



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ
ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ STENTING ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΠΟΥ
ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΝΑ ΥΠΟΒΛΗΘΟΥΝ ΣΕ ΜΗ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ
ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ"**

υπό

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Γ. ΒΑΡΙΑΔΗ

Επιμελητού Β Αναισθησιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων Καθηγητής:

Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια *Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ε. Αρναούτογλου
2. Μ. Μπαρέκα
3. Κ. Σταμούλης

Αναπληρωματικό μέλος: Μ. Νταλούκα

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Perioperative management of patients on antiplatelet therapy for coronary stenting scheduled for non-cardiac surgery

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οφείλω να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής, Ελένη Αρναούτογλου που με προέτρεψε να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα καθώς και για τη καθοδηγητική βοήθεια που μου παρείχε.

Περίληψη

Αυτή τη δεκαετία, η εμφύτευση ενδοπρόθεσης (stent) έχει καθιερωθεί ως η θεραπεία πρώτης επιλογής για πολλούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο και παρουσιάζεται το εξής δίλλημα: αφενός, η επέμβαση πρέπει να γίνεται με τη μικρότερη δυνατή περιεγχειρητική απώλεια αίματος, που θα μπορούσε να επιτευχθεί με τη διακοπή των αναστολέων της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, και αφετέρου ο ασθενής πρέπει να προστατεύεται από τον κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης, δηλαδή να συνεχιστεί η θεραπεία με αναστολείς της συσσώρευσης θρομβοκυττάρων

Στόχος της μελέτης είναι η εύρεση ερευνών σχετικών με την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για stenting στεφανιαίων που πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και η παράθεση των συμπερασμάτων/αποτελεσμάτων τους. Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων taylor&francis, pubmed, googlescholar, researchgate με τις λέξεις κλειδιά : Perioperativemanagement & antiplatelettherapy & coronarystenting & non-cardiacsurgery.

Βρέθηκε ότι ο αιμορραγικός και ο θρομβωτικός κίνδυνος πρέπει να σταθμίζονται μεταξύ τους κι εφόσον η επέμβαση δεν μπορεί να αναβληθεί, να καθορίζεται η περιεγχειρητική στρατηγική διαχείρισης της αναστολής των αιμοπεταλίων. Ο χρόνος που θα πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ της τοποθέτησης ενός stent και μιας επιλεκτικής επέμβασης, από την άποψη της βέλτιστης ασφάλειας για τον ασθενή, δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη με βεβαιότητα. Πρέπει να παρθεί η απόφαση για την προεγχειρητική διακοπή ή συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας ή εφαρμογή περιεγχειρητικής γεφύρωσης της αγωγής αναστολής των αιμοπεταλίων. Για την τελική εκτίμηση κι απόφαση είναι απαραίτητη η συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων ιατρών (αναισθησιολόγων, χειρουργών, καρδιολόγων) και στη συνέχεια η ενημέρωση και η συγκατάθεση των ασθενών. Τέλος, ακολουθεί η μετεγχειρητική παρακολούθηση του ασθενούς που περιλαμβάνει και την παρακολούθηση της αναστολής αιμοπεταλίων. Τα καθοριστικά ερωτήματα σε σχέση με την παρακολούθηση της επίδρασης των αναστολέων της συσσώρευσης αιμοπεταλίων είναι, εάν οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή θρόμβωσης ενδοπρόθεσης μπορούν να εντοπιστούν με ποσοτικό προσδιορισμό της έκτασης της αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και εάν από αυτό οι ασθενείς μπορούν να βελτιωθούν μέσω εξατομικευμένης θεραπείας.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς μετά την εμφύτευση στεφανιαίων stent πρέπει - εκτός αν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις για αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων – να αντιμετωπίζονται με ΑΣΟ και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες (ασθενείς με BMS) ή τουλάχιστον 12 μήνες (ασθενείς με DES) με ανταγωνιστές ADP (κλοπιδογρέλη).

Λέξεις- Κλειδιά: Perioperative management & antiplatelet therapy & coronary stenting & non-cardiac surgery.

Abstract

Summary

In this decade, stent implantation has been established as the treatment of first choice for many patients with coronary artery disease, and the following dilemma is presented: on the one hand, the operation must be performed with the least possible perioperative blood loss, which could be achieved by stopping the platelet aggregation inhibitors, and on the other hand the patient must be protected from a coronary event, i.e. continue treatment with platelet aggregation inhibitors

The aim of the study is to find research related to the perioperative management of patients on antiplatelet therapy for coronary stenting who are going to undergo non-cardiac surgery and to list their conclusions/results.

The taylor&francis, pubmed, google scholar, researchgate databases were searched with the keywords: Perioperative management & antiplatelet therapy & coronary stenting & non-cardiac surgery.

It was found that the risk of stent thrombosis and bleeding must be weighed against each other, and these risks together with the decision whether intervention can be postponed, individually determine the perioperative strategy of platelet inhibition. The time that should be between the placement of a stent and an elective operation, from the point of view of optimal safety for the patient, has not yet been clarified with certainty. Also, the decision to preoperatively stop or continue dual antiplatelet therapy and achieve perioperative bridging of platelet inhibition must be made. The final decision must be made by the doctors involved e.g anesthesiologists, surgeons, cardiologists and the patient must be informed and give consent. Finally, there is the post-operative follow-up which includes platelet inhibition monitoring. The key questions regarding monitoring the effect of platelet aggregation inhibitors are whether patients at increased risk of bleeding or stent thrombosis can be identified by quantifying the extent of inhibition of platelet aggregation, and whether patients can thereby be improved through personalized treatment.

In conclusion, patients after coronary stent implantation should - unless there are absolute contraindications for platelet aggregation inhibitors - be treated with ASA and for at least 4 weeks (patients with BMS) or at least 12 months (patients with DES) with ADP antagonists (clopidogrel) .

Keywords: Perioperative management & antiplatelet therapy & coronary stenting & non-cardiac surgery.

Περιεχόμενα	
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
Περίληψη	4
Abstract	6
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
1.1. Εισαγωγή	8
1.2. Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	9
1.3. Στεφανιαία στέντ	11
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
2.1.1. Στόχος μελέτης	12
2.1.2. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	12
2.1.3. Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης	12
3. Αποτελέσματα	13
3.1. Προβλήματα με στεφανιαία ενδοπρόθεση	13
3.2. Αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων μετά από εμφύτευση ενδοπρόθεσης	14
3.3. Απαγορευμένες Ουσίες	16
3.4. Οι ασθενείς με καθόλου αλλά και χαμηλή ανταπόκριση ανταποκρίνονται ανεπαρκώς μόνο στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία	17
4. Περιεγχειρητική διαχείριση	18
4.1.1. Προεγχειρητική εκτίμηση κινδύνου	18
4.1.2. Κίνδυνος θρόμβωσης ενδοπρόθεσης	18
4.1.3. Περιεγχειρητικός κίνδυνος αιμορραγίας	20
4.2. Επιλεκτικές παρεμβάσεις	21
4.3.1. Επείγουσες παρεμβάσεις	22
4.3.2. Επείγουσα μη καρδιοχειρουργική με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο αιμορραγίας	22
5. Περιεγχειρητικές στρατηγικές για την αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων	23
5.1.1. Προεγχειρητική διακοπή ή συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας	23
5.1.2. Περιεγχειρητική γεφύρωση της αναστολής των αιμοπεταλίων	24
5.2.1. Μετεγχειρητική παρακολούθηση	25
5.2.2. Παρακολούθηση αναστολής αιμοπεταλίων	25
Συμπεράσματα – Συζήτηση	28
Βιβλιογραφία	29

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. Εισαγωγή

Πρόσφατα επαναγγειοποιημένοι ασθενείς με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία που χρειάζονται μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, παρουσιάζουν στους θεράποντες ιατρούς ένα θεραπευτικό δίλημμα: αφενός, η επέμβαση πρέπει να γίνεται με τη μικρότερη δυνατή περιεγχειρητική απώλεια αίματος, που θα μπορούσε να επιτευχθεί με τη διακοπή των αναστολέων της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, και αφετέρου ο ασθενής πρέπει να προστατεύεται από θρομβωτικό επεισόδιο, δηλαδή να συνεχιστεί η θεραπεία με αναστολείς της συσσώρευσης θρομβοκυττάρων. Αυτή τη δεκαετία, η εμφύτευση ενδοπρόθεσης έχει καθιερωθεί ως η θεραπεία πρώτης επιλογής για πολλούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Περίπου 300.000 PCI πραγματοποιήθηκαν στη Γερμανία το 2006. Στο 85% περίπου από αυτά εμφυτεύτηκαν stents στεφανιαίων αγγείων. Αυτό σημαίνει περίπου 250.000 νέους ασθενείς με stent ετησίως που βρίσκονται υπό διπλή αναστολή αιμοπεταλίων με ΑΣΟ και θειενοπυριδίνη (κυρίως κλοπιδογρέλη). Μη καρδιοχειρουργική επέμβαση γίνεται σε περίπου 5% των ασθενών τον πρώτο χρόνο μετά την εμφύτευση ενδοπρόθεσης. Έτσι, περίπου 12.500 επεμβάσεις ετησίως πραγματοποιούνται σε ασθενείς με στεφανιαία stents σε διάστημα λιγότερο των 12 μηνών από την τοποθέτησή τους.

BMS (πηνίο από συρμάτινο πλέγμα κατασκευασμένο από μέταλλο)

Με την εισαγωγή τους το 1993 και πριν την εφαρμογή της διπλής αναστολής συσσώρευσης αιμοπεταλίων (δηλαδή την ταυτόχρονη χορήγηση ΑΣΟ και του ανταγωνιστή ADP - αρχικά τικλοπιδίνη, αργότερα κλοπιδογρέλη λόγω λιγότερων παρενεργειών), ήταν αυξημένος ο ρυθμός πρόωρου κλεισίματος της ενδοπρόθεσης μετά από PCI. Παρατηρήθηκε ότι περίπου 6 μήνες μετά την εμφύτευση του BMS, υπήρξε σημαντική αύξηση του ποσοστού καρδιακών επιπλοκών με στένωση του stent. Σημαντικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για αυτό είναι η υπερπλασία του νέου έσω χιτώνα και ο υπερβολικός πολλαπλασιασμός ινοβλαστών και λείων μυϊκών κυττάρων με εισβολή στον αυλό της ενδοπρόθεσης. Στο BMS, η «στένωση σε stent» εμφανίζεται σε περίπου 20-25% των περιπτώσεων και απαιτεί επαναληπτική στεφανιαία παρέμβαση στο 60-80%. (Wallentin L et al , 2008)

Λόγω του κινδύνου περιεγχειρητικής αιμορραγίας, οι αναστολές της συσσώρευσης αιμοπεταλίων διακόπτονται σε πολλές περιπτώσεις πριν από την επέμβαση. Ωστόσο, αυτό θέτει τους ασθενείς που έχουν πρόσφατα επαναγγειωθεί και που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω της θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης. Οι θεράποντες ιατροί έρχονται λοιπόν αντιμέτωποι με το δύσκολο έργο να κάνουν μια επέμβαση με όσο το δυνατόν λιγότερη περιεγχειρητική αιμορραγία και απώλεια αίματος, η οποία απαιτεί διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Από την άλλη πλευρά, πρέπει να προστατεύουν τον ασθενή από καρδιακή προσβολή, κάτι που επιτυγχάνεται καλύτερα με τη συνέχιση της αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Αυτό οδηγεί σε ένα θεραπευτικό δίλημμα που απαιτεί μια πολύ διαφοροποιημένη κι εξατομικευμένη προσέγγιση. Σκοπός αυτής της επισκόπησης είναι να συνοψίσει την τρέχουσα κατάσταση της γνώσης σχετικά με την εκτίμηση κινδύνου και την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών με στεφανιαία stent, λαμβάνοντας υπόψη τις τρέχουσες συστάσεις (Mueller T et al , 2008).

1.2. Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Τα αιμοπετάλια παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική αιμόσταση και στο σχηματισμό θρόμβων. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων είναι ο βασικός παθοφυσιολογικός παράγοντας στην ανάπτυξη αρτηριακών ισχαιμικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων της στεφανιαίας νόσου, των εγκεφαλοαγγειακών ατυχημάτων και της περιφερικής αρτηριακής νόσου. Ως εκ τούτου, η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην πρόληψη επαναλαμβανόμενων συμβάντων στα άτομα που επηρεάζονται από μία από αυτές τις καταστάσεις. Ο επιπολασμός της κακής ανταπόκρισης στην κλοπιδογρέλη οδήγησε στην ανακάλυψη των αναστολέων του υποδοχέα P2Y₁₂, της πρασουγρέλης και της τικαγρελόρης. Η πρασουγρέλη μετά από την στοματική λήψη χρειάζεται επίσης ηπατικό μεταβολισμό για να δημιουργήσει τον ενεργό μεταβολίτη της, αν και, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, είναι πιο αποτελεσματική, με αποτέλεσμα υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα, ταχύτερη έναρξη δράσης και το πιο σημαντικό, πιο ισχυρό αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα από τον προκάτοχό της. Μια δόση εφόδου 60 mg επιτυγχάνει αναστολή των αιμοπεταλίων που αρχίζει στα 30 λεπτά και ως μέγιστη σε 2-4 ώρες σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (καθυστερημένη σε οξύ έμφραγμα του

μυοκαρδίου πιθανώς λόγω βραδύτερης γαστρεντερικής απορρόφησης). Διερευνήθηκε η κλινική αποτελεσματικότητα της πρασουγρέλης στο TRITON-TIMI 38 με πλεονεκτήματα έναντι της κλοπιδογρέλης σαφώς αξιοσημείωτα σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση ST (συμβάντα 9,7% για την κλοπιδογρέλη έναντι 7,4% για την πρασουγρέλη) και σε αυτούς με υποτροπιάζοντα επεισόδια, αν και δεν παρατηρήθηκε σαφές πλεονέκτημα σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 75 έτη) και σε όσους ζυγίζουν λιγότερο από 60 kg-συνιστάται μείωση της δόσης στα 5 mg συντήρηση (Oestreich J , 2009)

Η τικαγρελόρη είναι ένας άλλος στοματικός δραστικός αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂, αλλά σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη και την πρασουγρέλη δεν απαιτεί μεταβολική ενεργοποίηση και αναστέλλει αναστρέψιμα τον υποδοχέα. Τα φάρμακα που αναφέρθηκαν προηγουμένως είναι μη αναστρέψιμοι αναστολείς, που επειδή τα αιμοπετάλια είναι πυρηνικά, σημαίνει ότι η διάρκεια της ζωής τους βασίζεται στην κυκλοφορία, αλλά η επίδραση του φαρμάκου μειώνεται καθώς σχηματίζονται νέα αιμοπετάλια. Χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, η τικαγρελόρη, παρόμοια με την πρασουγρέλη, έχει γρήγορη έναρξη δράσης, είναι πιο ισχυρή από την κλοπιδογρέλη, αλλά έχει επίσης το πλεονέκτημα της ταχύτερης αντιστάθμισης δράσης. Αναστέλλει επίσης την κυτταρική πρόσληψη αδενοσίνης που μπορεί να οδηγήσει σε παρενέργειες, όπως αίσθημα δύσπνοιας. Η αναστολή της επαναπρόσληψης αδενοσίνης θεωρείται επίσης ότι συμβάλλει στην αντιφλεγμονώδη και αντιαιμοπεταλιακή δράση της τικαγρελόρης. ανεξάρτητα από το εάν έχει επιλεγεί επεμβατική ή μη επεμβατική στρατηγική. Δεδομένου ότι μπορεί να επισπεύσει αρρυθμίες, η τικαγρελόρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βραδυκαρδία, σύνδρομο νοσούντος κόλπου ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Επίσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που μεταβολίζονται από τα ηπατικά ένζυμα CYP3A4 και CYP3A5 θα πρέπει να αποφεύγουν αυτόν τον παράγοντα (π.χ. κλαριθρομυκίνη, διγοξίνη, σιμβαστατίνη), επειδή μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος. Τα επίπεδα κρεατινίνης μπορεί να αυξηθούν μετά την έναρξη θεραπείας με τικαγρελόρη. (Howard-Alpe GM et al , 2007)

Η γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa είναι ο υποδοχέας που εμπλέκεται στη συσσώρευση αιμοπεταλίων που μεσολαβεί κυρίως από το ινωδογόνο. Υπάρχουν σήμερα διαθέσιμοι τρεις παρεντερικοί αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (GPI): abciximab, eptifibatide και tirofiban. Οι δύο τελευταίοι έχουν μικρότερο χρόνο ημιζωής και απεκκρίνονται από τους νεφρούς, ενώ το

abciximab έχει υψηλότερη συγγένεια με τον υποδοχέα και δεν απαιτεί προσαρμογές δόσης σε νεφρική δυσλειτουργία. Με τη διαθεσιμότητα ισχυρών αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων από το στόμα, η χρήση του GPI περιορίζεται επί του παρόντος σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη που χρειάζονται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και δεν μπορούν να υποβληθούν σε προγενέστερη θεραπεία με αναστολέα P2Y₁₂.¹⁸ Ωστόσο, λόγω της γρήγορης έναρξης δράσης και της σχετικά γρήγορης αποβολής (περίπου 4 ώρες), οι GPIs θεωρούνται όλο και περισσότερο ως στρατηγική «γεφύρωσης» για ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία που χρειάζονται χειρουργικές επεμβάσεις. Στο πλαίσιο της διαδικασίας, η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να συσχετιστεί με αύξηση της θρόμβωσης. Σε αυτόν τον τομέα βρίσκονται σε εξέλιξη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. (Price MJ et al, 2009)

1.3. Στεφανιαία ενδοπρόθεση (stent)

Τα στεφανιαία stent χρησιμοποιούνται πλέον σε όλες σχεδόν τις επεμβάσεις αγγειοπλαστικής. Ένα stent είναι ένα μικροσκοπικό, επεκτεινόμενο πηνίο μεταλλικού πλέγματος. Τοποθετείται στην πρόσφατα ανοιγμένη περιοχή της αρτηρίας για να βοηθήσει να μην στενέψει ή κλείσει ξανά η αρτηρία. Μόλις τοποθετηθεί ενδοπρόθεση, ο ιστός θα αρχίσει να επικαλύπτει το stent σαν ένα στρώμα δέρματος. Η ενδοπρόθεση θα είναι πλήρως επενδεδυμένη με ιστό εντός 3 έως 12 μηνών, ανάλογα με το εάν το stent έχει φαρμακευτική επίστρωση ή όχι. Μπορεί να συνταγογραφηθούν φάρμακα που ονομάζονται αντιαιμοπεταλιακά για τη μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Τα φάρμακα μπορεί επίσης να αποτρέψουν το σχηματισμό θρόμβων μέσα στην ενδοπρόθεση. Η ομάδα υγειονομικής περίθαλψης θα δώσει συγκεκριμένες οδηγίες σχετικά με τα φάρμακα που πρέπει να λαμβάνονται και για πόσο χρονικό διάστημα. (GurbelPA et al, 2006)

Τα περισσότερα stent είναι επικαλυμμένα με φάρμακο για να αποτραπεί ο σχηματισμός ουλώδους ιστού μέσα στην ενδοπρόθεση. Αυτά τα stent ονομάζονται stent με έκλυση φαρμάκων (DES). Απελευθερώνουν φάρμακο μέσα στο αιμοφόρο αγγείο που επιβραδύνει την υπερανάπτυξη του ιστού μέσα στο stent και αποτρέπει το αιμοφόρο αγγείο να γίνει ξανά στενό. Ορισμένα stent δεν έχουν αυτή την επικάλυψη φαρμάκου και ονομάζονται γυμνά μεταλλικά

stent (BMS). Μπορεί να έχουν υψηλότερα ποσοστά στένωσης, αλλά δεν απαιτούν μακροχρόνια χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Αυτό μπορεί να είναι το προτιμώμενο stent σε άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Επειδή τα stent μπορεί να θρομβωθούν, είναι σημαντικό να μιλήσει ο ασθενής, με την ομάδα υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με το τι πρέπει να κάνει εάν έχει πόνο στο στήθος μετά την τοποθέτηση stent. Εάν σχηματιστεί ουλώδης ιστός μέσα στην ενδοπρόθεση, μπορεί να χρειαστεί μια επανάληψη της διαδικασίας. Αυτό μπορεί να γίνει είτε με χρήση αγγειοπλαστικής με μπαλόνι είτε με δεύτερο stent. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί εστιασμένα μέσω ενός καθετήρα που τοποθετείται κοντά στον ουλώδη ιστό για να σταματήσει την ανάπτυξη του ουλώδους ιστού και να ανοίξει το αγγείο. Αυτό ονομάζεται βραχυθεραπεία. (Houtgraaf JH, 2008)

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1.1. Σκοπός μελέτης

Σκοπός της μελέτης είναι η εύρεση ερευνών σχετικών με την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για stenting στεφανιαίων που πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και η παράθεση των συμπερασμάτων/αποτελεσμάτων τους.

2.1.2. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Κριτήρια ένταξης είναι τα παρακάτω:

- Έρευνες γραμμένες στα Ελληνικά, τα Αγγλικά ή τα Γερμανικά
- Έρευνες δημοσιευμένες σε επιστημονικά περιοδικά
- Έρευνες δημοσιευμένες μετά το 2000
- Έρευνες που περιέχουν τις λέξεις κλειδιά: Perioperative management & antiplatelet therapy & coronary stenting & non-cardiac surgery

2.1.3. Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης

Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων pubmed, google scholar, με τις λέξεις κλειδιά: Perioperative management & antiplatelet therapy & coronary stenting & non-cardiac surgery καιτα Booleans : Perioperative management (AND) antiplatelet therapy (AND) coronary stenting (AND) non-cardiac surgery.

Επιλέχθηκαν έρευνες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής/ένταξης όπως αναφέρθηκαν παραπάνω.

3. Αποτελέσματα

3.1. Προβλήματα με στεφανιαία ενδοπρόθεση (stent)

Ως αποτέλεσμα της παρέμβασης, οι ασθενείς μετά από PCI έχουν ένα ευάλωτο, εξαιρετικά θρομβογόνο ενδοθήλιο στο στεφανιαίο αγγείο, ένα ενεργοποιημένο σύστημα πήξης και συχνά βλάβη του εσωτερικού χιτώνα λόγω ρήξης αθηρωματικών πλακών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης . Στα πρώτα χρόνια μετά την εισαγωγή του PTCA, φάνηκε ότι ένα αρχικά επιτυχώς διευρυμένο στεφανιαίο αγγείο έκλεινε ξανά μέσα σε λίγες ώρες και ημέρες σε περίπου 6-8% όλων των περιπτώσεων. Το υψηλό ποσοστό επαναστένωσης μετά από PTCA οδήγησε τελικά στην ανάπτυξη στεφανιαίων stent. Με την έγκρισή τους το 2002 (Sirolimus, Cypher®) και το 2004 (Paclitaxel, Taxus®), το πρόβλημα της επαναστένωσης αρχικά φάνηκε να έχει λυθεί. Τα DES είναι συμβατικά stents επικαλυμμένα με ένα φάρμακο που απελευθερώνεται συνεχώς και καταστέλλει πολύ αποτελεσματικά την ανάπτυξη της υπερπλασίας του νέου έσω χιτώνα. (Buinamici P et al , 2007)

Τα αρχικά αποτελέσματα στα DES έδειξαν μείωση του ποσοστού επαναστένωσης μεταξύ 75 και 90% σε σύγκριση με το BMS και οδήγησαν στην αύξηση του ποσοστού των εμφυτευμάτων DES σε περίπου 85% στις ΗΠΑ το 2005. Ωστόσο, η ιδέα του DES υπέστη σημαντική οπισθοδρόμηση λίγο αργότερα - το 2007. Ευρήματα από μεγάλες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με DES παρουσιάζουν προβλήματα με τη διακοπή της κλοπιδογρέλης (6

μήνες μετά την εμφύτευση έως και 18 μήνες μετά), όχι μόνο με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όψιμων θρομβώσεων ενδοπρόθεσης (2,6% έναντι 1,3%), αλλά, στη συνέχεια, και με επιπλοκές από το καρδιαγγειακό. Το ποσοστό εμφράγματος αυξήθηκε σημαντικά σε σύγκριση με ασθενείς με BMS (4,9% έναντι 1,3%). Ο λόγος για αυτό είναι προφανής: με το DES - σε αντίθεση με το BMS - δεν μπορεί να αναπτυχθεί λειτουργικός νέος έσω χιτώνας για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω της ανασταλτικής επίδρασης της επικάλυψης του κυτταροστατικού stent . Η ενδαγγειακή επιφάνεια παραμένει κατεστραμμένη λόγω απουσίας ενδοθηλίου και εξακολουθεί να είναι θρομβογόνος ακόμη και μετά από αρκετούς μήνες. Οι μεταθανάτιες αναλύσεις έδειξαν ότι η διαδικασία επανενδοθηλιοποίησης σε ασθενείς με DES δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί αξιόπιστα 40 μήνες μετά την εμφύτευση. Αυτό ευνοεί την ανάπτυξη όψιμης θρόμβωσης ενδοπρόθεσης. (Newsome LT et al 2008)

Οι αρχικοί φόβοι ότι το DES θα μπορούσε να οδηγήσει ακόμη και σε υπερβολική θνησιμότητα μακροπρόθεσμα λόγω της καθυστερημένης επανενδοθηλιοποίησης δεν φαίνεται να επιβεβαιώνονται. Σε πιο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες, δεν υπήρχαν διαφορές στη μακροπρόθεσμα επιβίωση ή στο συνολικό ποσοστό εμφράγματος του μυοκαρδίου μετά την εμφύτευση του DES σε σύγκριση με το BMS. Ωστόσο, μετά τον πρώτο χρόνο, το ποσοστό θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης ήταν αυξημένο στις αντίστοιχες ομάδες DES σε σύγκριση με την αντίστοιχη ομάδα BMS. Από την άλλη πλευρά, αρκετές τυχαιοποιημένες καθώς και μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με DES, σε σύγκριση με BMS, χρειάζονται σημαντικά λιγότερη επαναγγείωση σε βάθος χρόνου. Σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρατήρησης με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, η εμφύτευση του DES συσχετίστηκε με ακόμη χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας και χαμηλότερο ποσοστό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Συνοπτικά, το DES φαίνεται να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές και ως εκ τούτου σίγουρα θα συνεχίσει να χρησιμοποιείται στο μέλλον. Ο βαθμός στον οποίο οι καινοτόμες ιδέες για την επιτάχυνση της επανενδοθηλιοποίησης, π.χ. με την πρόκληση μετανάστευσης των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων με τη βοήθεια ειδικής επικάλυψης αντισωμάτων ενδοπρόθεσης (τα λεγόμενα «stent επούλωσης») είναι επί του παρόντος ασαφής. (Angiolillo DJ et al, 2004)

3.2. Αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων μετά από εμφύτευση ενδοπρόθεσης

Οι παραπάνω δηλώσεις καθιστούν σαφές ότι η αποτελεσματική αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ασφαλή χρήση των στεφανιαίων stent. Σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις των καρδιολογικών εταιρειών, οι ασθενείς μετά την εμφύτευση στεφανιαίων stent πρέπει να υποβάλλονται σε φαρμακευτική αγωγή των αναστολέων συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Οι αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων είτε επιτίθενται σε μια συγκεκριμένη οδό ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και έτσι προκαλούν μερική αναστολή της συσσώρευσης, είτε οδηγούν σε πλήρη αναστολή της συσσώρευσης, αποκλείοντας το κοινό τερματικό τμήμα όλων των οδών ενεργοποίησης. Τα θρομβοκύτταρα που ενεργοποιούνται στην ενδοθηλιακή αλλοίωση αποκοκκιοποιούνται και εκκρίνουν πηκτικές ουσίες όπως το ADP και η θρομβοξάνη A₂. Αυτά με τη σειρά τους συνδέονται με τους υποδοχείς των αιμοπεταλίων και οδηγούν σε περαιτέρω ενεργοποίηση των θρομβοκυττάρων. Το κοινό τελικό σημείο της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι η ενεργοποίηση των υποδοχέων GpIIb/IIIa. Τα ενεργοποιημένα θρομβοκύτταρα διασυνδέονται μέσω αυτών των υποδοχέων χρησιμοποιώντας ινωδογόνο, το οποίο τελικά οδηγεί σε συσσώρευση αιμοπεταλίων και στο σχηματισμό ενός αποφρακτικού θρόμβου στην ενδοθηλιακή βλάβη. (Mauri L et al, 2008)

Το ΑΣΟ οδηγεί σε μη αναστρέψιμη αναστολή της COX-1 και συνεπώς σε μείωση της προσυσσωρευτικής δράσης του σχηματισμού θρομβοξάνης A₂ στα θρομβοκύτταρα. Το αποτέλεσμα εμφανίζεται μετά από μόλις 10-20 λεπτά και διαρκεί σε όλη τη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων. Η δόση που χρησιμοποιείται για μακροχρόνια θεραπεία είναι 100 mg ημερησίως. Οι θειενοπυριδίνες, όπως η κλοπιδογρέλη (Iscover®, Plavix®), η νέα πρασουγρέλη (Efient®) και η τικλοπιδίνη (Tyklid®), η οποία χρησιμοποιείται σπάνια σήμερα λόγω των παρενεργειών της, συγκαταλέγονται στους μη αναστρέψιμους ανταγωνιστές της ADP. Οι ενεργοί μεταβολίτες αυτών των στοματικών παραγόντων μπλοκάρουν επιλεκτικά και επίσης μη αναστρέψιμα τη δέσμευση της ADP στον υποδοχέα της (υποδοχέας P2Y₁₂) και έτσι αναστέλλουν μια σημαντική οδό ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Οι ουσίες είναι ανενεργά προφάρμακα που μετατρέπονται σε ενεργές μορφές στο ήπαρ μέσω διαφόρων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (τα πιο σημαντικά είναι τα CYP3A4 και CYP2C19). Η βιοδιαθεσιμότητα της

κλοπιδογρέλης είναι φτωχή επειδή μετά την απορρόφηση περίπου το 85% της ουσίας διασπάται γρήγορα από τις εστεράσες σε ένα ανενεργό παράγωγο και μόνο το υπόλοιπο μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη. Η δράση της κλοπιδογρέλης μετά τη συνήθη δόση των 75 mg καθυστερεί περίπου 3-5 ημέρες, αλλά μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση δόσης 300 ή 600 mg οπότε είναι κλινικά αποτελεσματική μετά από 6 ή 2 ώρες αντίστοιχα . Η πρασουγρέλη είναι πιο αποτελεσματική και δρα γρηγορότερα από την κλοπιδογρέλη. (Latib A et al, 2008)

Ο νέος ανταγωνιστής ADP πρασουγρέλης εγκρίθηκε το 2009 τόσο στην Ευρώπη (EMA) όσο και στις ΗΠΑ (FDA) σε συνδυασμό με ΑΣΟ για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με PCI στο πλαίσιο ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Η θεραπεία με πρασουγρέλη (60 mg δόση, και στη συνέχεια 10 mg ημερησίως) σε σύγκριση με το τυπικό φάρμακο κλοπιδογρέλη (σε κάθε συνδυασμό με ΑΣΟ) ήταν σε θέση να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων (θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο) - 9 % έναντι 12,1% . Ωστόσο, το ποσοστό (ακόμη και απειλητικής για τη ζωή) αιμορραγίας ήταν υψηλότερο, ειδικά σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών. Η βασική διαφορά σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη είναι ότι η πρασουγρέλη είναι περισσότερο από 10 φορές πιο αποτελεσματική και έχει ταχύτερη έναρξη δράσης επειδή η βιομετατροπή της πρασουγρέλης στους ενεργούς μεταβολίτες της είναι πλήρης σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη. Η διάρκεια δράσης είναι συγκρίσιμη με εκείνη της κλοπιδογρέλης. Το Pra-sugrel έχει εγκριθεί ως φαρμακευτικό προϊόν στην Ευρώπη από τον Φεβρουάριο του 2009. Ως εκ τούτου, αναμένεται ότι ένας αυξανόμενος αριθμός ασθενών θα παρουσιαστεί για χειρουργικές επεμβάσεις ενώ θα υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτό το φάρμακο. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα GpIIb/IIIa μπλοκάρουν τις θέσεις δέσμευσης ινωδογόνου των θρομβοκυττάρων, αναστέλλοντας έτσι τη συσσώρευση θρομβοκυττάρων κατά περισσότερο από 80% και επομένως είναι οι ισχυρότεροι αναστολείς. Το Tirofiban (Aggrastat®) και το eptifi-batide (Integrilin®) είναι μικρά μόρια και έχουν μικρή διάρκεια δράσης 2-4 h (eptifibatide) και 4-6 h (tirofiban), αντίστοιχα. Το Abciximab (ReoPro®) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με μακροχρόνια δράση μεγαλύτερη από 48 ώρες. Οι ανταγωνιστές GpIIb/IIIa χρησιμοποιούνται κυρίως περιεγχειρητικά στο πλαίσιο της PCI και δε περιπτώσεις «γεφύρωσης» , αλλά όχι για μακροχρόνια θεραπεία ασθενών. (Caixeta A et al , 2009)

3.3. Απαγορευμένες Ουσίες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα νέων, άμεσα δρώντων, ανταγωνιστών υποδοχέα ADP (τικαγρελόρη και ενδοφλέβια κανγκρελόρη) αξιολογούνται επί του παρόντος σε κλινικές μελέτες. Σε αντίθεση με τις θειενοπυριδίνες, αυτές οι ουσίες είναι αναστρέψιμοι ανταγωνιστές ADP και προκαλούν αναστολή εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση των υποδοχέων P2Y₁₂. Αυτό παρακάμπτει το πρόβλημα της μακροχρόνιας επίδρασης της κλοπιδογρέλης και της πρασουγρέλης. Γενικά, δεν αντιδρούν όλοι οι ασθενείς στο ΑΣΟ ή στην κλοπιδογρέλη με επαρκή αναστολή της συσσώρευσης θρομβοκυττάρων, η ατομική μεταβλητότητα είναι πολύ υψηλή. Μη ανταποκρινόμενοι ή χαμηλά ανταποκρινόμενοι είναι ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπαρκή ανταπόκριση στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε αναπαραγώγιμες λειτουργικές δοκιμασίες *in vitro*, τα αποτελέσματα των οποίων συσχετίζονται με την εμφάνιση κλινικών ισχαιμικών συμβάντων. Λόγω της ποικιλίας των μεθόδων μέτρησης, διάφορες μελέτες ανέφεραν ανεπαρκή ανταπόκριση στο ΑΣΟ στο 5-60% και στην κλοπιδογρέλη στο 17-25% των ασθενών ή των εθελοντών. (Boznel T et al , 2008)

3.4. Οι ασθενείς με καθόλου αλλά και χαμηλή ανταπόκριση ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αυτού του φαινομένου είναι πολύ διαφορετικοί, με βάση διάφορα φαρμακολογικά, ιδιοσυγκρασιακά και γενετικά αίτια. Ένας κοινός λόγος για την αποτυχία της θεραπείας είναι η έλλειψη συμμόρφωσης του ασθενούς. Ένας άλλος μηχανισμός που αποκτά αυξανόμενη σημασία είναι η διαταραγμένη βιομετατροπή του ανενεργού προφαρμάκου κλοπιδογρέλη στους ενεργούς μεταβολίτες του. Αφενός, αυτή η διαδικασία συμβαίνει στο πλαίσιο αλληλεπιδράσεων με φάρμακα, π.χ. μειώνεται από την αναστολή του ισοενζύμου CYP3A4 από τη διλτιαζέμη, αφετέρου επηρεάζεται επίσης από γενετικές διαφορές στα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κλοπιδογρέλη, οι φορείς του πολυμορφισμού του CYP2C19 (αλληλόμορφο με μειωμένη λειτουργία σε περίπου 30% του πληθυσμού της μελέτης) είχαν χαμηλότερα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη κλοπιδογρέλης και επομένως μειωμένη αποτελεσματικότητα και σημαντικά

υψηλότερη συχνότητα θανάτου και επιπλοκών (12,1% έναντι 8%) καθώς και πιο πιθανή θρόμβωση stent (2,6% έναντι 0,8 %) σε σύγκριση με μη φορείς. Μια αυξημένη συσσωρευσιμότητα των θρομβοκυττάρων - ανεξάρτητα από την αιτία - φαίνεται να σχετίζεται με το ποσοστό των χαμηλά ανταποκρινόμενων στην κλοπιδογρέλη. Συνοπτικά η μειωμένη ανταπόκριση στους αναστολείς της συσσώρευσης θρομβοκυττάρων είναι πολυπαραγοντική και συσχετίζεται -ανεξαρτήτως της παθογένειας- με αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων. Η σημασία αυτού του φαινομένου για τον τομέα της καρδιολογίας, αλλά και για τη διαχείριση των ασθενών με καρδιακό κίνδυνο στην περιεγχειρητική ιατρική είναι εμφανής, αλλά η κατάσταση των δεδομένων στο σύνολό της εξακολουθεί να είναι ανεπαρκής. Στην περίπτωση των γνωστών χαμηλών ανταποκρίσεων, συζητείται μια προσαρμογή της δόσης της κλοπιδογρέλης και/ή του ΑΣΟ ή μια αλλαγή του σκευάσματος σε πρασουγρέλη. (Pfisterer M et al, 2006)

4. Περιεγχειρητική διαχείριση

4.1.1. Προεγχειρητική εκτίμηση κινδύνου

Ενώ οι συστάσεις για την απαραίτητη διάρκεια της αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων μετά την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης υποστηρίζονται καλά από κλινικά δεδομένα, η βέλτιστη προσέγγιση για ασθενείς με stent που πρέπει να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση είναι σημαντικά πιο περίπλοκη. Ο κίνδυνος θρόμβωσης ενδοπρόθεσης και της αιμορραγίας πρέπει να σταθμίζονται μεταξύ τους. Οι χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με στεφανιαία stent αποτελούν ιδιαίτερη πρόκληση για τους αναισθησιολόγους, τους χειρουργούς και τους καρδιολόγους, διότι ο μεταβλητός κίνδυνος θρόμβωσης stent και ο παρομοίως μεταβλητός κίνδυνος αιμορραγίας κατά την επέμβαση, που είναι αμοιβαίοι, πρέπει να σταθμίζονται μεταξύ τους. Αυτοί οι κίνδυνοι μαζί με την απόφαση εάν η χειρουργική επέμβαση μπορεί να αναβληθεί, καθορίζουν για κάθε ασθενή την περιεγχειρητική διαχείριση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (Joner M et al , 2006)

4.1.2. Κίνδυνος θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης

Η αιφνίδια θρομβωτική απόφραξη ενός στεφανιαίου stent είναι μια απειλητική για τη ζωή επιπλοκή. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου συμβαίνει στο 25-65% των περιπτώσεων και είναι θανατηφόρο στο 45-75% των ασθενών. Ο κίνδυνος θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης εξαρτάται από τον τύπο της ενδοπρόθεσης, από το χρονικό διάστημα της τοποθέτησης και από την παρουσία πρόσθετων υλικών. Ο κίνδυνος είναι επομένως μεταβλητός και πρέπει να αξιολογείται ξεχωριστά για κάθε ασθενή. Για το σκοπό αυτό, η συμμετοχή ενός καρδιολόγου μπορεί να είναι χρήσιμη, επειδή οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου είναι συχνά δύσκολο ή αδύνατο να εκτιμηθούν από τους αναισθησιολόγους ή τους χειρουργούς. Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση της ενδοπρόθεσης είναι η πρόωρη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με 90πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης του συμβάντος. Επιπλέον, ως αποτέλεσμα της διεγχειρητικής αιμοστατικής αντίδρασης, αναπτύσσεται μετεγχειρητική υπερπηκτικότητα για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την επέμβαση. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί είναι η αύξηση των επιπέδων ινωδογόνου, η αναστολή της ινωδόλυσης και η αυξημένη συσσωρευσιμότητα των αιμοπεταλίων. Το τελευταίο σημαίνει ότι η ικανότητα των αιμοπεταλίων σε κατάσταση ηρεμίας να ενεργοποιούνται από διάφορα ερεθίσματα, είναι αυξημένη. Ο περιεγχειρητικός κίνδυνος θρόμβωσης ενδοπρόθεσης αυξάνεται από αυτές τις υπερπηκτικές επιδράσεις της ίδιας της χειρουργικής επέμβασης. Η χρονολογική ταξινόμηση για την εμφάνιση θρόμβωσης ενδοπρόθεσης βασίζεται στον ορισμό του ARC και διακρίνει την πρώιμη θρόμβωση stent (εντός 30 ημερών μετά την εμφύτευση), την όψιμη θρόμβωση stent (μεταξύ της 30ης και 365ης ημέρα) και την πολύ όψιμη θρόμβωση stent (μετά το 1ο έτος). (Lordkipanidze M et al, 2007)

Η πρώιμη θρόμβωση stent χωρίζεται σε οξεία (εντός των πρώτων 24 ωρών) και υποξεία (μεταξύ 1ης και 30ής ημέρας). Μιλάμε για οριστική θρόμβωση stent εάν η απόφραξη του stent στο πλαίσιο ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου έχει αποδειχθεί αγγειογραφικά ή αν βρέθηκε οξύς θρόμβος μεταθανάτια στο στεφανιαίο αγγείο. Σε περίπτωση πιθανής θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης, υπάρχει έμφραγμα στο αγγείο-στόχο χωρίς αγγειογραφικές ενδείξεις θρόμβου ή ανεξήγητος θάνατος του ασθενούς εντός 30 ημερών από την εμφύτευση της. Η συχνότητα πρώιμης θρόμβωσης stent με τη συνιστώμενη αναστολή συσώρευσης αιμοπεταλίων και χωρίς χειρουργική επέμβαση είναι κατά μέσο όρο 0,7% και για τους δύο τύπους της ενδοπρόθεσης, και

αυτή της όψιμης θρόμβωσης stent είναι κατά μέσο όρο 0,4%. Η διαφορά γίνεται εμφανής μόνο μετά από 1 χρόνο. Τότε η εμφάνιση πολύ όψιμης θρόμβωσης stent με BMS είναι εξαιρετικά χαμηλή, ενώ ο κίνδυνος με DES παραμένει για αρκετά χρόνια (0-0,3% με BMS έναντι 0,6-0,8% με DES). Έτσι, η αθροιστική συχνότητα θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης είναι μεταξύ 1 και 2%, ανάλογα με τον παράγοντα κινδύνου. Η μελέτη BOSE έδειξε συχνότητα θρόμβωσης 5% σε 141 ασθενείς με εμφύτευση DES 12 μήνες πριν από επέμβαση. Μια άλλη μελέτη βρήκε μια συχνότητα εμφάνισης 4% σε 207 ασθενείς με εμφύτευση BMS λιγότερο από 2 μήνες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Στους ασθενείς και των δύο μελετών, η συνεχιζόμενη αναστολή των αιμοπεταλίων διακόπηκε περιεγχειρητικά, γεγονός που αύξησε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών στην περιεγχειρητική φάση. (Matter CM et al, 2006)

4.1.3. Περιεγχειρητικός κίνδυνος αιμορραγίας

Εφόσον η αναστολή των αιμοπεταλίων από ΑΣΟ και θειενοπυριδίνες, π.χ. η κλοπιδογρέλη, είναι μη αναστρέψιμη, η επαναφορά της φυσιολογικής λειτουργίας των αιμοπεταλίων θα συμβεί μόνο με το σχηματισμό νέου πληθυσμού αιμοπεταλίων (περίπου 3-7 ημέρες). Σοβαρή αυτόματη αιμορραγία κατά τη διάρκεια της διπλής αναστολής των αιμοπεταλίων εμφανίζεται σε περίπου 0,8% των ασθενών. Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από την καρδιοχειρουργική για τον κίνδυνο αιμορραγίας σε επεμβάσεις με ΑΣΟ και κλοπιδογρέλη. Ο κίνδυνος για μεταγγίσεις και χειρουργικές επανεπεμβάσεις αυξήθηκε περίπου 5 φορές, αλλά χωρίς καμία επίδραση στη θνησιμότητα. Μια μετέπειτα ανάλυση μπόρεσε να δείξει ότι η διάρκεια ανάγκης για μηχανικό αερισμό και η παραμονή στο νοσοκομείο ήταν επίσης μεγαλύτερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση με κλοπιδογρέλη. Ο κίνδυνος μιας αιμορραγικής επιπλοκής κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης αυξάνεται κατά 1,5 μόνο με ΑΣΟ, χωρίς να αυξάνεται η θνησιμότητα ως αποτέλεσμα. (Angiolillo DJ et al, 2009)

Σε ορισμένες επεμβάσεις, ακόμη και ποσοτικά μικρή αιμορραγία σχετίζεται με τόσο υψηλή νοσηρότητα που είναι επιτακτική ανάγκη να σταματήσει όλη η αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Αυτό ισχύει για ενδοκρανιακές επεμβάσεις, επεμβάσεις της σπονδυλικής στήλης και επεμβάσεις στο βυθό του οφθαλμού. Άλλες επεμβάσεις από μόνες τους

ενέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας έτσι ώστε πολλοί χειρουργοί θεωρούν τη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας ή τουλάχιστον την τροποποίηση της διπλής αναστολής των αιμοπεταλίων μόνο σε ΑΣΟ σε αυτές τις περιπτώσεις ως επιθυμητή ή υποχρεωτική. Αυτές περιλαμβάνουν μείζονες αγγειακές επεμβάσεις, μείζονες επεμβάσεις στη χειρουργική όγκων και μεγάλες επανορθωτικές πλαστικές επεμβάσεις. Επίσης μικρές παρεμβάσεις, όπως η αφαίρεση πολυπόδων του παχέος εντέρου ή βιοψίες στην περιοχή του νεφρού και του προστάτη, μπορούν να θέτουν σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας. Γενικά, στην αγγειακή χειρουργική, στη χειρουργική ατυχημάτων και στην ορθοπεδική, έχει περιγραφεί αύξηση 4% στις απαιτήσεις μετάγγισης για επεμβάσεις με χρήση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης. Σε αυτές τις επεμβάσεις, ωστόσο, οι αιμορραγικές επιπλοκές προκαλούν πολύ λιγότερη βλάβη από το έμφραγμα του μυοκαρδίου λόγω θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης. Οι επεμβάσεις με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή αυτές με αιμορραγία που είναι εύκολο να αντιμετωπιστεί και που πρέπει να γίνουν εντός του κρίσιμου διαστήματος, θα πρέπει να πραγματοποιούνται υπό την προστασία της διπλής αναστολής των αιμοπεταλίων. (Fleisher LA et al, 2008)

Εάν εμφανιστεί κλινικά σημαντική αιμορραγία με ΑΣΟ, η πρώτη θεραπευτική επιλογή είναι η χορήγηση του συνθετικού αναλόγου βαζοπρεσίνης DDAVP (Minirin®). Αυτό οδηγεί σε αυξημένη κινητοποίηση του παράγοντα vonWillebrand από το ενδοθήλιο και συνεπώς σε βελτίωση της προσκόλλησης και της συσσώρευσης θρομβοκυττάρων. Μια άλλη επιλογή είναι η χρήση τρανεξαμικού οξέος για τη μείωση της διεγχειρητικής αιμορραγίας. Για τη θεραπεία πολύ σοβαρής ή ακόμα και απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας υπό την επήρεια αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, ιδιαίτερα της κλοπιδογρέλης, πρέπει να χορηγούνται συμπτωνώματα αιμοπεταλίων, πιθανώς επίσης σε συνδυασμό με DDAVP ή/και αντινωδολυτικά. Όταν εξετάζεται ο χειρουργικός κίνδυνος αιμορραγίας, είναι απαραίτητο να συμπεριλαμβάνεται η εκτίμηση του χειρουργού (Born GV et al, 2008)

4.2. Προγραμματισμένες επεμβάσεις

Οι προγραμματισμένες επεμβάσεις πρέπει να εκτελούνται εκτός του λεγόμενου «κρίσιμου διαστήματος». Ο χρόνος που θα πρέπει να είναι μεταξύ της τοποθέτησης ενός stent και μιας επιλεκτικής επέμβασης, από την άποψη της βέλτιστης ασφάλειας για τον ασθενή, δεν

έχει διευκρινιστεί ακόμη με βεβαιότητα. Συνολικά, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος φαίνεται να είναι χαμηλότερος όσο αργότερα γίνεται μια επέμβαση μετά την εμφύτευση της ενδοπρόθεσης. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC (Σεπτέμβριος 2009) για την προεγχειρητική αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, οι επιλεκτικές επεμβάσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται όχι νωρίτερα από 6 εβδομάδες, αλλά ιδανικά 3 μήνες μετά την εμφύτευση ενός BMS και όχι νωρίτερα από 12 μήνες μετά την εμφύτευση ενός DES, παρεκκλίνοντας από τις προηγούμενες ισχύουσες οδηγίες του ACC και του AHA από το 2007, (όπου το κρίσιμο χρονικό διάστημα για το BMS ήταν 4-6 εβδομάδες μετά), κι επεκτάθηκε περαιτέρω, ενώ η διαδικασία στο DES δεν άλλαξε. Οι οδηγίες της ESC βασίζονται, μεταξύ άλλων, σε πρόσφατα δεδομένα που δείχνουν ότι το ποσοστό θανάτου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός των πρώτων 6 εβδομάδων μετά την τοποθέτηση stent ήταν αμετάβλητο μεταξύ 4% και 7% κάθε εβδομάδα. Από την άλλη πλευρά, εάν οι ασθενείς χειρουργούνταν την 7η εβδομάδα ή αργότερα, δεν εμφανίζονταν καρδιακές επιπλοκές. (Gladding P et al, 2008)

Η σύσταση του AHA/ACC για αναβολή μιας χειρουργικής επέμβασης μετά από DES κατά τουλάχιστον 12 μήνες υποστηρίχθηκε και από πιο πρόσφατες μελέτες. Έτσι, οι Rabbitts et al επιβεβαιώνουν σε μια πρόσφατη μελέτη ότι η συχνότητα σοβαρών καρδιακών επιπλοκών είναι χαμηλότερη (3,3%) όταν έχει περάσει τουλάχιστον 1 χρόνος μεταξύ της εμφύτευσης ενός DES και της επέμβασης. Από την άλλη πλευρά, κάθε προηγούμενο χρονικό σημείο της επέμβασης συσχετίστηκε με αμετάβλητο υψηλό ποσοστό επιπλοκών (0-90 ημέρες: 6,4%· 91-180 ημέρες: 5,7%· 181-365 ημέρες: 5,9%).(Rabbitts JA, et al, 2008).

4.3.1. Επείγουσες επεμβάσεις

Εάν υπάρχει ένδειξη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση σε ασθενή εντός των κρίσιμων διαστημάτων μετά την εμφύτευση stent (π.χ. λόγω κακοήθους όγκου), πρέπει να συζητηθεί εξατομικευμένα η πιθανή καθυστέρηση της επέμβασης. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα εάν η διπλή αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων πρέπει να διακοπεί μερικώς ή πλήρως για τη διαδικασία. Μια περίοδος αναμονής 3-12 μηνών μπορεί να είναι ιατρικά, αλλά και ψυχολογικά επιβαρυντική. Οι χειρουργοί, οι αναισθησιολόγοι και οι καρδιολόγοι πρέπει να σταθμίσουν τον κίνδυνο καθυστέρησης της χειρουργικής θεραπείας έναντι αυτού της αυξημένης καρδιακής

νοσηρότητας (και θνησιμότητας) και να αποφασίσουν μαζί με τον ασθενή τον κατάλληλο χρόνο της χειρουργικής επέμβασης και τη σειρά των μέτρων που πρέπει να ληφθούν.(Broad L et al , 2007)

4.3.2. Επείγουσα μη καρδιοχειρουργική επέμβαση με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο αιμορραγίας

Οι επείγουσες επεμβάσεις δεν μπορούν να αναβληθούν και δεν υπάρχει τρόπος να αλλάξει η υπάρχουσα αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προεγχειρητικά, έτσι ώστε η κύρια προτεραιότητα εδώ να είναι ο έλεγχος τυχόν αιμορραγικών επιπλοκών. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται μια διεπιστημονική περιεγχειρητική στρατηγική προσαρμοσμένη για κάθε ασθενή με στεφανιαία ενδοπρόθεση , σύμφωνα με τους ατομικούς παράγοντες κινδύνου. Ανεξάρτητα από το είδος του stent, οι επείγουσες επεμβάσεις συνδέονται με υψηλότερο ποσοστό σοβαρών καρδιαγγειακών επιπλοκών σε σχέση με τις προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις. (Maree AO et al , 2007)

5. Περιεγχειρητικές στρατηγικές για την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

5.1.1. Προεγχειρητική διακοπή ή συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας

Όλες οι σχετικές οδηγίες (κατευθυντήριες οδηγίες ACC/AHA από το 2007, κατευθυντήριες γραμμές ACCP για την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας από το έτος 2008 και οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές της ESC) συνιστούν την περιεγχειρητική συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής εάν η επέμβαση πραγματοποιηθεί εντός του κρίσιμου χρονικού παράθυρου. Εάν υπάρχει δυσκολία από χειρουργική άποψη (πχ. επεμβάσεις σε κλειστές κοιλότητες, ή μεγάλες επεμβάσεις με μεγάλο κίνδυνο αιμορραγίας), η κλοπιδογρέλη ή η πρασουγρέλη θα

πρέπει να διακόπτεται για 5-7 ημέρες προεγχειρητικά και η τικλοπιδίνη για 10 ημέρες. Η υπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή με ΑΣΟ δεν πρέπει να διακόπτεται καθόλου στην περιεγχειρητική φάση, εκτός εάν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις (π.χ. ενδοκρανιακή επέμβαση, έκδηλη αιμορραγία ή παρόμοια). Η ESC γενικά συνιστά περιεγχειρητική συνέχιση ΑΣΟ. Εάν η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να διατηρηθεί, αλλά ταυτόχρονα υπάρχει σημαντικός κίνδυνος αιμορραγίας, σε περίπτωση χορήγησης συμπυκνωμάτων θρομβοκυττάρων, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε τα υποκατεστημένα θρομβοκύτταρα να μην επηρεάζονται από τους ενεργούς φαρμακευτικούς μεταβολίτες. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με ένα επαρκές χρονικό διάστημα μεταξύ της τελευταίας λήψης του αναστολέα συσσώρευσης και του χρόνου της υποκατάστασης των αιμοπεταλίων. Ένα χρονικό διάστημα 1-2 ωρών είναι αρκετό για την ταχέως αποσυντιθέμενη, άμεσα αποτελεσματική ΑΣΟ, ενώ ο ενεργός μεταβολίτης της Clopidogrel μπορεί να ανιχνευθεί στο αίμα μετά από 7-8 ώρες, κι επομένως, συνιστάται η λήψη της τελευταίας δόσης το βράδυ πριν την επέμβαση. Η μοναδική λήψη του ΑΣΟ 100mg (δηλαδή χωρίς ταυτόχρονη προφύλαξη από θρόμβωση) δεν αποτελεί πλέον αντένδειξη για νευροαξονικούς αποκλεισμούς. (Cutlip DE et al, 2007)

5.1.2. Περιεγχειρητική γεφύρωση της αναστολής των αιμοπεταλίων

Εάν μια επέμβαση με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας και επομένως με υποχρεωτική διακοπή της αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων πρέπει να λάβει χώρα εντός του κρίσιμου μεσοδιαστήματος μετά την εμφύτευση της ενδοπρόθεσης, η διάρκεια της αποτελεσματικής διακοπής μπορεί να μειωθεί με τη λεγόμενη περιεγχειρητική «γέφυρα» της αναστολής των αιμοπεταλίων, και έτσι η ευάλωτη φάση μπορεί να ελαχιστοποιηθεί σε λίγες ώρες. Σε ασθενείς με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο γεφύρωσης εάν το ΑΣΟ μπορεί να συνεχιστεί περιεγχειρητικά και μόνο η κλοπιδογρέλη χρειάζεται παύση. Τα αντιπηκτικά είναι ακατάλληλα για «Γεφύρωση». Η Ηπαρίνη μόνη της ή τα άλλα αντιπηκτικά δεν μπορούν να αντικαταστήσουν τις προστατευτικές επιδράσεις των αναστολέων συσσώρευσης αιμοπεταλίων και ως εκ τούτου - ως μονοουσίες - είναι ακατάλληλες για «γέφυρα». Σε περίπτωση σημαντικά μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, είναι απαραίτητη μια μείωση της δόσης σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή τόσο για την τιροφιβάνη όσο και για την επτιφιμιπατίδη λόγω του κινδύνου συσσώρευσης. Σε περίπτωση εφαρμογής νευροαξονικού

αποκλεισμού σε ασθενείς υπό θεραπεία «γεφύρωσης» με επιφιμπατίδη ή τιροφιβάνη, το διάστημα μεταξύ της διακοπής του φαρμάκου και της παρακέντησης πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 ώρες. Ωστόσο, η ένδειξη του νευραξονικού αποκλεισμού πρέπει να αξιολογηθεί αυστηρά, καθώς σε ασθενείς υπό «γεφύρωση» συνήθως χορηγούνται αναστολείς συσσώρευσης θρομβοκυττάρων γρήγορα μετεγχειρητικά, γεγονός που καθιστά δύσκολο ή αδύνατο τον καθορισμό ενός ασφαλούς χρονικού διαστήματος για την αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα. (Gorog DA et al, 2009)

Ούτε όμως η «γέφυρα» προσφέρει πλήρη προστασία. Το εάν είναι πλεονεκτικό για τον ασθενή να εφαρμόσει μια δόση φόρτωσης κλοπιδογρέλης μετεγχειρητικά ή να συνεχίσει την προεγχειρητική θεραπεία δεν έχει ακόμη διερευνηθεί. Σε ασθενείς για τους οποίους δεν είναι δυνατή η εντερική χορήγηση του φαρμάκου, θα πρέπει να χορηγούνται ενδοφλέβια αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων. (Bhatt DL, 2009)

5.2.1. Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Η μετεγχειρητική φάση αντιπροσωπεύει έναν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων για ασθενείς με ενδοπρόθεση λόγω του πιθανού συνδυασμού της πρώιμης διακοπής της αναστολής συσσώρευσης αιμοπεταλίων, της μετεγχειρητικής υπερπηκτικότητας και των ατελώς ενδοθηλιοποιημένων στεφανιαίων stents. Επομένως, όλοι οι ασθενείς που χειρουργούνται εντός των κρίσιμων χρονικών διαστημάτων μετά την εμφύτευση BMS ή DES απαιτούν εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση. Εάν η χειρουργική επέμβαση κατέστησε αναγκαία τη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (π.χ. χειρουργική επέμβαση αμφιβληστροειδούς 10 μήνες μετά την εμφύτευση DES), η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να ξαναρχίσει η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Εάν υπάρχει υποψία οξείας θρόμβωσης stent, ο ασθενής θα πρέπει να μεταφερθεί γρήγορα σε επεμβατική καρδιολογική μονάδα μετά από αιμοδυναμική σταθεροποίηση, όπου υπάρχει η πιθανότητα PCI και επαναλειτουργίας της θρομβωμένης ενδοπρόθεσης. (Cheng X et al, 2006)

5.2.2. Παρακολούθηση αναστολής αιμοπεταλίων

Η κρίσιμη σημασία της επαρκούς αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων στο πλαίσιο της περιεγχειρητικής διαχείρισης του κινδύνου σε ασθενείς με καρδιακά stent δεν αμφισβητείται σήμερα. Ωστόσο, μια ρεαλιστική κλινική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των αντίστοιχων φαρμακολογικών παρεμβάσεων είναι δύσκολη ή αδύνατη σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Ως εκ τούτου, στο παρελθόν έχουν γίνει πολυάριθμες προσπάθειες καταγραφής της αποτελεσματικότητας των αντιαιμοπεταλιακών ουσιών κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης θεραπείας ή της υπολειπόμενης δράσης μετά τη διακοπή των αναστολέων των αιμοπεταλίων. Κατ' αρχήν, υπάρχουν πολλές διαφορετικές μέθοδοι δοκιμών για το σκοπό αυτό, οι οποίες, ωστόσο, δεν παράγουν πάντα τα ίδια αποτελέσματα. Η αναστολή της συσσώρευσης θρομβοκυττάρων από ΑΣΟ και κλοπιδογρέλη συνήθως εξετάζεται για να μπορέσει να αξιολογηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ο κίνδυνος αιμορραγίας και θρόμβωσης ή π.χ. να αξιολογήσει ποσοτικά τη λειτουργία των αιμοπεταλίων πριν από την εφαρμογή περιοχικής αναισθησίας. (Finn AV et al, 2007)

Η παλιά μέθοδος μέτρησης της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, είναι ακατάλληλη για χρήση δίπλα στο κρεβάτι του ασθενούς, λόγω της υψηλής τεχνικής πολυπλοκότητας και της έλλειψης τυποποίησης, εξακολουθεί όμως να είναι το χρυσό πρότυπο σήμερα. Τα νεότερα συστήματα μέτρησης είναι πολύ πιο εύκολα στη χρήση και αντικατοπτρίζουν καλύτερα την κατάσταση *in vivo* χάρη στη χρήση πλήρους αίματος. Ωστόσο, βρίσκονται ακόμη στη φάση της τυποποίησης και της καθιέρωσης στην κλινική ρουτίνα. Η συσσωματομετρία πολλαπλών ηλεκτροδίων χρησιμοποιώντας Multiplate® (Dynabyte, Μόναχο) και Verifynow® (Accumetrics, ΗΠΑ) εξετάζει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων υπό χαμηλή διατμητική τάση μετά από ειδική διέγερση των θρομβοκυττάρων με φυσιολογικές, ενεργοποιητικές ουσίες. Το σύστημα PFA-100® (Siemens, Marburg) εξετάζει την πρωτογενή αιμόσταση υπό υψηλή διατμητική τάση και μετρά τον χρόνο αιμορραγίας *in vitro*. Η ευαίσθητη καταγραφή του φαινομένου της κλοπιδογρέλης με το PFA-100® δεν είναι δυνατή με τα κύτταρα μέτρησης που είναι διαθέσιμα επί του παρόντος. Στην Κεντρική Ευρώπη, το σύστημα Multiplate® χρησιμοποιείται κυρίως για τον ποσοτικό προσδιορισμό της *in vitro* αποτελεσματικότητας των αναστολέων συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Είναι μια ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης της επίδρασης του ΑΣΟ, της κλοπιδογρέλης και επίσης των ανταγωνιστών GpIIb/IIIa σε πλήρες

αίμα δίπλα στο κρεβάτι. Οι διάφορες δοκιμές πολλαπλών πλακών μιμούνται τα μονοπάτια φυσιολογικής ενεργοποίησης ενός θρομβοκυττάρου. Το αραχιδονικό οξύ είναι ο ενεργοποιητής στη δοκιμή ASPI, το κολλαγόνο στη δοκιμή COL, το ADP στη δοκιμή ADP και το TRAP-6 στη δοκιμή TRAP. Τελικά, όλες αυτές οι οδοί ενεργοποίησης καταλήγουν στην ενεργοποίηση των υποδοχέων GrIIb/IIIa και στη συσσώρευση θρομβοκυττάρων στα καλώδια ενός αισθητήρα μέτρησης κυττάρων μιας χρήσης. Αυτό αυξάνει την αντίσταση μεταξύ των καλωδίων, η οποία καταχωρείται συνεχώς και εμφανίζεται ως καμπύλη συνάθροισης στην οθόνη. Η αύξησή τους συσχετίζεται με την έκταση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συσσωμάτωσης ποσοτικοποιείται σε ελεύθερα επιλεγμένες μονάδες συσσωμάτωσης. (Toth O et al , 2006)

Τα καθοριστικά ερωτήματα σε σχέση με την παρακολούθηση της επίδρασης των αναστολέων της συσσώρευσης αιμοπεταλίων είναι, εάν οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης μπορούν να εντοπιστούν με ποσοτικό προσδιορισμό της έκτασης της αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και εάν από αυτό οι ασθενείς μπορούν να βελτιωθούν μέσω εξατομικευμένης θεραπείας. Ενώ τα δεδομένα σχετικά με τη σύνδεση μεταξύ των αιμορραγικών επιπλοκών και της λειτουργίας των αιμοπεταλίων δεν επιτρέπουν ακόμη μια οριστική εκτίμηση, πολυάριθμες μελέτες έχουν καταφέρει να δείξουν συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης και των ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων μετά την εμφύτευση stent. Αν και οι μέθοδοι μέτρησης που χρησιμοποιήθηκαν (Bornaggregometry, Verifynow®, κυτταρομετρία ροής), η διάρκεια της παρακολούθησης και τα τελικά σημεία των μελετών διέφεραν, τελικά οι ασθενείς που χαρακτηρίστηκαν ως χαμηλής ανταπόκρισης (μέσος όρος 20 %), εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης stent ή άλλων καρδιακών συμβαμάτων. Στη μεγαλύτερη προοπτική μελέτη μέχρι σήμερα σε περισσότερους από 1600 ασθενείς με εμφύτευση stent, το Multiplate® χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Σε άτομα με χαμηλή ανταπόκριση στην κλοπιδογρέλη, υπήρχε 10πλάσιος κίνδυνος οξείας (αγγειογραφικά αποδεδειγμένης) απόφραξης της ενδοπρόθεσης και υποξείας θρόμβωσης stent μεταξύ 24 ωρών και 30 ημερών μετά την εμφύτευση του DES, με ποσοστό 2,2% έναντι 0,2% σε ασθενείς με επαρκή δράση κλοπιδογρέλης. Ο κίνδυνος θανάτου μετά από 30 ημέρες ήταν τρεις φορές υψηλότερος σε άτομα με χαμηλή ανταπόκριση (1,2% έναντι 0,4%). Το όριο της χαμηλής ανταπόκρισης ορίστηκε με συνάθροιση ≥ 42 U στο ADP test. (Velik-Salchner C et al, 2008)

Μελλοντικές τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης θα πρέπει να καθορίσουν εάν η εξατομικευμένη θεραπεία με κλοπιδογρέλη, μπορεί να μειώσει με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τη συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων. Μια πρώτη προσέγγιση σε αυτό είναι η μελέτη 429 ασθενών που έλαβαν τη συνήθη θεραπεία με δόση 600 mg κλοπιδογρέλης ως μέρος μιας στεφανιαίας παρέμβασης και ταξινομήθηκαν ως χαμηλής ανταπόκρισης με βάση τον προσδιορισμό της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής. Στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες. Στην ομάδα προσαρμογής, 600 mg κλοπιδογρέλης χορηγήθηκαν επαναλαμβανόμενα έως ότου η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ήταν εντός του θεραπευτικού εύρους. Στην ομάδα ελέγχου, η θεραπεία με κλοπιδογρέλη δεν προσαρμόστηκε περαιτέρω. Αυτή η εξατομικευμένη προσέγγιση μείωσε την όψιμη θρόμβωση του stent (0,5% έναντι 4,2%) και τα καρδιαγγειακά συμβάντα (0,5% έναντι 8,9%) χωρίς να αυξήσει το ποσοστό των αιμορραγικών επιπλοκών. (Bonello L et al, 2009)

6. Σχετικά Guidelines

6.1 Περιεγχειρητική Διαχείριση Αντιαιμοπεταλιακών Παραγόντων

Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) είναι μια βασική θεραπεία σε ασθενείς με κίνδυνο για τους περισσότερους τύπους καρδιαγγειακών παθήσεων. Μετά από χορήγηση από το στόμα ή ενδοφλέβια, η ασπιρίνη ασκεί την αντιαιμοπεταλιακή της δράση μέσω της ταχείας-μη αναστρέψιμης αναστολής του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-1, αναστέλλοντας τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε θρομβοξάνη A₂ (TXA₂). Το TXA₂ ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια μέσω του υποδοχέα θρομβοξάνης-προστανοειδούς (TP). Οι ασθενείς με πρόσφατη εμφύτευση στεφανιαίου stent συνήθως αντιμετωπίζονται με DAPT, συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης και ενός αναστολέα του υποδοχέα P2Y₁₂. Το DAPT βελτιώνει τη βατότητα του stent και προλαμβάνει τα αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια, αλλά αυτά τα φάρμακα αυξάνουν τον κίνδυνο περιεγχειρητικής αιμορραγίας και την ανάγκη για μετάγγιση αλλογενών προϊόντων αίματος. Η αποτελεσματικότητα, οι παρενέργειες και η ασφάλεια των αναστολέων του υποδοχέα P2Y₁₂ είναι ειδικά για το φάρμακο. Τα φάρμακα τρίτης γενιάς, όπως η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη, έχουν πιο γρήγορη και σταθερή αντισχαιμική δράση, που προκαλείται από την

ισχυρότερη αναστολή των αιμοπεταλίων και τις ασθενέστερες αλληλεπιδράσεις με το σύστημα του κυτοχρώματος P450 σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη (Sousa-Uva et al., 2015).

6.2 Μη Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Το κύριο επιχείρημα για τη διακοπή της ασπιρίνης είναι η μείωση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας, αλλά αυτή η στρατηγική μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο περιεγχειρητικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Στη δοκιμή Περιεγχειρητικής Ισχαιμικής Αξιολόγησης-2 (POISE-2), η διακοπή της ασπιρίνης κατά την περιεγχειρητική περίοδο δεν αύξησε τον κίνδυνο εγκεφαλικού ή εμφράγματος του μυοκαρδίου σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (Devereaux et al., 2016). Αξίζει να σημειωθεί ότι η δοκιμή POISE-2 πρότεινε αύξηση της μείζονος αιμορραγίας στην ασπιρίνη σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου 1,23, 95% CI 1,01–1,49) (Devereaux et al., 2016). Αυτό το εύρημα έρχεται σε διαφωνία με αρκετές παλαιότερες μεγάλες μελέτες παρατήρησης που υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας με τη συνεχιζόμενη περιεγχειρητική θεραπεία με ασπιρίνη (Gernstein et al., 2020). Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την περιεγχειρητική συνέχιση της θεραπείας με ασπιρίνη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου όταν ο δυνητικά αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας είναι αποδεκτός για τον χειρουργό (Gernstein et al., 2020).

Η βέλτιστη περιεγχειρητική διαχείριση του DAPT σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση είναι πιο περίπλοκη και είναι ακόμη υπό συζήτηση, δεδομένων των ανταγωνιστικών κινδύνων αιμορραγίας και θρόμβωσης στεντ (Childers et al., 2020). Οι οδηγίες του 2014 από το AHA/ACA συνιστούσαν την καθυστέρηση της εκλεκτικής μη καρδιοχειρουργικής για 1 χρόνο μετά την τοποθέτηση στεντ με έκλυση φαρμάκου (DES) και 30 ημέρες μετά από γυμνά μεταλλικά στεντ (BMS) (Fleisher et al., 2017). Η ενημέρωση του 2016 τροποποίησε αυτές τις συστάσεις μειώνοντας το χρόνο για την ασφαλή χειρουργική επέμβαση από 1 έτος σε 6 μήνες και εξετάζοντας την πρόωρη χειρουργική επέμβαση μετά από 3 μήνες, εάν ο κίνδυνος καθυστέρησης της χειρουργικής επέμβασης είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο θρόμβωσης stent (Levine et al., 2016). Επιπλέον, η θεραπεία με DAPT για τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες μετά την τοποθέτηση stent με DES συνιστάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επείγουσα μη καρδιοχειρουργική επέμβαση (Levine et al., 2016).

Ανεξάρτητα από το χρόνο της χειρουργικής επέμβασης, οι οδηγίες ACC/AHA συνιστούν τη συνέχιση τουλάχιστον της ασπιρίνης καθ' όλη τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου και ιδανικά τη συνέχιση της DAPT «εκτός εάν η χειρουργική επέμβαση απαιτεί διακοπή» (Levine et al., 2016). Μετά τη χειρουργική επέμβαση, ο αναστολέας του υποδοχέα P2Y₁₂ θα πρέπει να επανεκκινηθεί το συντομότερο δυνατό εάν διακοπεί προεγχειρητικά (Levine et al., 2016). Ωστόσο, λείπουν οριστικά στοιχεία σχετικά με τη βέλτιστη περιεγχειρητική διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας λόγω μεταβλητών διαστημάτων διακοπής μεταξύ και εντός των μελετών (Childers et al., 2020). Αξίζει να σημειωθεί ότι καμία μελέτη δεν αξιολόγησε συστηματικά την επίδραση του χρονικού σημείου διακοπής της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας στα κλινικά αποτελέσματα [50] και οι συστάσεις ACC/AHA βασίστηκαν κυρίως σε γνώμες ειδικών (Childers et al., 2020, Levine et al., 2015). Επιπλέον, οι νεότερες γενιές DES πιστεύεται ότι έχουν μειωμένο κίνδυνο θρόμβωσης stent, επιτρέποντας την πρόωμη διακοπή του DES χωρίς να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο θρόμβωσης (Levine et al., 2016).

Σε ασθενείς με ημιεπείγουσα χειρουργική επέμβαση, η απόφαση για πρόωγη διακοπή του ενός ή και των δύο αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (τουλάχιστον 5 ημέρες προεγχειρητικά) πρέπει να ληφθεί σε πολυεπιστημονική διαβούλευση, αξιολογώντας τον ατομικό κίνδυνο θρομβώσεων και αιμορραγίας (Levine et al., 2016). Η επείγουσα χειρουργική επέμβαση πρέπει να πραγματοποιείται υπό πλήρη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία παρά τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αντί να διακοπεί εντελώς η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο γεφύρωσης της θεραπείας με υποκατάσταση με αντιπηκτικά βραχείας δράσης ή ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (Childers et al., 2020).

Μια υπομελέτη της δοκιμής POISE-2 στην οποία συμμετείχαν 470 ασθενείς με προηγούμενη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και καρδιακά στεντ αποκάλυψε ότι για κάθε 1000 ασθενείς με προηγούμενη PCI, το περιεγχειρητικό ΑΣΟ θα αποτρέψει 59 εμφράγματα του μυοκαρδίου αλλά θα προκαλέσει 8 μεγάλες αιμορραγίες. Θεωρείται, επομένως, ότι σε ασθενείς με προηγούμενη PCI που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, η περιεγχειρητική ΑΣΟ μπορεί να είναι πιο πιθανό να ωφελήσει παρά να βλάψει τους ασθενείς (Trombosis Canada, 2021).

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να εξετάσουν το χρονοδιάγραμμα της χειρουργικής επέμβασης και της περιεγχειρητικής διαχείρισης διπλής αντιαιμοπεταλιακής (DAPT) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με DAPT μετά από PCI με BMS ή DES.

	Προγραμματισμός μη καρδιαγγειακών επεμβάσεων	Περιεγχειρητική Αντιαιμοπεταλιακή Διαχείριση
Ασθενείς μεBMS	Συνιστάται η καθυστέρησηχειρουργικής επέμβασης για τουλάχιστον 1 μήναμετά από PCI	Το ΑΣΟ θα πρέπει να συνεχίζεται περιεγχειρητικά. Η κλοπιδογρέλη και η τικαγρελόρη πρέπει να διακόπτονται 5-7 ημέρες προεγχειρητικά καιη <u>πρασουγρέλη 7-10 ημέρες προεγχειρητικά</u> Ο αναστολέας P2Y12 θα πρέπει να ξαναρχίσει μόλις κριθεί ασφαλές από τον χειρουργό
Ασθενείς με DES	Συνιστάται η καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την PCI. Εάν απαιτείται ημιεπείγουσα χειρουργική επέμβαση, η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να καθυστερήσει τουλάχιστον 1 μήνα μετά την PCI με DES.	Το ΑΣΟ θα πρέπει να συνεχίζεται περιεγχειρητικά. Η κλοπιδογρέλη και η τικαγρελόρη πρέπει να διατηρούνται 5-7 ημέρες προεγχειρητικά και η πρασουγρέλη 7-10 ημέρες προεγχειρητικά Ο αναστολέας P2Y12 θα πρέπει να ξαναρχίσει μόλις κριθεί ασφαλής από τον χειρουργό

6.3 Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρία (2016)

Η χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με χρήση αναστολέων της P2Y₁₂ ή ασπιρίνης, διακόπτεται αν ο κίνδυνος αιμορραγίας της εγχείρησης είναι πιο αυξημένος από τον κίνδυνο θρομβώσεων. Η πρασουργέλη και η ασπιρίνη διακόπτονται για επτά μέρες τουλάχιστον, ενώ η τικαγρελόρη και η κλοπιδογρέλη για πέντε τουλάχιστον μέρες. Στους ασθενείς με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, πρέπει η επέμβαση να αναβάλλεται για 4-6 εβδομάδες κατόπιν εισαγωγής ενός BMS (bare metal stent) και 3 με 12 μήνες μετά από ένα DES (drug eluting stent). Κατόπιν αυτών των διαστημάτων, οι ασθενείς πρέπει να χειρουργούνται υπό ασπιρίνη. Εάν το χειρουργείο δεν δύναται να περιμένει αυτά τα χρονικά διαστήματα, θα πρέπει τότε να γίνει με την διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Εάν σε αυτά τα χρονικά διαστήματα εμφανιστεί κάποια περίπτωση χειρουργικής επέμβασης με μεγάλο κίνδυνο αιμορραγίας, η κλοπιδογρέλη διακόπτεται πέντε μέρες πιο πριν και ύστερα χορηγείται αγωγή γεφύρωσης, με αναστολείς της GPIIb/IIIa (GPI: tirofiban, eptifibatide). Δεν συνίσταται η διακοπή της ασπιρίνης. Τα αντιαιμοπεταλιακά δεν αντικαθίστανται από την χορήγηση Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνης (LMWH). Η χορήγηση της κλοπιδογρέλης πρέπει να αρχίζει όσο πιο σύντομα μετά την επέμβαση. Για την σωστή διαχείριση αυτών των ασθενών, απαιτείται η ύπαρξη ενός λειτουργικού αιμοδυναμικού εργαστηρίου μέσα στο νοσοκομείο, η συνεργασία μεταξύ καρδιολόγων, χειρουργών και αναισθησιολόγων, η ενημέρωση του ασθενή από κοινού, όπως και η συγκατάθεσή του εγγράφως.

Συμπεράσματα– Συζήτηση

Οι ασθενείς μετά την εμφύτευση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης πρέπει - εκτός αν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις- να αντιμετωπίζονται με ΑΣΟ , και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες (ασθενείς με BMS) ή τουλάχιστον 3-12 μήνες (ασθενείς με DES) με ανταγωνιστές ADP (κλοπιδογρέλη).

Η πρόωρη διακοπή της διπλής αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με ΑΣΟ και κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με στεφανιαία ενδοπρόθεση αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης . Σε αντίθεση με το BMS, τα DES έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο πολύ

όψιμης θρόμβωσης stent λόγω της καθυστερημένης ενδοθηλίωσης τους. Μετά την ατομική αξιολόγηση του κινδύνου θρόμβωσης του stent και των περιεγχειρητικών επιπλοκών αιμορραγίας, πρέπει να καθοριστεί ο βέλτιστος χρόνος για την επέμβαση και η στρατηγική για την περιεγχειρητική αναστολή των αιμοπεταλίων. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές της ESC, η μη καρδιοχειρουργική επέμβαση θα πρέπει να γίνεται όχι νωρίτερα από 6 εβδομάδες (ιδανικά 3 μήνες) μετά την εμφύτευση BMS ή 3-12 μήνες μετά την εμφύτευση DES. Στην περίπτωση επεμβάσεων εντός του κρίσιμου χρονικού διαστήματος μετά την εμφύτευση της ενδοπρόθεσης, η θεραπεία με αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων θα πρέπει γενικά να συνεχίζεται περιεγχειρητικά – πιθανώς εις βάρος της αυξημένης απώλειας αίματος. Ειδικότερα, η φαρμακευτική αγωγή με ΑΣΟ δεν πρέπει να διακόπτεται περιεγχειρητικά, εκτός εάν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις (ενδοκρανιακές επεμβάσεις, επεμβάσεις της σπονδυλικής στήλης, στο βυθό του οφθαλμού, έκδηλη αιμορραγία).

Πριν από επεμβάσεις με σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας και πριν από τον κεντρικό νευρικό αποκλεισμό, η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη θα πρέπει να διακόπτονται 5-7 ημέρες, η τικλοπιδίνη 10 ημέρες προεγχειρητικά, ανάλογα με τη φαρμακοδυναμική τους. Σε επεμβάσεις με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης, η αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων από το στόμα με ΑΣΟ και θειενοπυριδίνες μπορεί να χρησιμοποιηθεί περιεγχειρητικά με ενδοφλέβια φάρμακα βραχείας δράσης, όπως είναι οι ανταγωνιστές GpIIb/IIIa («γέφυρα» της αναστολής των αιμοπεταλίων).

Η θεραπεία με αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων που διακόπηκε προεγχειρητικά θα πρέπει να συνεχιστεί το συντομότερο δυνατό μετεγχειρητικά. Μερικοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη χορήγηση αναστολέων συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Τα αίτια για αυτό είναι ως επί το πλείστον πολυπαραγοντικά. Οι σύγχρονες μέθοδοι παρακολούθησης της λειτουργίας των αιμοπεταλίων επιτρέπουν τον ποσοτικό προσδιορισμό της επίδρασης των αναστολέων συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Η κλινική σημασία μιας τέτοιας παρακολούθησης στην περιεγχειρητική φάση είναι ακόμη ασαφής.

Βιβλιογραφία

1. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al (2004) High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J* 25:1903– 1910
2. Angiolillo DJ, Suryadevara S (2009) Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:375–388
3. Bhatt DL (2009) Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med* 361:940–942
4. Bliden KP, Dichiaro J, Lawal L et al (2008) The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 52:531–533
5. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S et al (2009) Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 103:5–10
6. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW et al (2008) Percutaneous coronary interventions (PCI). *Clin Res Cardiol* 97:513–547
7. Born GV, Hume M (1967) Effects of the numbers and sizes of platelet aggregates on the optical density of plasma. *Nature* 215:1027–1029
8. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB (2007) Peri-operative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 49:2145–2150
9. Broad L, Lee T, Conroy M et al (2007) Successful management of patients with a drug-eluting coronary stent presenting for elective, non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 98:19–22
10. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A et al (2007) Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 49:2312–2317
11. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G (2005) Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern*

12. Caixeta A, Leon MB, Lansky AJ et al (2009) 5- year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation insights from a patient-level pooled analysis of 4 randomized trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 54:894–902
13. Castaneda-Zuniga WR, Formanek A, Tadavarthy M et al (1980) The mechanism of balloon angioplasty. *Radiology* 135:565–571
14. Cheng X, Chen WH, Simon DI (2006) Aspirin resistance or variable response or both? *Am J Cardiol* 98:11N–17N
15. Cowley MJ, Dorros G, Kelsey SF et al (1984) Acute coronary events associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 53:12C–16C
16. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al (2007) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 115:2344–2351
17. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS et al (2008) The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edn). *Chest* 133:299S–339S
18. Finn AV, Joner M, Nakazawa G et al (2007) Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 115:2435–2441
19. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al (2008) ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 106:685–712
20. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al (2008) Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (omeprazole clopidogrel aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 51:256–260
21. Gladding P, Webster M, Ormiston J et al (2008) Antiplatelet drug nonresponsiveness. *Am Heart J* 155:591–599
22. Goerlinger K, Jámboř C, Dirkmann D et al (2008) Platelet function analysis with point-of-care methods. *Herz* 33:297–305

23. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J et al (2007) Rückenmarksnahe Regional anästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. Überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *AnästhIntensivmed* 48:S109– S124
24. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A et al (2008) Incidence and clinical impact of dual nonrespon- siveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 52:734–739
25. Gorog DA, Sweeny JM, Fuster V (2009) Antiplate- let drug, resistance'. Part 2: laboratory resistance to antiplatelet drugs – fact or artifact? *Nat Rev Cardiol* 6:365–373
26. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr et al (2007) Prevention of premature discontinuation of du- al antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the Ameri- can Heart Association, American College of Car- diology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Sur- geons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 49:734–739
27. Gurbel PA, Tantry US (2006) Drug insight: clopi- dogrel nonresponsiveness. *Nat Clin Pract Cardio- vasc Med* 3:387–395
28. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W et al (2005) Clo- pidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Stu- dy. *J Am Coll Cardiol* 46:1827–1832
29. Ho PM, Peterson ED, Wang L et al (2008) Inci- dence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 299:532–539
30. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP et al (2006) Impact of the degree of peri-interventional pla- telet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 48:1742–1750
31. Hoffmann R, Mintz GS (2000) Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and preventi- on. *Eur Heart J* 21:1739–1749
32. Houtgraaf JH, Duckers HJ (2008) Endothelial pro- genitor cell (EPC) capture to aid vascular repair following coronary stenting: a new frontier in stent technology? *EuroIntervention* [Suppl C] 4: C67–C71

33. Howard-Alpe GM, De Bono J, Hudsmith L et al (2007) Coronary artery stents and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 98:560–574
34. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E et al (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombo- sis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 293:2126–2130
35. Jámbo r C, Weber CF, Gerhardt K et al (2009) Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. *AnesthAnalg* 109:25–31
36. Joner M, Finn AV, Farb A et al (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed hea- ling and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 48:193–202
37. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW et al (2005) Clopidogrel administration prior to coro- nary artery bypass grafting surgery: the cardio- logist’s panacea or the surgeon’s headache? *Eur Heart J* 26:576–583
38. Kastrati A, Mehilli J, Pache J et al (2007) Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 356:1030– 1039
39. Kempfert J, Anger K, Rastan A et al (2009) Post- operative development of aspirin resistance fol- lowing coronary artery bypass. *Eur J Clin Invest* 39:769–774
40. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S et al (2009) Safe- ty and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of rando- mized trials and observational studies. *Circulati- on* 119:3198–3206
41. Latib A, Morici N, Cosgrave J et al (2008) Inci- dence of bleeding and compliance on prolon- ged dual antiplatelet therapy (aspirin + thieno- pyridine) following drug-eluting stent implanta- tion. *Am J Cardiol* 102:1477–1481
42. Levi M (2009) Emergency reversal of antithrom- botic treatment. *Intern Emerg Med* 4:137–145
43. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J (2003) Dental management considerations for the pati- ent with an acquired coagulopathy. Part 2: Coa- gulopathies from drugs. *Br Dent J* 195:495–501
44. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E et al (2007) A comparison of six major platelet func- tion tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary arte- ry disease. *Eur Heart J* 28:1702–1708
45. Mahla E, Lang T, Vicenzi MN et al (2001) Throm- boelastography for monitoring

- prolonged hyper- coagulability after major abdominal surgery. *AnesthAnalg* 92:572–577
46. Mammen EF, Comp PC, Gosselin R et al (1998) PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin ThrombHemost* 24:195–202
 47. Mannucci PM (1997) Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 90:2515–2521
 48. Maree AO, Fitzgerald DJ (2007) Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation* 115:2196– 2207
 49. Maree AO, Curtin RJ, Chubb A et al (2005) Cyclo- oxygenase-1 haplotype modulates platelet re- sponse to aspirin. *J ThrombHaemost* 3:2340– 2345
 50. Matter CM, Rozenberg I, Jaschko A et al (2006) Effects of tacrolimus or sirolimus on proliferati- on of vascular smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 48:286–292
 51. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM et al (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug- eluting stents. *N Engl J Med* 356:1020–1029
 52. Mauri L, Silbaugh TS, Garg P et al (2008) Drug- eluting or bare-metal stents for acute myocardi- al infarction. *N Engl J Med* 359:1330–1342
 53. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al (2009) Cyto- chrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 360:354–362
 54. Metzler H, Huber K, Kozek-Langenecker S et al (2007) Koronare Stents, duale Antiplättchentherapie und die perioperative Problematik. *Anaesthesist* 56:401-410
 55. Mirkhel A, Peyster E, Sundeen J et al (2006) Frequency of aspirin resistance in a community hospital. *Am J Cardiol* 98:577–579
 56. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M (2008) Utility of the PFA-100 instrument and the novel multiplate analyzer for the assessment of aspirin and clopidogrel effects on platelet function in patients with cardiovascular disease. *Clin Appl ThrombHemost* Sep 19. [Epub ahead of print]
 57. Newsome LT, Kutcher MA, Royster RL (2008) Coronary artery stents: Part I. Evolution of per- cutaneous coronary intervention. *AnesthAnalg* 107:552–569
 58. Newsome LT, Weller RS, Gerancher JC et al (2008) Coronary artery stents: II. Perioperative considerations and management. *AnesthAnalg* 107:570–590
 59. Niggemeier M (2004) Diagnostik der Thrombo- zytenfunktion unter Zusatz der

- Glykoprotein-IIb/ IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban – Vergleich der „Point of Care“ Verfahren Thrombelastographie, Impedanzaggregometrie und „Platelet Function Analyser“ (PFA-100) bei verschiedenen Tirofibankonzentrationen. Med. Dissertation, Universität Düsseldorf, docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=2944
60. Oestreich J (2009) SCH-530348, a thrombin receptor (PAR-1) antagonist for the prevention and treatment of atherothrombosis. *Curr Opin Investig Drugs* 10:988–996
 61. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al (2006) Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 48:2584–2591
 62. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al (2009) Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* Aug 27. [Epub ahead of print]
 63. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR et al (2008) Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 29:992–1000
 64. Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ et al (2009) Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: design and rationale of the GRAVITAS trial. *Am Heart J* 157:818–824, 24 e1
 65. Purkayastha S, Athanasiou T, Malinowski V et al (2006) Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. *Heart* 92:531–532
 66. Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ et al (2008) Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 109:596–604
 67. Rade JJ, Hogue CW Jr (2008) Noncardiac surgery for patients with coronary artery stents: timing is everything. *Anesthesiology* 109:573–575
 68. Rhee SJ, Yun KH, Lee SR et al (2008) Drug-eluting stent thrombosis during perioperative period. *Int Heart J* 49:135–142

69. Riddell JW, Chiche L, Plaud B, Hamon M (2007) Coronary stents and noncardiac surgery. *Circulation* 116:e378–e382
70. Samama CM, Thiry D, Elalamy I et al (2001) Peri-operative activation of hemostasis in vascular surgery patients. *Anesthesiology* 94:74–78
71. Sautter RD, Myers WO, Ray JF 3rd, Wenzel FJ (1973) Relationship of fibrinolytic system to postoperative thrombotic phenomena. *Arch Surg* 107:292–296
72. Schafer A, Weinberger S, Flierl U et al (2008) ADP-induced platelet aggregation frequently fails to detect impaired clopidogrel-responsiveness in patients with coronary artery disease compared to a P2Y₁₂-specific assay. *ThrombHaemost* 100:618–625
73. Schoemig A, Neumann FJ, Kastrati A et al (1996) A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 334:1084–1089
74. Schouten O, Bax JJ, Damen J, Poldermans D (2007) Coronary artery stent placement immediately before noncardiac surgery: a potential risk? *Anesthesiology* 106:1067–1069
75. Schouten O, Van Domburg RT, Bax JJ et al (2007) Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 49:122–124
76. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F et al (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 331:489–495
77. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT (2006) Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 354:483–495
78. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al (2009) Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 360:961–972
79. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM et al (2004) Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 63:141–145
81. Shuldiner AR, O’Connell JR, Bliden KP et al (2009) Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy.

JAMA 302:849–857

82. Sibbing D, Braun S, Jawansky S et al (2008) Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *ThrombHaemost* 99:121–126
83. Sibbing D, Braun S, Morath T et al (2009) Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 53:849–856
84. Sibbing D, Laugwitz KL, Bott-Flugel L, Pache J (2009) Very late stent thrombosis 42 months after implantation of sirolimus-eluting stent and discontinuation of antiplatelet therapy. *Case Report Med* 2009:713292
85. Sibbing D, Morath T, Stegherr J et al (2009) Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *ThrombHaemost* 101:714–719
86. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B (2008) Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 52:1557–1563
87. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC et al (2007) Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 154:221–231
88. Spannagl M, Jámboř C (2008) Baseline platelet reactivity as determined by TRAP-6 induced aggregation in whole blood is related to the rate of non-responsiveness to clopidogrel. *Blood* 112:5362
89. Spaulding C, Daemen J, Boersma E et al (2007) A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 356:989–997
90. Staritz P, Kurz K, Stoll M et al (2009) Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y₁₂-ADP receptor gene. *Int J Cardiol* 133:341–345
91. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 370:937–948
92. Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al (2007) Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 356:998–1008
93. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ et al (2009) Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 360:1946–1959

94. Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V (2009) Antiplatelet drug resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nat Rev Cardiol* 6:273–282
95. Toth O, Calatzis A, Penz S et al (2006) Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *ThrombHaemost* 96:781–788
96. Van Werkum JW, Harmsze AM, Elsenberg EH et al (2008) The use of the VerifyNow system to monitor antiplatelet therapy: a review of the current evidence. *Platelets* 19:479–488
97. Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P et al (2008) Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study. *AnesthAnalg* 107:1798–1806
98. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B et al (2006) Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 96:686–693
99. Wallentin L (2009) P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 30:1964–1977
100. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361:1045–1057
101. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL et al (2003) Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 42:234–240
102. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2001–2015
103. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH (2000) Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 342:101–114
104. Childers CP, Maggard-Gibbons M, Ulloa JG, et al. (2020). Perioperative management PM. A comprehensive update on aspirin management during noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2020;131:1111–1123. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005064> A recent and very complete review on the use of aspirin in non-cardiac surgery.
105. Devereaux PJ, Mrkobra M, Sessler DI, et al. (2016). Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;370:1494–503. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a1401105>.

106. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. (2017). ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;130:e278–333. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000106>.
107. Gerstein NS, Albrechtsen CL, Mercado N, Cigarroa JE, Schulman PM. (2020). A comprehensive update on aspirin management during noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2020;131:1111–23. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005064> A recent and very complete review on the use of aspirin in non-cardiac surgery.
108. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. (2016). ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2016;134:e123–55. *Circulation*. 2016;134:e123–55. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000404>.
109. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. (2015) ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2015;134:e123–55. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000336>.
110. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, et al. (2015). Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*. 2015;35:1510–4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu158>.