبودند مثل دیابت، سیگار کشیدن، وضعیت EF قبل از عمل و فشار انتهایی دیاستولیک چپ، که به همین منظور از آنالیز رگرسیون چند متغیره استفاده کردیم. محدودیت دیگر زمان مطالعه (سال ۱۳۷۴ تا ۱۳۸۲) هست. در این زمان آسپیرین تنها یکی از چند داروی بازدارنده پلاکتی بوده و انواع دیگر دارو های ضد پلاکتی نیز مانند Ticlodipine, clopidogrel, abciximab, (tirofiban, ect) وجود داشت که ممکن است بیمار به همراه آسپیرین استفاده کرده باشد که می تواند اثر تشدید کننده داشته باشد. لذا با توجه به این موارد پیشنهاد می شود این مطالعه بصورت آینده نگر نیز انجام گردد.

¹ Acylation
² cyclooxygenase
³ cyclic endoperoxide

⁴ shear forces

نتیجه گیری

در این مطالعه مشاهده شد در بیمارانی که آسپیرین مصرف کردند، کاهش قابل توجه ای در میزان مرگ و میر بیماران تحت عمل جراحی CABG دیده شده است. همچنین مشاهده گردید که مصرف آسپیرین باعث افزایش خونریزی و دریافت خون بیشتر نمی شود. با توجه به این نتایج همراه با مزایای ثابت شده آسپیرین، توصیه می شود مصرف آسپیرین قبل از عمل قلب قطع نگردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرار داد ۱۳۲/۵۷۳۹ مورخ ۸۳/۸/۲ هست که بدین وسیله از حوزه معاونت پژوهشی تشکر و قدردانی می نماید.

از مساعدت علمی سرکار خانم رویا شریفیان که در قسمت آمار و روش تحقیق و نیز از سرکار خانم میترا اسدی که در بخش جمع آوری اطلاعات در بیمارستان شریعتی ما را یاری نمودند قدردانی می گردد.

منابع

1. Taggart GP, Siddiqui A, Wheatley DJ. Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements. *Ann Thorac Surg.* 1990 Sep; 50(3):424-428.
2. Sethi GK, Copeland JG, Goldman S, Moritz T, Zadina K, Henderson WG. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: department of Veterans Affairs cooperative study on antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Jan; 15(1):15-20.
3. Kallis P, Tooze JA, Talbot S, Cowans D, Bevan DH, Treasure T. Pre-operative aspirin decreases platelet aggregation and increases post-operative blood loss-- a prospective, randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial in 100 patients with chronic stable angina. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994 Aug; 8(8): 404-409.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ.* 2002 Jan 12; 324(7329): 71-86.
5. Hayat J, Dihmis WC. Preoperative and immediate postoperative aspirin also reduces morbidity. *Ann Thorac Surg.* 2001 Nov;72(5): 1797-8.
6. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al. Starting aspirin therapy after operation: effects on early graft patency. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Circulation.* 1991 Aug;84(2): 520-6.
7. Vuylsteke A, Oduro A, Cardan E, Latimer RD. Effect of aspirin in coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997 Dec;11(7):831-4.
8. Karwande SV, Weksler BB, Gay WA Jr, Subramanian VA. Effect of preoperative antiplatelets drugs on vascular prostacyclin synthesis. *Ann Thorac Surg.* 1987 Mar; 43(3): 318-22.
9. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, et al. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg.* 2000 Dec; 70(6): 1986-1990.

10. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep; 44(5): 1146–54.
11. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, Rosales AG, Kopecky SL, Mullany C, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I286-92.
12. Ray JG, Deniz S, Olivieri A, Pollex E, Vermeulen MJ, Alexander KS, et al. Increased blood product use among coronary artery bypass patients prescribed preoperative aspirin and clopidogrel. *BMC Cardiovasc Disord*. 2003 May; 3: 3.
13. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, Wehner P, Mentzer RM Jr. Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting. *Ann Surg*. 2002 Jun; 235(6): 820-7.
14. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983 Dec; 86(6):845-57.
15. Mendeloff EN, Liang IY, Swain JA, Clark RE. Thromboxane A2 receptor-specific antagonism in hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1994 Apr; 57(4): 999-1006.
16. Kulatilake N, Gonzalez – Lavin L, Grover GJ. Thromboxane A2 receptor blockade improves contractile function following cardiopulmonary bypass in dogs and pigs. *J Surg Res*. 1991 Oct; 51(4): 336-340.