

## KAROTIDNA ENDARTEREKTOMIJA KOD BOLESNIKA S ANTIAGREGACIJSKOM TERAPIJOM

IVAN CVJETKO, IVANA DOVŽAK BAJŠ<sup>1</sup> i MIRAN BEZJAK

*Klinička bolnica Merkur, Klinika za kirurgiju, Zavod za bolesti krvnih žila i <sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za traumatologiju, Zagreb, Hrvatska*

Nakon karotidne endarterektomije ponekad dolazi do krvarenja koje može potaknuti antiagregacijska terapija. Prednosti antiagregacijske terapije su manja učestalost tromboza i povoljan učinak kod koronarnih bolesnika. Tijekom karotidne endarterektomije kod bolesnika s antiagregacijskom terapijom smo lokalno aplicirali TachoSil spužvu. Pregledali smo radove na PubMed-u koji obrađuju karotidnu endarterektomiju, antiagregacijsku terapiju i postoperacijsko krvarenje. Kod 24 operiranih bolesnika s antiagregacijskom terapijom i intraoperacijskom primjenom TachoSil-a nije bilo postoperacijskih krvarenja. Pregled literature je pokazao da antiagregacijska terapija ipak u nekim okolnostima povećava vjerojatnost postoperacijskog krvarenja. Također, usprkos novim smjernicama značajan broj kirurga prekida antiagregacijsku terapiju prije karotidne endarterektomije. Zaključujemo da je karotidnu endarterektomiju u lokalnoj anesteziji moguće učiniti i bez prekida antiagregacijske terapije, a da pritom nema porasta učestalosti postoperacijskih krvarenja ili hematoma.

**Ključne riječi:** karotidna arterija, karotidna ateroskleroza, karotidna endarterektomija, krvarenje, antiagregacijska terapija

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Ivan Cvjetko, dr. med.  
Zavod za bolesti krvnih žila  
Klinička bolnica Merkur  
Zajčeva 19  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: ivancvjetko@yahoo.com

### UVOD

Karotidna endarterektomija je uobičajen način kirurškog liječenja ekstrakranijske bolesti karotidne arterije uzrokovane aterosklerozom. Bolesnici se često operiraju u lokalnoj anesteziji uz intraoperacijsku primjenu heparina. Postoperacijsko krvarenje se javlja čak u do 8 % slučajeva, a do 4,7 % bolesnika potrebno je reoperirati zbog krvarenja (1,2).

Pretražujući »PubMed« za ključnu riječ »TachoSil« nađeno je 124 članaka, a pretražujući »PubMed« ključnim riječima »carotid endarterectomy« nađeno je ukupno 11 707 članaka. Ako se dodaju riječi »postoperative bleeding« nađe se ukupno 252 članka. Uz dodane riječi za pretraživanje »antithrombotic therapy« nađe se 74 članka, a uz »antiaggregation therapy« 7 članaka. Ako se uz »carotid endarterectomy« doda »clopidogrel« kao kriterij pretraživanja nađe se 118 članaka, a uz »aspirin« 413 članaka.

Kombinacijom riječi za pretraživanje: »carotid endarterectomy«, »postoperative bleeding« i »antiaggregation

therapy« nađen je 1 članak; kombinacijom »carotid endarterectomy«, »postoperative bleeding« i »antithrombotic therapy« nađeno je 5 članaka; kombinacijom »carotid endarterectomy«, »postoperative bleeding« i »clopidogrel« nađeno je 15 članaka, a kombinacijom »carotid endarterectomy«, »postoperative bleeding« i »aspirin« nađeno je 17 članaka.

Pregledani su svi članci iz posljednje skupine gdje su zadana tri kriterija za pretraživanje (»carotid endarterectomy«, »postoperative bleeding« i još jedan od gore navedenih kriterija, ukupno 38 članaka). Iz ostalih skupina nađenih članaka izbačeni su radovi koji se odnose na stentiranje karotidnih arterija (CAS) kao i oni koji se odnose na neoperacijsko liječenje (BMT, *best medical treatment*) i one koji se odnose na premosnice na arterijama nogu. Osobita je pozornost obraćena radovima koji navode pojačano postoperacijsko krvarenje.

Za razliku od ranijih stavova karotidnu endarterektomiju je moguće učiniti i kod simptomatskih bolesnika unutar dva tjedna nakon inzulta ili TIA-e (3-5). Ta-

kođer ne samo da antitrombotsku terapiju nije nužno prekinuti tjedan dana prije kirurškog zahvata (radi oporavka funkcije trombocita) već se danas savjetuje većer prije operacije uz acetilsalicilnu kiselinu dodati 75 mg klopidogrela (6).

Statističkom analizom 1458 konzekutivnih bolesnika, Baracchini i sur. su našli da preoperacijska primjena antiagregacijske terapije klopidogrelom, pogotovo kada se primjenjuje do dana prije karotidne endarterektomije značajno povećava rizik od postoperacijskog krvarenja u području vrata i da značajno povećava učestalost reoperacija zbog krvarenja u području operativnog polja. Povećani rizik od krvarenja u području vrata također postoji i kod kombinirane antiagregacijske terapije klopidogrelom i acetilsalicilnom kiselinom kao i kod antiagregacijske terapije samo acetilsalicilnom kiselinom (1). Chechik i suradnici su pokazali da kod kontinuirane primjene antitrombotske terapije ne dolazi do veće učestalosti krvarenja i hematoma iako dolazi do produljenog vremena operacije (7).

Osim kod kirurških bolesnika antiagregacijska terapija klopidogrelom i acetilsalicilnom kiselinom se redovito propisuje bolesnicima s aterosklerotskom bolesti jer je poznato da njihova primjena smanjuje rizik od srčane smrti kao i učestalost restenoza kod endovaskularne primjene stentova (8).

Tachosil je medicinska spužva koja se sastoji od kolagena s dodanim ljudskim faktorima koagulacije (fibrinogen i trombin). U kontaktu s vodom, krvlju ili tkivnom tekućinom dolazi do formiranja ugruška koji se zalijepi za površinu.

Najčešće se koristi u abdominalnoj kirurgiji i to osobito kod resekcije jetre gdje nakon resekcije zaostaje velika ploha s difuznim krvarenjem (9,10). Za vaskularnu primjenu je osobito interesantno da se TachoSil pokazao uspješnim i kod zahvata na velikim krvnim žilama kao kod rekonstrukcije torakalne ili abdominalne aorte (11,12). Osim kod arterijskog TachoSil je koristan i kod kontrole venskog krvarenja (13).

## CILJ RADA

Hipoteza i cilj našeg istraživanja je pokazati da je TachoSil moguće topikalno aplicirati tijekom operacije na karotidnim arterijama s ciljem prevencije manjih krvarenja, a da pritom ne dođe do lokalnih znakova upale ili infekcije.

## METODE RADA

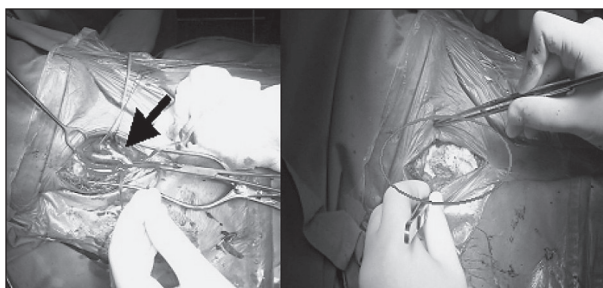
Ispitivana je prospektivna serija konsekutivnih bolesnika koji su operirani na Odjelu za bolesti krvnih žila Kliničke bolnice Merkur u Zagrebu zbog ekstrakranijske karotidne stenoze s istodobnom terapijom antiagregacijskim lijekovima. Svi su bolesnici dobivali antiagregacijsku terapiju acetilsalicilnom kiselinom ili acetilsalicilnom kiselinom i klopidogrelom do dana prije operacije. Za navedenu kliničku studiju nije traženo odobrenje Etičkog povjerenstva Klinike budući da se radi o uobičajenom zahvatu i terapiji. Tijekom studije nisu uvođeni novi postupci niti su se mijenjale indikacije za zahvate. U našoj Klinici su već operirani bolesnici bez prekidanja antiagregacijske terapije. Tipični primjer su bolesnici koji su operirani hitno zbog progresivnog neurološkog deficita ili visokorizični koronarni bolesnici. Ev. studiju koja bi uključivala randomizaciju bolesnika u dvije skupine i promjenu operacijskog protokola (npr. rutinska uporaba TachoSil-a i samo djelomična konverzija heparina protaminom na kraju operacije) provest ćemo samo uz odobrenje Etičkog povjerenstva KB Merkur.

Isti vaskularni kirurg operirao je sve bolesnike. Antiagregacijska terapija je prekinuta na dan operacije i nastavljena šesti dan poslije operacije. Sat vremena prije operacije bolesnici su dobili 1-2 g Cefazolina intravenjski. Sve su operacije učinjene u lokalnoj anesteziji sa 2 %-tnim ksilokainom. Operacijski pristup bio je uobičajenim rezom uz prednji rub sternokleidomastoidnog mišića. Zajednička karotidna arterija, unutrašnja karotidna arterija, vanjska karotidna arterija i gornja tireoidna arterija su ispreparirane, zaomčene gumenim trakicama i privremeno klemane nakon što su bolesnici dobili 5 000 I.J. heparina intravenjski. Arterije su klemane 3 minute nakon intravenjskog davanja heparina. Ako je bolesnik nakon klemanja bio budan, u dobrom kontaktu, te je mogao jasno i razgovijetno komunicirati bez vidljivih neuroloških smetnji, operacija je nastavljena bez primjene intraluminalnog «shunta». Unutrašnja karotidna arterija je prerezana na samome spoju sa zajedničkom karotidnom arterijom te je učinjena everzijska endarterektomija (sl. 1).



Sl. 1. Everzijska karotidna endarterektomija. Vrh strelice pokazuje unutrašnju karotidnu arteriju.

Nakon završetka endarterektomije arteriotomija je zatvorena produžnim šavom koristeći polipropilen 6-0. Nakon završene arteriotomije pacijenti bi dobili 25 mg protamina. Tada bi anastomoza bila reevaluirana zbog eventualnog krvarenja te bi se po potrebi dodavali pojedinačni šavi. Nakon toga bi bolesnici dobili još 25 mg protamina. Nakon što bi bolesnici dobili punu dozu protamina karotidne arterije su prekrivene s jednom ili dvije TachoSil medicinirane spužve veličine 9,5 cm x 4,8 cm (sl. 2.), a rana je zatvorena s produžnim šavom koristeći Vicryl 2-0. Hemostatske spužve su postavljene suhe bez prethodnog namakanja u fiziološku otopinu uz lagani pritisak direktno iznad anastomoze.



Sl. 2. Topikalna primjena TachoSil spužve (A-bifurkacija karotidne arterije nakon završene anastomoze; B-nakon aplikacije TachoSila). Vrh strelice prikazuje račvište zajedničke karotidne arterije; krug prikazuje TachoSil spužvu nakon aplikacije.

## REZULTATI

Od drugog travnja 2012. do osmog veljače 2013. g. operirali smo ukupno 24 bolesnika s ekstrakranijskom stenozom karotidne arterije koji su istodobno dobivali antiagregacijsku terapiju. Svi su bolesnici dobivali 100 mg acetilsalicilne kiseline i/ili 75 mg klopidogrela do dana prije operacije. Bolesnici su bili liječeni antiagregacijskim lijekovima u trajanju od najmanje 6 mjeseci prije karotidne endarterektomije. Četiri bolesnika su bila na dvostrukoj antiagregacijskoj terapiji (100 mg acetilsalicilne kiseline i 75 mg klopidogrela) zbog PTA i postavljenog stenta u zdjeličnim ili površinskoj femoralnoj arteriji (tablica 1).

Tablica 1.  
Antiagregacijska terapija.

	Br.	%
M, muški	18	75
F, ženski	6	25
Acetilsalicilna kiselina 100 mg	20	83,3
Samo klopidogrel 75 mg	0	0
Acetilsalicilna kiselina 100 mg+klopidogrel 75 mg	4	16,7
Br. bolesnika s jednim TachoSilom	19	79,2
Br. bolesnika s dva TachoSila	5	20,8

Kod dva je bolesnika zbog smetnji u govoru nakon klemanja karotidnih arterija postavljen privremeni intraluminalni «shunt». Kod ta dva bolesnika učinjena je longitudinalna arteriotomija i uzdužna endarterektomija. Arteriotomija je zatvorena direktnim šavom bez zakrpe (engl. *patch*).

U ovoj skupini bolesnika (24 operirana od drugog travnja 2012. do osmog veljače 2013. g.) kojima je intraoperacijski stavljen TachoSil ni jedan bolesnik nije imao postoperacijski znakove infekcije rane.

Nakon završene arteriotomije i djelomične konverzije heparina protaminom kod 6 bolesnika su postavljeni dodatni, pojedinačni šavi. Nakon toga dodan je protamin do pune doze konverzije (50 mg). Kod 19 bolesnika postavljena je samo jedna 9,5 cm x 4,8 cm velika Tachosil spužva, dok su kod petero bolesnika postavljene dvije (sl. 2, tablica 1).

Za vrijeme ispitivanog razdoblja nismo u ovoj skupini bolesnika primijetili hematoma ili znakove krvarenja na vratu niti je bilo potrebe za reoperacijom. Ni jedan bolesnik u razdoblju od operacije do petog postoperacijskog dana nije imao moždani udar. Također na kontrolnom pregledu 30 dana postoperacijski ni kod jednog od bolesnika nismo primijetili dodatni neurološki deficit. Ni jedan bolesnik nije imao znakove anafilaktičke reakcija niti znakove lokalne ili sistemske upale.

Od 124 članka povezanih s TachoSilom ni jedan ne pokazuje veću učestalost krvarenja uz topikalnu primjenu TachoSila. Osim kod krvarenja navodi se i njegova prednost u prevenciji bilijarnog «leaka», u prevenciji curenja zraka kroz pluća u torakalnoj kirurgiji kao i u prevenciji postoperacijskih adhezija (14-16). U dvanaest redova se navodi da je TachoSil koristan i u prevenciji limforeje, iako se u dvije studije nije pokazao povoljan učinak u prevenciji seroma (17-19).

O usporedbi TachoSila s drugim metodama lokalne hemostaze nađene su tri studije. S obzirom na brzinu i učinkovitost hemostaze TachoSil se pokazao uspješniji od argonskog lasera u kirurgiji jetre (20). U usporedbi sa Surgicelom Zacharias i sur. nisu dokazali prednost TachoSila dok su Kakaie i sur. utvrdili manju količinu postoperacijskog krvarenja nakon resekcije jetre uz lokalnu primjenu TachoSila u usporedbi sa Surgicelom (21,22).

Kao komplikacija lokalne primjene TachoSila navodi se pojava intrakranijskih granulomatoznih lezija (23). Mogući mehanizam koji navode Andrychowski i sur. je odgođena hipersenzibilizacija i reakcija po tipu upale stranog tijela. Međutim, u navedenom slučaju osim TachoSila korišten je lokalno i Oxycel i Spongostan. Već i sami autori navode (s obzirom na nalaz pato-

histološke analize) da je upala tipa stranog tijela uzrokovana najvjerojatnije Oxycelom, a ne TachoSilom. Drugih lokalnih ili sistemskih reakcija na TachoSil nije zabilježeno.

Analiza troškova je učinjena u dvije ustanove; jedna u Italiji, a jedna u Austriji; te je utvrđeno da ukupna ušteda u Austriji iznosi 99 eura, a u Italiji 205,5 eura, ako se nakon resekcije pluća lokalno aplicira Tachosil (24,25).

Pretražujući «Pubmed» riječima «*carotid endarterectomy*» uz dodane riječi «*postoperative bleeding*» nađena su ukupno 252 članka. Među njima 7 ih se nedvosmisleno odredilo da upotreba antitrombotske terapije (pri čemu se osobito navodi klopidogrel sam ili u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom) povećava vjerojatnost postoperacijskog krvarenja (26,27). Ni jedan rad ne navodi acetilsalicilnu kiselinu kao jedini faktor postoperacijskog krvarenja nakon karotidne endarterektomije. Tri rada navode da klopidogrel ne povećava vjerojatnost postoperacijskog krvarenja (28,29). Jedan rad navodi da klopidogrel ne povećava vjerojatnost postoperacijskog krvarenja. Međutim vrijeme operacije kod bolesnika preoperacijski liječenih klopidogrelom bilo je dulje.

Radovi koji su nađeni pretraživanjem «Pubmeda» uz dodane riječi «*antithrombotic therapy*» (74 članka) i «*antiaggregation therapy*» (7 članaka) govore u prilog manjem riziku od postoperacijske ishemijske srca, manjoj vjerojatnosti postoperacijske mikroembolizacije, mikroinzulta i TIA-e (30,31).

Između 118 radova vezanih uz «*carotid endarterectomy*» i «*clopidogrel*», radovi u kojima se piše o vjerojatnosti postoperacijskog krvarenja obuhvaćeni su i analizirani u sklopu analize radova s ključnim riječima «*postoperative bleeding*». Isto je i s radovima nađenim uz riječi za pretraživanje: «*carotid endarterectomy*», «*postoperative bleeding*» i «*aspirin*».

## RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Stenoza karotidne arterije je vrlo česta bolest čija učestalost raste proporcionalno dobi promatrane populacije. Karotidna endarterektomija je dokazana učinkovito kod umjerene do teške stenozе ekstrakranijske karotidne arterije (32,33).

Krvarenje je relativno česta i značajna komplikacija nakon kirurškog liječenja, osobito ukoliko se radi o arterijskom krvarenju. Krvarenja i komplikacije u području vrata mogu biti vrlo ozbiljne i teške za kirurško liječenje. U analizi bolesnika iz istog medicinskog cen-

tra Baracchini i sur. su pokazali povećani rizik od krvarenja kod bolesnika s karotidnom endarterektomijom koji su prije operacije liječeni antiagregacijskom terapijom. Krvarenje ili hematoma na vratu pojavio se kod 120 bolesnika (8,2 %), a od toga ih je 69 (4,7 %) trebalo reoperirati (1).

Iako u ovoj studiji krvarenje na vratu nije povezano s povećanim rizikom od moždanog udara ili smrti, krvarenje nakon karotidne endarterektomije ili drugih zahvata na krvnim žilama vrata vrlo je ozbiljna komplikacija koja može uzrokovati smrt bolesnika ili teški neurološki deficit (34-36). Obilna krvarenja u području vrata mogu uzrokovati direktnu kompresiju traheje (36). Osim toga hematoma uzrokuje sekundarni limfedem i vensku kongestiju. Akutna respiratorna opstrukcija zahtijeva urgentan kirurški zahvat u općoj anesteziji koji je vrlo stresan i za anesteziologa i za kirurga kao i za sve prateće osoblje. Postoperacijski tijek nakon ovih reoperacija je u pravilu kompliciran hemiparezama, disfazijom ili znakovima cerebralnog oštećenja (36).

S druge strane, prednosti antiagregacijske terapije su osim kod kardiologa i interventnih radiologa prepoznate i od strane vaskularnih kirurga (37). De Borst i sur. su pokazali da različiti antiagregacijski režimi (dipiridamol, acetilsalicilna kiselina, klopidogrel) jednako uspješno smanjuju učestalost mikroembolizacija u drugom satu nakon karotidne endarterektomije. Tijekom studije primijetili su i prisutnost tromba bogatog trombocitima na inače kirurški urednoj i preciznoj zoni endarterektomije (u nekoliko bolesnika reoperiranih tijekom studije). Jedino je objašnjenje da iz nekog razloga u tih bolesnika postoji pojačana sklonost agregaciji trombocita (37). Prednost antiagregacijske terapije u ranoj fazi poslije operacije je vrlo važna, jer agregacija trombocita započinje čim se uspostavi ponovni protok krvi kroz arteriju. Iako se radi o vrlo iskusnoj skupini autora koji su često citirani i pišu i smjernice za liječenje u sklopu Europskog društva za vaskularnu kirurgiju, oni sami navode da je učestalost reeksplozija nakon karotidne endarterektomije kod bolesnika s antiagregacijskom terapijom (5 od 102 bolesnika ili 4,9 %) bila veća nego što bi inače očekivali (37).

U Zavodu za bolesti krvnih žila KB Merkur godišnje operiramo oko 150 bolesnika sa ekstrakranijalnom stenozom karotidne arterije. Od travnja 2012. topikalno u području anastomoze rutinski primjenjujemo Tachosil spužvu kod svih bolesnika s antiagregacijskom terapijom. TachoSil medicirana spužva se često primjenjuje i za vensku i za arterijsko krvarenje (11,38). Radi se o spužvi koja je građena od kolagena u posebnoj konstrukciji koja podsjeća na pčelinje saće. Spužva sadrži i dva vrlo aktivna prokoagulantna faktora. To su ljudski fibrinogen i ljudski trombin. To-

pikalna primjena Tachosil spužve je indicirana kod odraslih za poboljšanje hemostaze i za ubrzano cijeljenje. Pokazala se vrlo uspješnom osobito u vaskularnoj kirurgiji. Također se pokazala učinkovitom i u sprječavanju krvarenja u usporedbi s uobičajenim hemostatskim tehnikama ako je kirurški zahvat uključivao šivanje arterija (11,38).

Prije rutinske uporabe TachoSila kod bolesnika s antiagregacijskom terapijom godišnje smo imali jedan do tri slučaja bolesnika koji su zahtijevali reoperaciju zbog krvarenja nakon karotidne endarterektomije i do desetak hematoma na vratu koji nisu zahtijevali reoperaciju. Posljednju reoperaciju nakon endarterektomije imali smo kod bolesnika koji je nakon operacije imao respiratornu opstrukciju uzrokovanu hematomom. Bolesnik nije bio preoperacijski na antiagregacijskoj terapiji, operiran je u lokalnoj anesteziji i intraoperacijski nije primijenjen ni jedan od lokalnih hemostatika.

Jedan od važnih predisponirajućih faktora za krvarenje je, razumije se, i intraoperacijska primjena heparina i djelomična, potpuna konverzija protaminom ili njeno odsustvo. Zna se da konverzija protaminom smanjuje rizik od postoperacijskog krvarenja, a upravo nekorištenje protamina na kraju operacije može objasniti relativno visoku učestalost postoperacijskih krvarenja kod de Borsta i sur. (37,39,40).

Koliko je različita klinička praksa za primjenu anti-trombotske terapije kod operacija na karotidnim arterijama najbolje se vidi iz analize pre-, peri- i postoperacijske terapije bolesnika 399 liječnika koji su ukupno učinili preko 11 500 zahvata na karotidnim arterijama (41). Dok većina kirurga ne prekida terapiju acetilsalicilnom kiselinom prije karotidne endarterektomije (95 % za simptomatske i 88 % za asimptomatske bolesnike) za klopido-grel postoji izrazita polarizacija. Čak 49 % operatera prekida terapiju klopido-grelom prije endarterektomije kod simptomatskih bolesnika, a 57 % ih izostavlja klopido-grel iz terapije prije endarterektomije kod asimptomatskih bolesnika (41).

S obzirom na smjernice u smislu primjene klopido-grela večer prije operacije može se u nekim uvjetima očekivati povećana učestalost postoperacijskih krvarenja ili produljenje kirurškog zahvata (6,7). Preoperacijska primjena anti-trombotika nije, razumije se, jedini faktor koji utječe na mogućnost postoperacijskog krvarenja. Iz studije Gala je poznato da je učestalost postoperacijskog hematoma nešto manja kod bolesnika operiranih u lokalnoj anesteziji u usporedbi s onima operiranim u općoj anesteziji (39,42). Meta-analiza everzijske i konvencionalne karotidne endarterektomije pokazala je prednost everzijske karotidne endarterektomije u smislu manje učestalosti restenoza

karotidne arterije (40). Ista meta-analiza je pokazala svu heterogenost pristupa kirurškog liječenja karotidne arterije ili kako sami autori kažu: «raznolikih čimbenika svojstvenih bolesniku, svojstvenih operaciji i povezanih sa definicijom bolesti» (40). Razlika u vrsti anestezije, učestalosti primjene intraoperacijskog «shunta», everzijske ili konvencionalne endarterektomije i sl. prihvatljiva je ako su mortalitet i morbiditet unutar zadanih granica (15). Raznolikost pristupa ovisi u velikoj mjeri o timu unutar kirurške dvorane, lokalnim uvjetima i slično. Promjena operacijskog i prijeoperacijskog protokola (kao npr. preoperacijska primjena anti-trombotskih lijekova), a da se pritom ne obrati osobitu pozornost na detaljnu hemostazu ili promjeni prakse potpune konverzije heparina protaminom na kraju zahvata mogla bi u nekim centrima dovesti do porasta broja postoperacijskih komplikacija. Intraoperacijska primjena topikalnih hemostatika je uobičajena, jednostavna i brza. Osim dodatne cijene preparata osobito je važno da su oni jednostavni za upotrebu, da ne mijenjaju tijek i redoslijed radnji za vrijeme operacije te da su inertni u smislu upale, alergijskih reakcija i sl.

Nakon endarterektomije u našoj Klinici do sada nismo imali znakove lokalne infekcije. Iako su infekcije nakon karotidne endarterektomije rijetke, one se ipak pojavljuju i to osobito kod korištenja «patcha» (44). Ni jedan od naših bolesnika nije postoperacijski imao leukocitozu, tjelesnu temperaturu preko 38° C niti lokalno crvenilo ili znakove fluktuacije. Kod jednog bolesnika kojemu je intraoperacijski primijenjen hemostatik na bazi škroba primijetili smo postoperacijski porast tjelesne temperature do 37,5° C koji nije bio praćen znakovima leukocitoze, crvenilom ili fluktuacijom na palpaciju lokalno. Kod četiri bolesnika kojima je apliciran hemostatik na bazi kolagena i riboflavina registrirali smo porast tjelesne temperature do 37,7° (kod jednog bolesnika čak 6 dana postoperacijski uzastopce). Srećom, ni jedno od ovih subfebrilnih stanja nije bilo praćeno leukocitozom ili lokalnim znakovima upale.

Prije TachoSila isti proizvođač je proizvodio TachoComb. Kod nekoliko bolesnika primijećene su anafilaktičke reakcije nakon opetovane primjene raznih hemostatskih agensa koji su sadržavali i aprotinin kao što ga je sadržavao i TachoComb. Budući da je aprotinin također povezan s povećanim rizikom od bubrenog zatajenja, razvoj TachoSila, produkta koji ne sadrži aprotinin bio je logičan korak dalje (45). U našoj studiji nismo primijetili ni kod jednog bolesnika s TachoSilom znakove anafilaktičke reakcije niti smo registrirali porast vrijednosti ureje ili kreatinina.

Kardiovaskularni kirurzi u zapadnim zemljama redovito koriste hemostatike u obliku tekućine, praška ili spu-

žvi. Cijena pojedinog preparata je nemjerljivo manja od troškova liječenja kirurških komplikacija. Budući da u našoj seriji bolesnika nismo imali specifične komplikacije povezane s primjenom TachoSila razmišljamo o rutinskoj primjeni hemostatika kod svih bolesnika s karotidnom endarterektomijom. Jedna od naših budućih studija uključivat će i primjenu manjih doza protamina to jest samo djelomičnu konverziju djelovanja heparina i istodobnu promjenu intraoperacijskog hemostatika. Time bismo postigli manju vjerojatnost postoperacijskih tromboza, a da pritom ne ugrozimo bolesnika krvarenjem. Hemostatike redovito koristimo i u aortalnoj kirurgiji gdje se apliciraju retroperitonealno na samoj anastomozi i kod perifernih premoštenja na nogama. S obzirom na dosadašnja iskustva i odsustvo komplikacija proširit ćemo indikacije za topikalnu primjenu hemostatika u našoj svakodnevnoj kirurškoj praksi.

#### L I T E R A T U R A

1. Baracchini C, Gruppo M, Mazzalai F, Lorenzetti R, Meneghetti G, Ballotta E. Predictors of neck bleeding after eversion carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2011; 54: 699-705.
2. Stone DH, Goodney PP, Nolan B. Regarding «Predictors of neck bleeding after eversion carotid endarterectomy». *Vasc Surg* 2012; 55: 890.
3. Annambhotla S, Park MS, Keldhal ML i sur. Early versus delayed carotid endarterectomy in symptomatic patients. *J Vasc Surg* 2012; 56: 1296-302.
4. Faggioli G, Pini R, Mauro R, Gargiulo M, Freyrie A, Stella A. Preoperative outcome of carotid endarterectomy according to the type and timing of neurologic symptoms and computed tomography findings. *Ann Vasc Surg* 2013; 27: 874-82.
5. Rantner B, Kollerits B, Schmidauer C i sur. Carotid endarterectomy within seven days after the neurological index event is safe and effective in stroke prevention. *Euro J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 732-9.
6. Sharpe RY, Dennis MJ, Nasim A i sur. Dual antiplatelet therapy prior to carotid endarterectomy reduces postoperative embolisation and thromboembolic events: post-operative transcranial Doppler monitoring is now unnecessary. *Eur J Vasc Endovasc* 2010; 40: 162-7.
7. Chechik O, Goldstein Y, Behrbalk E, Kaufman E, Rabino-vich Y. Blood loss and complications following carotid endarterectomy in patients treated with clopidogrel. *Vascular* 2012; 20: 193-7.
8. Manolis AS, Manolis TA, Papadimitriou P, Koulouris S, Melita H. Combined Antiplatelet Therapy: Still a Sweeping Combination in Cardiology. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2013; 11: 136-67
9. Kutlutürk K, Soyer V, Dirican A i sur. Emergency liver resection with staplers for spontaneous liver haemorrhage in a patient receiving anticoagulant therapy. *Case Rep Med* 2013 Jul
10. Saif R, Jacob M, Robinson S i sur. Use of fibrin-based sealants and gelatin-matrix hemostats in laparoscopic liver surgery. *Surg Laparosc Endosc Permuting Tech* 2011; 21: 131-41.
11. Bajardi G, Pecoraro F, Mirabella D. Efficacy of TachoSil patches in controlling Dacron suture-hole bleeding after abdominal aortic aneurysm repair. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 60.
12. Shimamoto T, Marui A, Nishina T, Saji Y, Komeda M. The TachoSil-Pledget stitch: towards eradication of suture hole bleeding. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 2002-4.
13. Cerny M, Havlicek K, Sakra L, Falsar J. Massive hemothorax following cannulation of the subclavian vein—a case review. *Rozhl Chir* 2008; 87: 376-9.
14. Sandonato L, Cipolla C, Airo Farulla C i sur. Hemostatic effectiveness of TachoSil® patches in radiofrequency assisted minor hepatic resection. *Minerva Chir* 2010, 65: 627-33.
15. Anegg U, Lindenmann J, Matzi V, Smolle J, Maier A, Smolle-Jüttner F. Efficiency of fleece-bound sealing TachoSil of air leaks in lung surgery: a prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 198-202.
16. Getman V, Devyatko E, Wolner E, Aharinejad S, Mueller MR: Fleece bound sealing prevents pleural adhesions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 243-6.
17. Vida VL, Padalino MA, Barzon E, Stellan G. Efficacy of fibrinogen/thrombin-coated equine collagen patch in controlling lymphatic leaks. *J Card Surg* 2012; 27: 441-2.
18. Lacoste C, Ouldamer L, Body G, Maret H. Does the use of TachoSil allow to reduce the morbidity of axillary dissection? *Gynecol Obstet Fertil* 2013; 41: 141-3.
19. Vinchant M, Bonneau C, Lesavre M i sur. Interest of a thrombin and fibrinogen combipatch in preventing seroma after lymph node resection. *Gynecol Obstet Fertil*. 2013 Oct 17 [Epub ahead of print] .
20. Fischer L, Seiler CM, Brolesch CE i sur. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: an open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery* 2011; 149: 48-55.
21. Zacharias T, Ferreira N. Carrier-bound fibrin sealant compared to oxidized cellulose application after liver resection. *HPB (Oxford)*. 2012; 14 :839-47.
22. Kakei F, Seyyed Sadeghi MS, Sanei B, Hashemzadeh S, Habibzadeh A. A randomized clinical trial comparing the effect of different haemostatic agents for haemostasis of the liver after hepatic resection. *HPB Surg*. 2013 Sep 17 [Epub ahead of print]
23. Andrychowski J, Czernicki Z, Taraszewska A, Frontczak-Baniewicz A, Przytula E, Zebala M. Granulomatous inflammation of dura mater—a rare side effect after application of hemostatic and insulation materials in case of two-stage operation of huge meningioma. *Folia Neuropathol* 2012; 50: 417-24.
24. Drogheti A, Schiavini A, Muriana P i sur. A prospective randomized trial comparing completion technique of fissures for lobectomy: stapler versus precision dissection and sealant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 383-91.

25. Anegg U, Rychlik R, Smolle-Jüttner F. Do the benefits of shorter hospital stay associated with the use of fleece-bound sealing outweigh the cost of the materials? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7: 292-6.
26. Morales Gisbert SM, Sala Almonacil VA, Zaragoza García JM, Genovés Gascó B, Gómez Palonés FJ, Ortiz Monzón E. Predictors of Cervical Bleeding after Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2013; [Epub ahead of print]
27. Oldag A, Schreiber S, Schreiber S i sur. Risk of wound hematoma at carotid endarterectomy under dual antiplatelet therapy. *Langebecks Arch Surg* 2012; 397: 1275-82.
28. Payne DA, Jones CI, Hayes PD i sur. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004; 109: 1476-81.
29. Payne DA, Twigg MW, Hayes PD, Naylor AR. Antiplatelet agents and risk factors for bleeding postcarotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 900-7.
30. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A i sur. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg* 2011; 54: 779-84.
31. Fluri F, Engelter ST, Wasner M, Stierli P, Merlo A, Lyrer PA. The probability of restenosis, contralateral disease progression, and late neurologic events following carotid endarterectomy: a long-term follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 654-8.
32. Pintarić I, Filipović-Grcić P, Reiner Z, Matijaca M, Grbić Z. Risk factors and carotid atherosclerosis in patients with transient ischaemic attack. *Lijec Vjesn* 2004; 126: 57-60.
33. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy trial (NASCET). *Stroke* 1991; 22: 816-7.
34. Lovricević I, Despot I, De Syo D, Vukelić M, Zovak M, Budi S. Aneurysms of the extracranial part of the carotid artery. *Lijec Vjesn* 1996; 118: 272-7.
35. De Syo D, Despot I, Georgijević A, Demarin V, Bonić I, Jakovac I. Perioperative complications in carotid endarterectomy with respect to the stage of the cerebrovascular disease. *Lijec Vjesn* 1989; 11: 371-4.
36. Munro FJ, Makin AP, Reid J. Airway problems after carotid endarterectomy. *Br J Anaesth* 1996; 76: 156-9.
37. de Borst GJ, Hilgevoord AA, de Vries JP i sur. Influence of antiplatelet therapy on cerebral micro-emboli after carotid endarterectomy using postoperative transcranial Doppler monitoring. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 135-42.
38. Maisano F, Kjaergård HK, Bauernschmitt R i sur. TachoSII surgical patch versus conventional haemostatic fleece material for control of bleeding in cardiovascular surgery: a randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 708-14.
39. Patel RB, Bealieu P, Homa K i sur. Shared quality data are associated with increased protamine use and reduced bleeding complications after carotid endarterectomy in the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg* 2013. Epub ahead of print.
40. Stone DH, Nolan BV, Schanzer A i sur. Protamine reduces bleeding complications associated with carotid endarterectomy without increasing the risk of stroke. *J Vasc Surg* 2010; 51: 559-64.
41. Hamish M, Gohel MS, Shepherd A, Howes NJ, Davies AH. Variations in the pharmacological management of patients treated with carotid endarterectomy: a survey of European vascular surgeons. *Eur J Vasc Surg* 2009; 38: 402-7.
42. GALA Trial Collaborative group, Lewis SC. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA). A multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2008; 372: 2132-42.
43. Antonopoulos CN, Kakisis JD, Sergentanis TN, Liapis CD. Eversion versus Conventional carotid Endarterectomy. A Meta-analysis of Randomised and Non-randomised Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 751-65.
44. Stone PA, Srivastava M, Campbell JE i sur. A 10-year experience of infection following carotid endarterectomy with patch angioplasty. *J Vasc Surg* 2011; 53: 1473-7.
45. Agger P, Langhoff J, Smerup MH, Hasenkam JM. Comparison between TachoComb and TachoSil for surgical hemostasis in arterial bleeding: an animal experimental study. *J Trauma* 2010; 68: 838-42.

## SUMMARY

### CAROTID ENDARTERECTOMY IN PATIENTS WITH ANTIAGGREGATION THERAPY

I. CVJETKO, I. DOVŽAK BAJŠ<sup>1</sup> and M. BEZJAK

*Merkur University Hospital, Department of Vascular Surgery and Sestre milosrdnice University Hospital Center, Clinical Department of Traumatology, Zagreb, Croatia*

Carotid endarterectomy is a common way of surgical treatment of extracranial carotid artery disease caused by atherosclerosis. Patients are often operated on under local anesthesia with intraoperative application of heparin. Postoperative bleeding occurs in up to 8% of cases, and up to 4.7% of patients need reoperation due to bleeding. TachoSil is a medical sponge consisting of collagen with added human coagulation factors (fibrinogen and thrombin). In contact with water, blood or bodily fluids, it forms a clot that adheres to the surface. The hypothesis and aim of our study was to show that TachoSil could be topically administered during surgery on carotid arteries in order to prevent minor bleeding, without causing any local signs of inflammation or infection. The study included a prospective series of consecutive patients that underwent surgery for extracranial carotid stenosis with concomitant antiplatelet therapy at Department of Vascular Surgery, Merkur University Hospital in Zagreb. All patients received antiplatelet therapy with aspirin or aspirin and clopidogrel until the day before surgery. From April 2, 2012 to February 8, 2013, a total of 24 patients with extracranial carotid artery stenosis were operated on, along with receiving antiplatelet therapy. All patients received 100 mg of acetylsalicylic acid and/or 75 mg of clopidogrel until one day prior to surgery. Patients had been treated with antiplatelet drugs for at least six months prior to carotid endarterectomy. Four patients had been on dual antiplatelet therapy (aspirin 100 mg and clopidogrel 75 mg) because of *percutaneous* transluminal angioplasty (PTA) and a stent placed in pelvic arteries or superficial femoral artery. Due to speech disturbances following clamping of carotid arteries in two study patients a temporary intraluminal shunt was created. These two patients underwent longitudinal arteriotomy and longitudinal endarterectomy. Arteriotomy was closed by direct suture without a patch. Following arteriotomy and partial conversion of heparin with protamine, six patients needed additional individual sutures. Then, protamine was added again to up to the full dose of conversion (50 mg). In 19 patients, only one TachoSil medical sponge (9.5 cm x 4.8 cm) was placed, whereas in five patients two sponges were placed. None of the patients (24 of them operated on between April 2, 2012 and February 8, 2013) with TachoSil placed intraoperatively had any signs of postoperative wound infection. Carotid artery stenosis is a very common disease the incidence of which increases proportionally with age of the population observed. Bleeding is a relatively common and significant complication following surgical treatment, particularly in case of arterial bleeding. Bleeding and other complications in the neck can be very serious and challenging for surgical treatment. With the present guidelines for the administration of clopidogrel in the evening before surgery, in some circumstances an increased incidence of postoperative hemorrhage or prolonged duration of surgery can be expected. Intraoperative use of hemostatics may reduce the postoperative bleeding complications. Intraoperative application of TachoSil does not increase the rate of postoperative complications such as infection and delayed healing. TachoSil may reduce the rate of postoperative complications in carotid surgery.

**Key words:** carotid artery, carotid atherosclerosis, carotid endarterectomy, bleeding, antiaggregation therapy