



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

**ΜΕΛΤΕΜ Σ. ΠΕΡΕΝΤΕ ΜΕΜΕΤ**

Ειδικευόμενης Αναισθησιολογίας

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

Λάρισα, 2023

### **Επιβλέπουσα:**

Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Χειρουργικού Τομέα Τμήματος Ιατρικής Σχολής Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθύντρια Αναισθησιολογικής Κλινικής Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας

### **Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Χειρουργικού Τομέα Τμήματος Ιατρικής Σχολής Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθύντρια Αναισθησιολογικής Κλινικής Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας
2. Νταλούκα Π. Μαρία, MD, MSc, PhD, Επιμελήτρια Β' Αναισθησιολογίας, Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας
3. Μπαρέκα Μεταξία, MD, PhD, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας

### **Αναπληρωματικό Μέλος:**

Ματσάγκας Μιλτιάδης, MD, PhD, FEBVS, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας & Π.Π.Γ.Ν. Λάρισας, Διευθυντής Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Θρόμβωση & Αντιθρομβωτική Αγωγή»

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

“Perioperative management of patients treated with antiplatelet therapy due to coronary stents, undergoing non-cardiac surgery”

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Στο χειρουργικό πληθυσμό αυξάνονται ολοένα και περισσότερο οι ασθενείς που φέρουν stent στεφανιαίων και η διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής τους αποτελεί θέμα συζήτησης και μελέτης με στόχο την αποφυγή περιεγχειρητικών αιμορραγικών και ισχαιμικών επιπλοκών.

**Μέθοδος:** Η μεθοδολογία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης περιλάμβανε την αναζήτηση προοπτικών και αναδρομικών μελετών καθώς επίσης και μεμονωμένων περιστατικών. Πηγή αναζήτησης αποτέλεσε η μηχανή αναζήτησης “PUBMED”

**Αποτελέσματα:** Η αναζήτηση βιβλιογραφικών αναφορών ανέδειξε είκοσι πέντε αναδρομικές μελέτες, 8 προοπτικές μελέτες και δεκατέσσερις αναφορές σε ενδιαφέροντα περιστατικά σχετικά με τη διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με stent στεφανιαίων.

**Συμπεράσματα:** Συμπερασματικά, συστήνεται η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ προτείνεται η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή να διαχειρίζεται εξατομικευμένα και από πολλές ειδικότητες.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Περιεγχειρητική διαχείριση – Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή – Ενδοπροθέσεις στεφανιαίων

## **Abstract**

**Introduction:** It is not uncommon for surgical patients to have coronary stents. Perioperative management of these patients and their antiplatelet therapy is a popular topic in the science community with the aim of finding the optimal balance to avoid bleeding and ischemic adverse effects. The aim of this literature review is to concentrate original research reports as well as case reports regarding this subject.

**Methods:** “PUBMED” was the search engine used for the literature review without time restriction. Articles were included if patients were post PCI with stent placement and underwent elective NCS.

**Results:** Search found twenty-five retrospective studies, 8 prospective studies and fourteen case reports.

**Conclusions:** In conclusion, single antiplatelet therapy can be continued in most operations. Regarding double antiplatelet therapy, it should be managed by a team of different specialties, and it should be fitted based on each patient.

**Key words:** Perioperative management, antiplatelet therapy, coronary stents

# Πίνακας Περιεχομένων

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή..... | σελ 1-2 |
|--------------------------|---------|

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 1.1 Περιγραφή νόσου ..... | σελ 1 |
|---------------------------|-------|

|                                                               |         |
|---------------------------------------------------------------|---------|
| 1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα..... | σελ 1-2 |
|---------------------------------------------------------------|---------|

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία ..... | σελ 2-4 |
|------------------------------|---------|

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| 2.1 Στόχος μελέτης ..... | σελ 2 |
|--------------------------|-------|

|                                            |       |
|--------------------------------------------|-------|
| 2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ..... | σελ 2 |
|--------------------------------------------|-------|

|                                                                  |         |
|------------------------------------------------------------------|---------|
| 2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης ..... | σελ 3-4 |
|------------------------------------------------------------------|---------|

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| 2.4 Εξαγωγή δεδομένων ..... | σελ 4-5 |
|-----------------------------|---------|

|                   |       |
|-------------------|-------|
| 2.5 Ορισμοί ..... | σελ 4 |
|-------------------|-------|

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα ..... | σελ 6-33 |
|-------------------------------|----------|

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| 3.1 Αναδρομικές Μελέτες..... | σελ 6-17 |
|------------------------------|----------|

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| 3.2 Προοπτικές μελέτες ..... | σελ 17-21 |
|------------------------------|-----------|

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| 3.3 Ενδιαφέροντα περιστατικά ..... | σελ 21-33 |
|------------------------------------|-----------|

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Κεφάλαιο 4 Συζήτηση ..... | σελ 34-43 |
|---------------------------|-----------|

|                                                            |           |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| Περιεγχειρητική διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ..... | σελ 34-35 |
|------------------------------------------------------------|-----------|

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| Σχετικά με τα stent..... | σελ 36-37 |
|--------------------------|-----------|

|                                         |           |
|-----------------------------------------|-----------|
| Ισχαμικός – Αιμορραγικός Κίνδυνος ..... | σελ 37-39 |
|-----------------------------------------|-----------|

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| Φαρμακευτική Αγωγή ..... | σελ 39-40 |
|--------------------------|-----------|

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| Κέντρα Χειρουργικής Μίας Ημέρας ..... | σελ 41 |
|---------------------------------------|--------|

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| Αναισθησία & Διαχείριση Αντιαιμοπεταλιακής Αγωγής..... | σελ 41-42 |
|--------------------------------------------------------|-----------|

|                                         |           |
|-----------------------------------------|-----------|
| Ερωτηματολογία μεταξύ ειδικοτήτων ..... | σελ 42-43 |
|-----------------------------------------|-----------|

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| Περιορισμοί Μελέτης .....     | σελ 43    |
| Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα ..... | σελ 43    |
| Σύνοψη Διατριβής.....         | σελ 44-45 |
| Βιβλιογραφία .....            | σελ 46-58 |

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο 1**

#### **1.1 Περιγραφή νόσου**

Περίπου 1 εκατομμύριο άνθρωποι υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και 60 εκατομμύρια χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιούνται κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής<sup>1,2</sup>. Από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων (PCI), 3,5% <sup>3</sup> θα χρειαστεί μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο μέσα στους επόμενους έξι μήνες, 5-10% 12 μήνες και 20% στους 24 μήνες <sup>4</sup>.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ACC/AHA του 2016 σχετικά με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων με τοποθέτηση stent, η ασπιρίνη λαμβάνεται εφόρου ζωής και για τους πρώτους δώδεκα μήνες λαμβάνεται αναστολέας P2Y12 (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη). Σε ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν, εάν η ενδοπρόθεση είναι μεταλλική (BMS) τότε το χειρουργείο μπορεί να πραγματοποιηθεί μετά από 30 ημέρες από την τοποθέτησή του. Όσον αφορά τα φαρμακευτικά - επικαλυμμένα stent (DES), το χρονικό διάστημα αυτό πρέπει να είναι τουλάχιστον έξι μήνες <sup>5</sup>.

Καθημερινά, αναισθησιολόγοι, χειρουργοί και καρδιολόγοι λαμβάνουν αποφάσεις σχετικά με τη διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι ασθενείς με πρόσφατη τοποθέτηση stent αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα καθώς πρέπει να ισοσταθμιστεί ο αιμορραγικός κίνδυνος από τη λήψη των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος από την διακοπή αυτών.

#### **1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το ίδιο ερώτημα**

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα μελετών που διαπραγματεύονται την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω στεφανιαίων ενδοπρόθεσεων που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Το ερώτημα αυτό απασχολεί πολλές ειδικότητες μιας και υπάρχουν μελέτες από αναισθησιολόγους, καρδιολόγους, χειρουργούς και αιματολόγους, οι οποίες ερευνούν την καλύτερη διαχείριση

αγωγής στους συγκεκριμένους ασθενείς. Οι αιματολόγοι συχνά εκτιμούν ασθενείς οι οποίοι είναι υπό χρόνια αντιθρομβωτική αγωγή και πρόκειται να χειρουργηθούν <sup>6</sup>. Η ευθύνη των κλινικών ιατρών έγκειται στην εύρεση της ισορροπίας μεταξύ του κινδύνου για θρομβοεμβολικές και καρδιαγγειακές επιπλοκές και των αιμορραγικών επεισοδίων λόγω της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Ωστόσο, τονίζεται η ανάγκη για τον σχεδιασμό τυχαιοποιημένων μελετών ώστε να αποσαφηνιστεί καλύτερα η διαχείριση της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών <sup>7</sup>. Από τις υπάρχουσες μελέτες στην διεθνή βιβλιογραφία προκύπτουν ετερογενή αποτελέσματα σχετικά με τη διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με stent που πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και τονίζεται η ανάγκη για την υλοποίηση κλινικών μελετών με ιδιαίτερα μεγάλο δείγμα ή μια μελέτη παρατήρησης ορθά σχεδιασμένη, ώστε να τεθούν έγκυρες οδηγίες για την κλινική πρακτική <sup>8</sup>.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο 2 - Μεθοδολογία**

#### **2.1 Στόχος Ανασκόπησης**

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αποτελεί μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία στα πλαίσια του ΠΜΣ “Θρόμβωση και Αντιπηκτική Αγωγή” και στόχος της είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω ενδοπρόθεσης στα στεφανιαία αγγεία οι οποίοι υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

#### **2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού**

Στα κριτήρια ένταξης συμπεριλαμβάνονται οι αναδρομικές και προοπτικές μελέτες κοόρτης και οι δημοσιευμένες αναφορές περιστατικών. Οι μελέτες που αναζητήθηκαν αφορούν ασθενείς ενήλικες και η γλώσσα στην οποία είναι δημοσιευμένες είναι η αγγλική.

Μελέτες οι οποίες δεν έχουν δημοσιευτεί παρά μόνο η περίληψή τους, μελέτες οι οποίες δεν είναι στην αγγλική γλώσσα, δεν αναφέρονται σε ενήλικο πληθυσμό αποκλείστηκαν. Στα κριτήρια αποκλεισμού ανήκουν ακόμα έρευνες οι οποίες δημοσιεύτηκαν ως μέρος συγγραμμάτων, μελέτες οι οποίες δεν ήταν εφικτό να ανευρεθούν και ήδη υπάρχουσες βιβλιογραφικές και συστηματικές ανασκοπήσεις.

### 2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Πηγή αναζήτησης για την παρούσα μελέτη είναι η μηχανή αναζήτησης “PubMed” η οποία παρέχει πρόσβαση στη βάση δεδομένων “MEDLINE”. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι [“perioperative management” AND “antiplatelet agents” AND “coronary stents”].

Η αναζήτηση με τις παραπάνω λέξεις-κλειδιά ανέσυρε συνολικά 218 αποτελέσματα εκ των οποίων τα 190 είναι δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα. 43 δημοσιεύσεις αποκλείστηκαν λόγω θεματολογίας ενώ 16 αναφορές αποκλείστηκαν λόγω αδυναμίας εύρεσης της πλήρους δημοσίευσης.

Από το σύνολο των δημοσιεύσεων είκοσι πέντε είναι αναδρομικές μελέτες κοόρτης, 8 είναι προοπτικές μελέτες κοόρτης και δεκατέσσερις είναι αναφορές σε ενδιαφέροντα περιστατικά σχετικά με τη διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με stent στεφανιαίων.

Κατόπιν αναζήτησης και εύρεσης των δημοσιεύσεων, αυτές εντάχθηκαν στη μελέτη σύμφωνα με τα κριτήρια PICO (επισυνάπτεται πίνακας PICO):

1) Patients (Ασθενείς): Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είναι ενήλικες ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω stent στεφανιαίων οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Μελέτες οι οποίες περιλάμβαναν καρδιοχειρουργικές και μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, δεν αποκλείστηκαν εφόσον υπήρχαν μεμονωμένα αποτελέσματα για τις μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

2) Interventions (Παρεμβάσεις): Οι παρεμβάσεις που μελετήθηκαν είναι κάθε είδους περιεγχειρητικής διαχείρισης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής όπως διακοπή ή συνέχιση λήψης μονής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή θεραπεία γεφύρωσης.

3) Comparisons (Συγκρίσεις): Στις μελέτες συγκρίθηκαν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μεταξύ τους ή με θεραπεία γεφύρωσης. Επίσης συγκρίθηκαν χρονικά διαστήματα από τη διαδερμική αγγειοπλαστική αλλά και τα διάφορα είδη χειρουργείων μεταξύ τους.

4) Outcomes (Αποτελέσματα): Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν αιμορραγικές επιπλοκές καθώς και μείζονα καρδιακά συμβάντα (MACE) όπως θρόμβωση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων ή οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.

### Πίνακας PICO

|          |                                                                                                                  |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P</b> | Ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω stent στεφανιαίων που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις |
| <b>I</b> | Περιεγχειρητική διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (διακοπή, συνέχιση, θεραπεία γεφύρωσης)                     |
| <b>C</b> | Σύγκριση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, χρονικών διαστημάτων, χειρουργείων                                         |
| <b>O</b> | Αιμορραγικές επιπλοκές και μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE)                                                 |

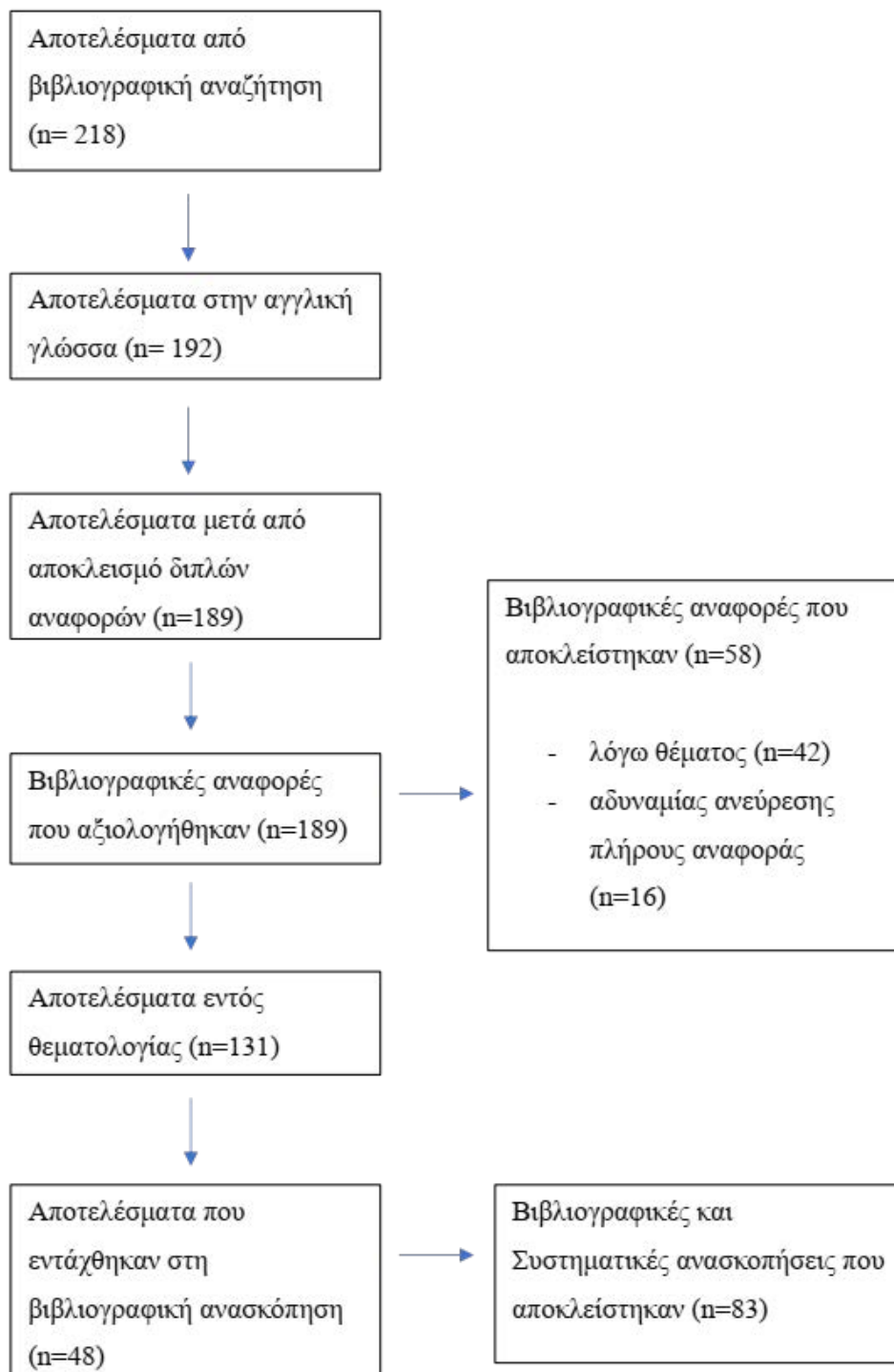
### 2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Παρακάτω επισυνάπτεται το διάγραμμα PRISMA με σύμφωνα με το οποίο έγινε ο αποκλεισμός αναφορών και η κατάληξη στον τελικό αριθμό των 48 βιβλιογραφικών αναφορών. (Πίνακας 1)

### 2.5 Ορισμοί

**DAPT** (Double Antiplatelet Therapy): Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, **APT** (Antiplatelet Therapy): Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, **MACE** (Major Adverse Cardiovascular Event): Μείζον Καρδιαγγειακό συμβάν, **DES** (Drug eluting stent): Φαρμακευτικά επικαλυπτόμενη ενδοπρόθεση στεφανιαίων, **BMS** (Bare metal stent): Μεταλλική ενδοπρόθεση, **ST** (Stent Thrombosis): Θρόμβωση ενδοπρόθεσης, **PCI** (Percutaneous Coronary Intervention): Διαδερμική Αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών

Πίνακας 1:



## **Κεφάλαιο 3 - Αποτελέσματα**

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση εντοπίστηκαν 34 μελέτες σχετικά με τη περιεγχειρητική διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με stent στεφανιαίων, εκ των οποίων οι είκοσι έξι είναι αναδρομικές μελέτες παρατήρησης και οι υπόλοιπες 8 είναι προοπτικές.

### **3.1 Αναδρομικές Μελέτες**

Η μελέτη των Cao και των συνεργατών του πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη η οποία έχει ως στόχο την **περιγραφή διαχείρισης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής** σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο μέσα σε ένα έτος από την τοποθέτηση ενδοαυλικής πρόθεσης στεφανιαίων και την συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών και ισχαιμικών επιπλοκών

Το διάστημα 2011-2018 επτακόσιοι σαράντα επτά ασθενείς υποβλήθηκαν σε 1.092 επεμβάσεις, η πλειονότητα των οποίων ήταν αγγειοχειρουργικής φύσης (33.4%). 88.5% των χειρουργείων ήταν εκλεκτικά ενώ το υπόλοιπο 11.5% ήταν επείγοντα. Τριάντα δύο χειρουργεία αποκλείστηκαν καθώς απείχαν μόλις 14 ημέρες από την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης.

Σε 487 χειρουργεία (44.6%) υπήρξε κάποιου είδους διακοπή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Συγκεκριμένα, σε 418 χειρουργεία διακόπηκε η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, είτε μόνο της κλοπιδογρέλης (47.4%), είτε μόνο της ασπιρίνης (7.9%), είτε και των δυο (44.7%). Γεφύρωση με ενδοφλέβιο αντιαιμοπεταλιακό έγινε μόνο σε δύο ασθενείς. Η οποιαδήποτε διακοπή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής γινόταν ανάλογα με τη βαρύτητα του χειρουργείου και το διάστημα που είχε παρέλθει από την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης στεφανιαίων

Η συχνότητα εμφάνισης μείζονος καρδιαγγειακού συμβάντος ήταν 3.6% ενώ η συχνότητα αιμορραγίας 11.5%. Τόσο οι ισχαιμικές όσο και οι αιμορραγικές επιπλοκές συσχετιστήκαν με την επείγουσα φύση και την βαρύτητα των χειρουργείων. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών ήταν ανεξάρτητα από το χρονικό διάστημα μεταξύ του χειρουργείου και της τοποθέτησης stent στεφανιαίων. Ανεξάρτητα με τη διακοπή ή όχι της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η εμφάνιση ισχαιμικής (3.8% vs. 3.5%) ή αιμορραγικής επιπλοκής (13.7% vs. 9.7%) ήταν παρόμοια και στις δυο ομάδες ασθενών

Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή διακόπηκε σε λιγότερο από το 50% των χειρουργείων που έγιναν μέσα σε ένα έτος από την τοποθέτηση ενδοαυλικής πρόθεσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικής ή αιμορραγικής επιπλοκής εξαρτώνται από τη βαρύτητα του χειρουργείου και το χρόνο που έχει παρέλθει από την τοποθέτηση της πρόθεσης, ενώ ο ισχαιμικός κίνδυνος δε φαίνεται να σχετίζεται με την προεγχειρητική διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην συγκεκριμένη μελέτη<sup>9</sup>.

Στην πολυκεντρική αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Rossini και των συνεργατών του έχουν ως στόχο την **διερεύνηση του περιεγχειρητικού κινδύνου ισχαιμίας και αιμορραγίας** σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικό καθώς και μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο μετά την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων.

Το χρονικό διάστημα 2003 έως 2011, τοποθετήθηκαν stent στεφανιαίων σε 9.789 ασθενείς από τους οποίους οι 737 προσήλθαν εκ νέου για χειρουργική επέμβαση. Οι ενενήντα τέσσερις υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και οι υπόλοιποι 643 σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Τα είδη των χειρουργικών επεμβάσεων περιλάμβαναν χειρουργεία ορθοπεδικής, οδοντολογίας/στοματολογίας, γενικής χειρουργικής, ουρολογίας και αγγειοχειρουργικής.

Όσον αφορά το χρονικό διάστημα από την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης και της χειρουργική επέμβασης αυτός ήταν  $568 \pm 547$  ημέρες για τους ασθενείς που διέκοψαν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και  $499 \pm 501$  ημέρες για αυτούς που την συνέχισαν. Από το σύνολο των ασθενών που χειρουργήθηκαν (καρδιοχειρουργικό ή μη χειρουργείο), το 55.7% διέκοψαν όλη ή μέρος της αντιαιμοπεταλιακής τους αγωγής ενώ το υπόλοιπο 44,3% την συνέχισε.

Από τα αποτελέσματα των συγγραφέων φαίνεται ότι όσον αφορά τον ισχαιμικό κίνδυνο, στις 30 ημέρες μετεγχειρητικά, ο κίνδυνος για καρδιαγγειακό συμβάν (MACE) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (7.5 % vs 0.3 %,  $p < 0.001$ ). Το ίδιο ισχύει για τον καρδιακό θάνατο καθώς και για το OEM. Σχετικά με τον αιμορραγικό κίνδυνο, οι μελετητές συμπεραίνουν ότι παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που διέκοψαν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αυτό δεν σχετίζεται με την αντιθρομβωτική αγωγή αυτή καθ' αυτή αλλά με το γεγονός ότι υπήρχε αυξημένος αριθμός αιμορραγικών επιπλοκών και συγκεκριμένα  $\text{BARC} > 3$  (17.5 % vs 11.5 %,  $p = 0.031$ ) και  $\text{BARC} > 4$  (7.3 % vs 1.4 %,  $p < 0.001$ ).

Η μελέτη αυτή καταλήγει ότι η περιεγχειρητική διακοπή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάν στις 30 ημέρες, καθώς επίσης η διακοπή αυτών των φαρμάκων δεν προσφέρει προστασία σε αιμορραγίες  $\text{BARC} \geq 2$ . Η διατήρηση της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης σε μη αιμορραγικά χειρουργεία αποτελεί σοφή μέθοδο προστασίας από καρδιαγγειακά συμβάντα<sup>10</sup>.

Την εκτίμηση **περιεγχειρητικών κινδύνων αλλά και την εφαρμογή των οδηγιών** ως προς τη διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για διουριθρική προστατεκτομή είχε ως στόχο η αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Ong και συνεργατών του.

Ο συνολικός πληθυσμός που μελετήθηκε ήταν 293 ασθενείς εκ των οποίων οι είκοσι-ένα λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω stent στεφανιαίων. Οι οκτώ από τους 21 ασθενείς, διέκοψαν την αγωγή τους προεγχειρητικά και ένας ασθενής είχε θρομβοεμβολικά επεισόδια<sup>11</sup>.

Στην αναδρομική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης των Kim και συνεργατών, στόχος είναι η αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων της ύπαρξης μιας ομοφωνίας μεταξύ ιατρικών ειδικοτήτων όσον αφορά την προεγχειρητική διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με ενδοαγγειακές προθέσεις στεφανιαίων.

Πέρα από την **μελέτη της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής ή αιμορραγικής επιπλοκής**, μελετήθηκε επίσης **η εφαρμογή των οδηγιών σχετικά με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή από τους ασθενείς**.

Από τους 3582 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο, οι 479 ασθενείς (13%), δεν ακολούθησαν τις οδηγίες διαχείρισης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και συγκεκριμένα, η μη συμμόρφωση των ασθενών ήταν συχνότερη όταν επρόκειτο για διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων.

Οι ασθενείς οι οποίοι ακολούθησαν τις οδηγίες διαχείρισης της αγωγής τους εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό επιπλοκών σε σχέση με αυτούς που δεν τις ακολούθησαν ή δεν είχαν λάβει κάποια οδηγία (2.9% vs 9.2%). Πιο συγκεκριμένα, οι “υπό καθοδήγηση” ασθενείς είχαν λιγότερες επιπλοκές καρδιαγγειακής ισχαιμίας (0.8% vs 2.9%), μείζονας αιμορραγίας (1.9% vs 7.7%) και θνησιμότητας (1.2% vs 5.8%) σε σχέση με αυτούς που είτε δεν είχαν κάποια οδηγία είτε δεν την ακολούθησαν σωστά.

Από την μελέτη αυτή προκύπτει ότι η ομόφωνη διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μεταξύ ειδικοτήτων και η εφαρμογή των οδηγιών από τους ασθενείς, σχετίζεται με λιγότερες ισχαιμικές και αιμορραγικές επιπλοκές<sup>12</sup>.

Η ίδια ομάδα ένα χρόνο νωρίτερα μελέτησαν την **συχνότητα διακοπής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής** σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ενδοαυλική πρόθεση στεφανιαίων, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο και την συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών καρδιαγγειακών ή αιμορραγικών.

Από το σύνολο των 3.582 ασθενών το 49% διέκοψε την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ενώ το υπόλοιπο 51% την συνέχισε περιεγχειρητικά. Αξίζει να αναφερθεί, από τους ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μέσα στο πρώτο εξάμηνο από την τοποθέτηση της

ενδοπρόθεσης, το 75% του πληθυσμού συνέχισε την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 44% όταν το διάστημα από την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης μέχρι το χειρουργείο ήταν δώδεκα μήνες.

Οι ερευνητές καταλήγουν ότι, η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν σχετίζεται με εμφάνιση επιπλοκών αρκεί το διάστημα διακοπής την αντιαιμοπεταλιακής αγωγής να μην ξεπερνά τις οκτώ ημέρες<sup>13</sup>.

Η μελέτη των Mujagik και των συνεργατών του είναι μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης, η οποία στοχεύει στην **εκτίμηση εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών** μετά από αποκατάσταση μηριαίας αρτηρίας μετά από πρόσφατη τοποθέτηση ενδοαυλικής πρόθεσης υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν, χειρουργήθηκαν εντός είκοσι οκτώ ημερών από την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης λόγω αιμορραγίας ή θρόμβωσης. Οκτώ ασθενείς (11,4%) είχαν συνολικά 17 καρδιαγγειακές επιπλοκές εντός 30 ημερών μετεγχειρητικά και 5 θανάτους (7,1%).

Από τους συνολικά 12.960 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, οι εβδομήντα (0,5%) χρειάστηκαν περαιτέρω χειρουργική αποκατάσταση μηριαίας αρτηρίας. Οκτώ ασθενείς (11,4%) είχαν καρδιαγγειακές επιπλοκές και τέσσερις ασθενείς (5,7%) χρειάστηκαν δεύτερο χειρουργείο λόγω αιμορραγίας.

Οι συγγραφείς καταλήγουν, ότι ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορούν να υποβληθούν σε αποκατάσταση μηριαίας αρτηρίας, με αποδεκτό για τη βιβλιογραφία ποσοστό εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών<sup>14</sup>.

Τον ίδιο στόχο μελέτης είχαν και οι Smith και οι συνεργάτες του μέσα από την αναδρομική μελέτη παρατήρησης, την **εκτίμηση δηλαδή της σχέσης μεταξύ εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών επιπλοκών (MACE) ή αιμορραγιών** και των ασθενών με ενδοπρόθεση στεφανιαίων που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο.

Από το συνολικό αριθμό των 282 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργείο, οι δεκαπέντε (5,3%) εμφάνισαν μείζονα καρδιαγγειακή επιπλοκή, μεταξύ αυτών και έντεκα θανάτους.

Η εμφάνιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών φάνηκε να έχει άμεση συσχέτιση με το διάστημα ανάμεσα στην τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης και του χειρουργείου. Συγκεκριμένα το ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών ήταν 17,1% όταν το χειρουργείο απείχε χρονικά 0-90 ημέρες από την PCI, ενώ όταν το διάστημα αυτό αυξανόταν στις 181-365 ημέρες και  $\geq 366$  ημέρες, ήταν 0% και 3,1% αντίστοιχα.

Αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε ποσοστό 5,8%. Η συχνότητα μεταγρίσεων με συμπτωκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια δε φάνηκε να σχετίζεται με την παρουσία ή απουσία

αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Ωστόσο, αν και το δείγμα ήταν περιορισμένο, χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγιών είχαν οι ασθενείς οι οποίοι είχαν διακόψει την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για παραπάνω από επτά ημέρες.

Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η εμφάνιση επιπλοκών MACE σε ασθενείς με 2ης γενιάς ενδοπρόθεσεις είναι παρόμοια με τους ασθενείς 1ης γενιάς. Φαίνεται ότι η συχνότητα των επιπλοκών είναι αυξημένη στις πρώτες 180 ημέρες μετά την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, παρά την συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής <sup>15</sup>.

Οι Schizas και συνεργάτες του, παρομοίως μέσα από την αναδρομική μελέτη παρατήρησής τους, αξιολογήσαν κι αυτοί την **συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών (MACE) και αιμορραγικών επεισοδίων** σε ασθενείς με ιστορικό τοποθέτησης ενδοαυλικής ενδοπρόθεσης στεφανιαίων που υποβάλλονται σε οισοφαγεκτομή λόγω καρκίνου οισοφάγου. Κατά την περίοδο της μελέτης 17% (N:23) των ασθενών που προσήλθαν με σκοπό την οισοφαγεκτομή, είχαν γνωστή στεφανιαία νόσο και έφεραν ενδοπρόθεση στεφανιαίων. Από το σύνολο των είκοσι τριών ασθενών, πληροφορίες σχετικά με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή υπήρχαν για τους 19, από τους οποίους οι δέκα διέκοψαν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για λιγότερο από 7 ημέρες ενώ οι υπόλοιποι εννέα τη διέκοψαν για παραπάνω από μία εβδομάδα. 17/23 ασθενείς ήταν υπό ασπιρίνη ενώ οι 7/23 υπό κλοπιδογρέλη. Μετεγχειρητικά δεν αναφέρεται κάποια επιπλοκή πέρα από έναν ασθενή ο οποίος υπέστη οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και κατέληξε λόγω πνευμονίας. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η διακοπή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πριν από χειρουργείο οισοφαγεκτομής δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών καρδιαγγειακής ισχαιμίας ή αιμορραγίας, τονίζοντας ωστόσο την ανάγκη για περαιτέρω έρευνες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών <sup>16</sup>.

Επίσης, η ομάδα του Baschin, αξιολόγησαν την **εμφάνιση περιεγχειρητικών καρδιαγγειακών επιπλοκών** σε ασθενείς με ιστορικό διαδερμικής αγγειοπλαστικής στεφανιαίων μετά από προεγχειρητική μετάγγιση αιμοπεταλίων με σκοπό την ελαχιστοποίηση αιμορραγικών επιπλοκών.

Στο σύνολο 181 ασθενείς μεταγγίστηκαν με δύο μονάδες αιμοπεταλίων προεγχειρητικά και επανέναρξη της αντιαιμοπεταλιακής τους αγωγής 14-72 ώρες μετεγχειρητικά. Από το σύνολο ασθενών, εξήντα επτά ασθενείς έφεραν ενδαγγειακή πρόθεση στεφανιαίων.

Μετεγχειρητικά δεν υπήρξε καμία θρόμβωση ενδοπρόθεσης, ωστόσο δέκα ασθενείς (5,5%) εμφάνισαν καρδιαγγειακή επιπλοκή όπως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Μετεγχειρητική αιμορραγία είχαν τριάντα ασθενείς εκ των οποίων οι είκοσι δύο ήταν χειρουργικής αιτιολογίας.

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, η προεγχειρητική χορήγηση αιμοπεταλίων δε φαίνεται να σχετίζεται με θρόμβωση ενδοπροθέσεων στεφανιαίων, ωστόσο, μη θρομβωτικές καρδιαγγειακές επιπλοκές καθώς και αιμορραγικές επιπλοκές φαίνεται να μη λείπουν από το συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών <sup>17</sup>.

Αξίζει να αναφερθεί η αναδρομική μελέτη των Bowman και συνεργατών η οποία στοχεύει στην **περιγραφή δοσολογίας, εργαστηριακής παρακολούθησης και έκβασης έντεκα ασθενών οι οποίοι έλαβαν ενδοφλεβίως κανγρελόρη ως θεραπεία γεφύρωσης**. Η δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε ήταν αυτή που εφαρμόστηκε στη μελέτη BRIDGE (0.75 μg/kg/min) για τους δύο από τους έντεκα ασθενείς, ενώ για τους 9 ασθενείς η δόση ήταν 0.5 μg/kg/min για οικονομικούς λόγους καθώς και λόγω πρόσφατης λήψης αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Η εργαστηριακή παρακολούθηση λειτουργικότητας αιμοπεταλίων ήταν με τη μέθοδο VerifyNow με στόχο  $\leq 208$  P2Y12 reaction units. Η ομάδα μελέτης καταλήγει ότι η κανγρελόρη αποτελεί ασφαλές αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο για θεραπεία γεφύρωσης <sup>18</sup>.

Η θωρακοχειρουργική ομάδα του Atay και των συνεργατών του, βασιζόμενοι στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες για τη διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πνευμονεκτομή, πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, η οποία είχε ως σκοπό την **εκτίμηση μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από πνευμονεκτομή σε ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη**.

Από του εξήντα δύο ασθενείς, οι 35 είχαν ιστορικό διαδερμικής αγγειοπλαστικής. ο πληθυσμός των ασθενών κατανεμήθηκε σε τρεις ομάδες ανάλογα με τη διάρκεια διακοπής της κλοπιδογρέλης. Μετεγχειρητικά, καρδιαγγειακές επιπλοκές είχαν συνολικά τέσσερις ασθενείς, εκ των οποίων οι 3 έφεραν ενδαγγειακή πρόθεση στεφανιαίων. Σύν τοις άλλους, οι 3 από τους τέσσερις ασθενείς είχαν διακόψει την αντιαιμοπεταλιακή τους αγωγή για περισσότερο από επτά ημέρες. Σχετικά με τις αιμορραγικές επιπλοκές, δύο ήταν αυτές που είχαν ένδειξη για μετάγγιση πάνω από δύο φιάλες αίματος εκ των οποίων η μια ήταν χειρουργικής αιτιολογίας και η δεύτερη αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού την 28η μετεγχειρητική ημέρα. Συνολικά, η συχνότητα των επιπλοκών για καρδιαγγειακά συμβάντα ήταν 6,5% (4 / 62) και για αιμορραγικά επεισόδια ήταν 16% (10/62).

Οι μελετητές καταλήγουν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τη διακοπή της κλοπιδογρέλης ενώ δεν παρατηρήθηκε οξεία θρόμβωση ενδοπρόθεσης. Η συχνότητα εμφάνισης οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (6,5%) ήταν αυξημένη συγκριτικά με την αναμενόμενη για το συγκεκριμένο είδος χειρουργείου, ωστόσο δικαιολογείται με το προφίλ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη <sup>19</sup>.

Η αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Strosberg και συνεργατών του, στοχεύει στην **αξιολόγηση της περιεγχειρητική αιμορραγία ασθενών υπό κλοπιδογρέλη** που υποβάλλονται σε μείζον χειρουργείο.

Ο συνολικός αριθμός ασθενών ήταν 1.851 οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 2.154 χειρουργικές επεμβάσεις. Από τους ασθενείς οι 75 είχαν ιστορικό διαδερμικής αγγειοπλαστικής PCI. Οι σαράντα - επτά ανήκαν στην ομάδα που διέκοψε τη λήψη κλοπιδογρέλης 5 ημέρες προεγχειρητικά ενώ οι υπόλοιποι 28 συνέχισαν να τη λαμβάνουν. Από τους ασθενείς μετεγχειρητικό οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου οι οποίοι ήταν τέσσερις, ο ένας από αυτούς έφερε ενδοπρόθεση στεφανιαίων.

Οι συγγραφείς συστήνουν την συνέχιση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με προγραμματισμένο χειρουργείο και δεν συνιστούν την μετάγγιση αιμοπεταλίων σε επείγουσες καταστάσεις εκτός κι αν υπάρχει ένδειξη για μαζική μετάγγιση <sup>20</sup>.

**Η εκτίμηση της διαχείρισης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και τα αποτελέσματα μετά από ενδοφλέβια γεφύρωση με επιπιβατίδη** ήταν ο στόχος της μελέτης των Barra και των συνεργατών του. Οι ασθενείς οι οποίοι εντάχθηκαν στην μελέτη ήταν ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικό ή μη χειρουργείο και από το ιστορικό τους είχαν διαδερμική αγγειοπλαστική με ενδοπρόθεση στεφανιαίων. Οι δέκα οκτώ ασθενείς της μελέτης προεγχειρητικά ήταν υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη (83,3%) ή ασπιρίνη και πρασουγρέλη (16,7%). Από τους 18 ασθενείς, οι πέντε υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικό χειρουργείο. Από το σύνολο των ασθενών δεν αναφέρεται καμία καρδιαγγειακή επιπλοκή ή θρόμβωση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης. Αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε δύο συνολικά ασθενείς εκ των οποίων ο ένας υποβλήθηκε σε τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας και είχε μετεγχειρητικά περικαρδιακό αιμάτωμα και ο δεύτερος υποβλήθηκε σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη <sup>21</sup>.

Η ομάδα του Tanaka μέσα από την αναδρομική μελέτη παρατήρησής της, είχε ως στόχο την **εκτίμηση των περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με ιστορικό τοποθέτησης ενδοπρόθεσης στεφανιαίων στους οποίους χορηγήθηκε ηπαρίνη ως θεραπεία γεφύρωσης** πριν από χειρουργείο.

Συνολικά στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 210 ασθενείς. Δεν αναφέρεται καμία επιπλοκή καρδιαγγειακού (MACE) όπως οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή θρόμβωση ενδοπρόθεσης τις πρώτες τριάντα μέρες μετεγχειρητικά. Τέσσερις ασθενείς (1,9%) χρειάστηκαν επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας. Συν τοις άλλοις, δε χρειάστηκε η διακοπή της ηπαρίνης στο διάστημα της γεφύρωσης λόγω θρομβοκυτταροπενίας από ηπαρίνη.

Καταλήγουν, ότι στον ιαπωνικό πληθυσμό, η χρήση της ηπαρίνης σε ασθενείς με γνωστό stent στεφανιαίων θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία γεφύρωσης μετά τη διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων <sup>22</sup>.

Η μελέτη των Ogawa και συνεργατών του πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης η οποία περιλαμβάνει 15 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε **νευροχειρουργική επέμβαση χωρίς τη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής τους αγωγής ή την εφαρμογή θεραπείας γεφύρωσης**.

Από το σύνολο των δεκαπέντε ασθενών που υποβλήθηκαν σε διασφηνοειδική αφαίρεση όγκου ή κύστης Rathke, οι 3 είχαν ενδοπρόθεση στεφανιαίων. Κανένας από τους ασθενείς δε χρειάστηκε μετάγγιση. Επίσης, η διεγχειρητική αιμορραγία, ο χειρουργικός χρόνος και το ποσοστό αφαίρεσης του όγκου δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά από την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου η οποία περιλάμβανε 15 ασθενείς χωρίς όμως περιεγχειρητική λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής <sup>23</sup>.

Ο Salters και η ομάδα του, μέσα από μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, είχε ως στόχο την **εκτίμηση της συχνότητας των επιπλοκών μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις**, σε ασθενείς με ιστορικό τοποθέτησης stent στεφανιαίων. Από το 2004 έως το 2010, 452 ασθενείς με γνωστή διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική παρέμβαση. Οι 118 (11%) από το σύνολο, υποβλήθηκαν σε χειρουργείο εντός ενός έτους από την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης.

Μείζονες καρδιαγγειακές επιπλοκές όπως θρόμβωση του stent αλλά και αιμορραγικές επιπλοκές είχαν συνολικά δεκατρείς ασθενείς. Οι ασθενείς που είχαν αιμορραγικές επιπλοκές, ήταν υπό τουλάχιστον ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο περιεγχειρητικά. Αντίθετα, οι ασθενείς που εμφάνισαν θρόμβωση ενδοπρόθεσης είχαν διακόψει και τα δύο αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Επίσης, από τους τέσσερις ασθενείς που είχαν θρόμβωση του stent οι 3 έφεραν stent DES 1ης γενιάς, υποστηρίζοντας έτσι την προστατευτική ιδιότητα των νεότερων ενδοπροθέσεων DES.

Η μελέτη αυτή καταλήγει ότι η συχνότητα εμφάνισης περιεγχειρητικής αιμορραγίας και θρόμβωσης στεφανιαίων ενδοπροθέσεων δεν είναι συχνή σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, υπήρχε αυξημένη θνησιμότητα, παρατεταμένη νοσηλεία και επαναγγειώσεις μετά τον 1ο χρόνο από την τοποθέτηση των stent <sup>24</sup>.

Η ομάδα των Rahman και συνεργατών του μέσα από την αναδρομική μελέτη παρατήρησης, έχουν ως στόχο την **εκτίμηση και αξιολόγηση περιγχειρητικών επιπλοκών** σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό διαδερμικής αγγειοπλαστικής PCI που επρόκειτο να υποβληθούν σε κρανιοτομία υπό ασπιρίνη. Από το σύνολο των 452 ασθενών που εντάχθηκαν

στη μελέτη, οι 368 δεν λάμβαναν κάποια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, πενήντα πέντε ασθενείς διέκοψαν την ασπιρίνη προ χειρουργείου και 28 ασθενείς συνέχισαν την αντιαιμοπεταλιακή τους αγωγή περιεγχειρητικά.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναμενόμενη απώλεια αίματος μεταξύ των τριών ομάδων, ούτε επίσης όσον αφορά τις καρδιαγγειακές επιπλοκές όπως θρομβοεμβολικά επεισόδια ή έμφραγμα μυοκαρδίου.

Η ερευνητική ομάδα καταλήγει ότι η περιεγχειρητική λήψη ασπιρίνης δε φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών <sup>25</sup>.

Η μελέτη των Omar και των συνεργατών του πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρατήρησης σχετικά με την **καθυστερημένη και πολύ καθυστερημένη θρόμβωση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων**. Συγκεκριμένα πρόκειται για έξι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εκλεκτικό μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο με γνωστό ιστορικό τοποθέτησης stent στεφανιαίων και εμφάνισαν θρόμβωση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων. Όλοι οι ασθενείς είχαν διακόψει την αντιαιμοπεταλιακή τους αγωγή περιεγχειρητικά. Τρεις στους έξι ασθενείς, έκαναν καρδιακή ανακοπή λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής. Το 1/3 των ασθενών κατέληξε κατά την νοσηλεία τους. Οι συγγραφείς τονίζουν την προσοχή που χρήζει η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ακόμα κι αν έχει περάσει το διάστημα των δώδεκα μηνών κατά την οποία οι ασθενείς λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή <sup>26</sup>.

Η μελέτη των Fujisawa και των συνεργατών του είναι μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης με στόχο την **εκτίμηση μετεγχειρητικής έκβασης σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή οι οποίοι υποβάλλονται σε λαπαροσκοπικά χειρουργεία**. Από τους 212 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, 86 ασθενείς είχαν ιστορικό τοποθέτησης μεταλλικής ενδοπρόθεσης και δεκαοχτώ ασθενείς είχαν τοποθετημένη ενδοπρόθεση DES.

Δεν υπήρχαν στη συγκεκριμένη μελέτη ασθενείς με αιμορραγικές επιπλοκές λόγω συνέχισης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Τα ποσοστά θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επιπλοκών ήταν 0.9% και 0.3% αντίστοιχα. Συμπεραίνουν ότι η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου μπορεί να διατηρηθεί όταν επρόκειτο να υποβληθούν σε λαπαροσκοπικά χειρουργεία <sup>27</sup>.

Η μελέτη των Tokushige και των συνεργατών του στοχεύει στην **εκτίμηση πιθανών επιπλοκών μετά από χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με ενδοπρόθεση στεφανιαίων**. Συνολικά 2.398 ασθενείς με stent χειρουργήθηκαν μέσα στην τριετία που διήρκησε η μελέτη. 1.295 ασθενείς έφεραν DES stent ενώ οι υπόλοιποι 1.103 BMS stent. Οι ασθενείς με μεταλλική ενδοπρόθεση υποβλήθηκαν σε χειρουργείο σε συντομότερο χρονικό διάστημα από την

αγγειοπλαστική συγκριτικά με τους ασθενείς με DES stent (4.4% vs 1.9% στις 42 ημέρες και 23% vs 21% στα 3 χρόνια). Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ειδών ενδοπρόθεσης όσον αφορά τις καρδιαγγειακές επιπλοκές (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, θρόμβωση stent) δεν υπήρχε. Αξίζει να αναφερθεί ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση επιπλοκών μεταξύ των ασθενών υπό μονή ή καθόλου αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συγκριτικά με τους ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Καταλήγουν ότι στον πληθυσμό της μελέτης τους η συχνότητα ισχαιμικών και αιμορραγικών επιπλοκών ήταν χαμηλή. Επίσης, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δε φάνηκε να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών <sup>28</sup>.

Η μελέτη των Cerra και οι συνεργάτες μελέτησαν τη **περιεγχειρητική έκβαση** 54 ασθενών οι οποίοι λάμβαναν κλοπιδογρέλη και υποβλήθηκαν σε μείζονα πνευμονεκτομή από το 2005 έως το 2010. Έως τον Ιούλιο του 2010 γινόταν προεγχειρητικά διακοπή της κλοπιδογρέλης πέντε ημέρες προ χειρουργείου και συνέχιση αυτής άμεσα περιεγχειρητικά. Μετά τον Ιούλιο του 2010, σε ασθενείς υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου - ασθενείς δηλαδή που είχαν υποβληθεί σε τοποθέτηση DES στεφανιαίων εντός έτους ή ασθενείς οι οποίοι είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής επιπλοκής λόγω περιεγχειρητικής διακοπής κλοπιδογρέλης - πραγματοποιήθηκε εισαγωγή και νοσηλεία προκειμένου να γίνει γεφύρωση με ενδοφλέβια χορήγηση αναστολέας υποδοχέων GP IIb/IIIa επιπιβατίδης σύμφωνα με αναισθησιολογικό, καρδιολογικό και χειρουργικό πρωτόκολλο. Επτά από τους 54 ασθενείς εισήχθησαν στο νοσοκομείο με στόχο τη γεφύρωση με ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. 2 από αυτούς έχρηζαν μετάγγισης όπου ο ένας από τους δυο ήταν λόγω πτώσης αιμοσφαιρίνης εξαιτίας των συμφυσιολύσεων κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Ο δεύτερος ασθενής μεταγγίστηκε με αιμοπετάλια λόγω δυσλειτουργίας αιμοπεταλίων παρά την έγκαιρη διακοπή κλοπιδογρέλης και γεφύρωσης με επιπιβατίδη. Στη παρούσα μελέτη δεν αναφέρεται θάνατος, επανεγχείρηση, έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Από τους ασθενείς στους οποίους δεν έγινε γεφύρωση με επιπιβατίδη, σε έναν υπήρξε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και σε δεύτερο ασθενή προκλήθηκε θρόμβωση του DES την ημέρα του χειρουργείου, λίγες ώρες αργότερα <sup>29</sup>.

Η αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Brancati και συνεργατών, η οποία διεξάχθηκε εντός μίας τριετίας έως το 2008, είχε ως στόχο την **αξιολόγηση μετεγχειρητικών επιπλοκών (αιμορραγικών ή καρδιαγγειακών) σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργείο μετά από τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων**. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών ήταν 101 ( 70 BMS - 31 DES ). Η μελέτη καταλήγει ότι, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στις μετεγχειρητικές επιπλοκές σε ασθενείς με stent στεφανιαίων οι οποίοι υποβάλλονται σε μη

καρδιοχειρουργικό χειρουργείο. Συγκεκριμένα, 12 ασθενείς (11%) χρειάστηκε να μεταγγιστούν με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπρόσθετα, μείζον καρδιαγγειακή επιπλοκή (MACE) είχαν 6 ασθενείς (6%) και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο σύνολα ασθενών<sup>30</sup>.

Οι Cohen και συνεργάτες μέσα από μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης είχαν ως στόχο την **αξιολόγηση ισχαιμικών και αιμορραγικών επιπλοκών** τις πρώτες 30 ημέρες μετεγχειρητικά σε ασθενείς με stent στεφανιαίων που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών ήταν 226 εκ των οποίων οι 193 έφεραν BMS και τριάντα τρεις DES ενώ τα χειρουργεία που συμπεριέλαβε η μελέτη ήταν γενικής χειρουργικής, ουρολογικά, ορθοπεδικά, αγγειοχειρουργικά, θωρακοχειρουργικά. Από το σύνολο των ασθενών, 32 ασθενείς (14%) είχαν ισχαιμική (MACE) ή αιμορραγική επιπλοκή. 22 ασθενείς εμφάνισαν μετεγχειρητικά οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, πέντε ασθενείς (2%) είχαν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου κι ένας κατέληξε. Από τη μελέτη φαίνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών όσον αφορά το είδος της ενδοπρόθεσης. Ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι στους ασθενείς με DES οι οποίοι δεν διακόπηκε η διπλή αντιαιμοπεταλιακή ή μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη δεν υπήρχε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Τέλος όλα τα αιμορραγικά επεισόδια συνέβησαν σε ασθενείς με BMS. Οι συγγραφείς της μελέτης καταλήγουν ότι η συχνότητα των επιπλοκών δε διέφερε ανάλογα με το είδος της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης και την περιεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ακόμα αναφέρουν ότι η σοβαρή αιμορραγία αποτελεί μία σπάνια επιπλοκή και δεν είναι απειλητική για τη ζωή παρά τη λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων<sup>31</sup>.

Η ομάδα του Assali είχαν ως στόχο την **εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου** σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο έξι μήνες μετά την τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης DES. Εβδομήντα οκτώ ασθενείς εντάχθηκαν στην μελέτη οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοχειρουργικές, ουρολογικές και επεμβάσεις γενικής χειρουργικής. Δύο από τους τέσσερις θανάτους που καταγράφηκαν οφείλονταν σε αιμορραγικές επιπλοκές, ενώ οι υπόλοιποι δεν είχαν κάποιο καρδιαγγειακό αίτιο. Μείζονες καρδιαγγειακές επιπλοκές (OEM, καρδιακός θάνατος) καταγράφηκαν σε έξι ασθενείς. Οι δύο ασθενείς που εμφάνισαν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ήταν υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Επίσης, δύο ασθενείς εμφάνισαν θρόμβωση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης. Όσον αφορά τη λήψη κάποιου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου, καρδιαγγειακές επιπλοκές (MACE) εμφάνισαν 2 στους 10 από την ομάδα χωρίς κάποια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, 2 στους 51 υπό μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και 2 από τους 17 υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Περιεγχειρητική αιμορραγία

εμφάνισαν συνολικά το 16.7% εκ των οποίων το 54% λάμβανε ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο και 23% ήταν υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι περιεγχειρητικές καρδιαγγειακές επιπλοκές όπως θρόμβωση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης μπορούν να συμβούν ακόμα και μετά από 6 μήνες και υπό αντιαιμοπεταλιακή προφύλαξη. Απαιτείται συνεργασία πολλών ειδικοτήτων προκειμένου να προσεγγιστούν με ασφάλεια ασθενείς με τον συγκεκριμένο υψηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο<sup>32</sup>.

Τον καθορισμό χρονικού διαστήματος μετά από PCI stent για μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο είχε ως στόχο η μελέτη των Sharma και των συνεργατών του. Είκοσι επτά ασθενείς υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο μέσα σε τρεις εβδομάδες από την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων. Επτά ασθενείς διέκοψαν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με θειοπυριδίνη, μεταξύ των οποίων υπήρξαν έξι θάνατοι λόγω θρόμβωσης ενδοπρόθεσης. Αντίθετα, από την ομάδα των ασθενών που συνέχισαν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατά την περιεγχειρητική περίοδο, υπήρξε ένας θάνατος. Οι συγγραφείς συστήνουν την αναβολή εκλεκτικού μείζονος μη καρδιοχειρουργικού χειρουργείου για τις πρώτες τρεις εβδομάδες μετά την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων έτσι ώστε να επιτευχθεί η επανενδοθηλιοποίηση και η αποφυγή θρόμβωσης ενδοπρόθεσης και συνεπώς θανάτου<sup>33</sup>.

Η αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Conroy και της ομάδας του, εκτιμά την συχνότητα εμφάνισης περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με φαρμακοεπικαλυπτόμενες ενδοπροθέσεις στεφανιαίων. Διαπίστωσαν ότι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών είναι η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ενώ επίσης σημαντικό ρόλο έχουν η νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, χαμηλό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και πολύπλοκες βλάβες στεφανιαίων. Από το συνολικό αριθμό ασθενών που διέκοψε την κλοπιδογρέλη περιεγχειρητικά, το 21,4% εμφάνισε έμφραγμα μυοκαρδίου. Συμπεραίνουν, ότι η διακοπή της κλοπιδογρέλης περιεγχειρητικά εκθέτει τους ασθενείς σε σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου, ο οποίος κίνδυνος μπορεί να μειωθεί με τη χρήση ενοξαπαρίνης, αναστολέα υποδοχέα γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa ή ηπαρίνης, τονίζοντας ωστόσο τον μειωμένο αριθμό μελετών πάνω στο θέμα.<sup>34</sup>

### **3.2 Προοπτικές Μελέτες**

Στην προοπτική μελέτη παρατήρησης των Howell και συνεργατών του, οι μελετητές στοχεύουν την **εκτίμηση εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών επιπλοκών (MACE) και αιμορραγικών συμβάντων** σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργείο εντός τεσσάρων

ετών από την τοποθέτηση ενδαγγειακής πρόθεσης στεφανιαίων. Η συγκεκριμένη μελέτη γνωστή και ως OBTAIN (Occurrence of Bleeding and Thrombosis during Antiplatelet Therapy In Non-Cardiac Surgery) περιλαμβάνει ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτικά ή επείγοντα χειρουργεία (χειρουργεία τα οποία πρέπει να πραγματοποιηθούν εντός επτά ημερών)

Από τους 847 ασθενείς, οι 96 ασθενείς δε λάμβαναν καμία αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, οι 526 ήταν υπό μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και οι 225 ασθενείς λάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Μετεγχειρητικά, τριάντα δύο ασθενείς εμφάνισαν καρδιαγγειακές επιπλοκές και 22 ασθενείς αιμορραγικά επεισόδια.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών μεταξύ των ασθενών χωρίς αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και αυτών υπό μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Αιμορραγικά επεισόδια ήταν συχνότερα στους ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η μελέτη OBTAIN έδειξε ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν αποδεικνύουν την προστατευτική ιδιότητα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι των περιεγχειρητικών καρδιαγγειακών επιπλοκών (MACE) σε ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν με ιστορικό διαδερμικής αγγειοπλαστικής στεφανιαίων αγγείων (PCI) <sup>35</sup>.

Η ερευνητική ομάδα του Rossini προσπάθησε να εκτιμήσει την **πρακτικότητα εφαρμογής των οδηγιών για την περιεγχειρητική διαχείριση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων** λόγω προϋπάρχουσας ενδοπρόθεσης στεφανιαίων. Στόχος των οδηγιών ήταν η περιεγχειρητική χορήγηση ασπιρίνης για τα περισσότερα είδη χειρουργείων ενώ η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δε θα διακοπτόταν για τις χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις.

Από το σύνολο των 1.082 ασθενών οι 202 υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικό χειρουργείο ενώ οι υπόλοιποι σε μη καρδιοχειρουργικό. 84.9% των ασθενών ήταν υπό ασπιρίνη προεγχειρητικό ενώ αυτή διατηρήθηκε στο 31.4% των ασθενών. Ακόμα, 48.3% των ασθενών ήταν υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η οποία συνεχίστηκε περιεγχειρητικά στο 6.9% των ασθενών. Επίσης, η ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή γεφύρωσης, εφαρμόστηκε στο 8.2%.

Σχετικά με τις επιπλοκές, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι καρδιαγγειακές επιπλοκές (MACE) και οι θρομβώσεις ενδοπροθέσεων ανεξάρτητου είδους χειρουργείου (καρδιοχειρουργικό ή μη) ήταν σε ποσοστό 3.5% και 0.2% αντίστοιχα. Ασθενείς που υποβάλλονταν σε χειρουργική επέμβαση εντός εξαμήνου από την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης είχαν το υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους.

Τέλος, καταλήγουν ότι οι διεθνείς οδηγίες για τη διαχείριση της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών μπορούν να εφαρμοστούν σε μια πληθώρα χειρουργείων και μάλιστα με μικρό ποσοστό καρδιαγγειακών επιπλοκών και θρόμβωσης ενδοπρόθεσης <sup>36</sup>.

Ο Wazowicz και οι συνεργάτες του μέσα από την προοπτική μελέτη παρατήρησης έχουν ως στόχο την **εκτίμηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων με τη μέθοδο “Platelet Mapping Assay” και την συσχέτισή του με μετεγχειρητικές καρδιαγγειακές επιπλοκές.**

Συνολικά 201 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργείο μετά από τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων. 138 ασθενείς (69%) συνέχισαν τη λήψη της ασπιρίνης έως τρεις ημέρες προεγχειρητικά ενώ οι εξήντα έξι έλαβαν ασπιρίνη την ημέρα του χειρουργείου. Από τους είκοσι ασθενείς που δεν έλαβαν καμία αντιαιμοπεταλιακή αγωγή επτά ημέρες πριν από το χειρουργείο οι τρεις (15%) είχαν καρδιαγγειακή επιπλοκή ενώ ο συνολικός αριθμός ασθενών που εμφάνισαν καρδιαγγειακή επιπλοκή ήταν σαράντα. Η μέθοδος PMA για την αξιολόγηση λειτουργικότητας αιμοπεταλίων έδειξε την αναμενόμενη φθίνουσα αναστολή αιμοπεταλίων ανάλογη με το διάστημα διακοπής της συγκεκριμένης αγωγής.

Η μελέτη δεν κατάφερε να δείξει κάποια συσχέτιση μεταξύ της αναστολής των αιμοπεταλίων και την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Επίσης, παρά την συνέχιση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή την άμεση επανέναρξη της μετά από την ολιγοήμερη διακοπή της, η πιθανότητα εμφάνισης οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου είναι αρκετά πιθανή <sup>37</sup>.

Η μελέτη των Cattano και των συνεργατών του στοχεύει στην **περιεγχειρητική εκτίμηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε καρδιαγγειακούς ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.** Η πιλοτική μελέτη παρατήρησης περιλάμβανε την εκτίμηση της προεγχειρητικής λειτουργικότητας αιμοπεταλίων ανάλογα και με το διάστημα διακοπής της αγωγής και τις αλλαγές μετεγχειρητικά.

Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και τη διέκοψαν πρόσφατα είχαν αυξημένη αναστολή λειτουργίας αιμοπεταλίων. Τα χαμηλά επίπεδα λειτουργικότητας αιμοπεταλίων προεγχειρητικά, καθιστούν την μελέτη λειτουργικότητας αιμοπεταλίων μια λογική μέθοδο αξιολόγησης αποτελεσματικότητας της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης <sup>38</sup>.

Η ομάδα του Alcock είχε ως στο στόχο την **εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργείο και είναι υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή καθώς και της σχέσης μεταξύ της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και της περιεγχειρητικής έκβασης.**

Από το σύνολο των 2.950 ασθενών το 46% λάμβανε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω ενδοπρόθεσης στεφανιαίων. Το 48% των ασθενών που είχε stent στεφανιαίων, διέκοψε περιεγχειρητικά την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Με βάση το διάστημα από τη διαδερμική

αγγειοπλαστική έως το χειρουργείο, την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή τη διέκοψε το 18% των ασθενών που είχαν κάνει διαδερμική αγγειοπλαστικής εντός έτους, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 54% για ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε stent στεφανιαίων παραπάνω από ένα χρόνο πριν.

Οι μελετητές καταλήγουν ότι 17% των ασθενών που χειρουργούνται λαμβάνουν κάποια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και 50% των ασθενών τη διακόπτουν περιεγχειρητικά <sup>39</sup>.

Η μελέτη RECO πρόκειται για μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη η οποία διεξάχθηκε από τον Απρίλιο του 2007 έως του Απρίλιο του 2009 σε 47 κέντρα της Γαλλίας. Στόχος της μελέτης ήταν η **αξιολόγηση των μειζόνων καρδιακών και εγκεφαλικών επιπλοκών (MACCEs) και μείζονες ή ελάσσονες αιμορραγικές επιπλοκές** και τους αντίστοιχους ανεξάρτητους παράγοντες τους σε ασθενείς με τοποθετημένα stent στεφανιαίων οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, τακτικές ή επείγουσες.

Καταγράφηκαν το είδος του stent (BMS/DES) καθώς και το χρονικό διάστημα από την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης στεφανιαίων έως την ημέρα του χειρουργείου. Το σύνολο των χειρουργικών πράξεων ταξινομήθηκαν σε μικρού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου σύμφωνα με την ταξινόμηση των Lee et al (1999). Τα υψηλού κινδύνου χειρουργεία ήταν τα αγγειακά άνωθεν της βουβωνικής χώρας, θωρακικά και ενδοπεριτοναϊκά.

Όσον αφορά τη διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής περιεγράφηκαν όλα τα στοιχεία σχετικά με τη διακοπή τους πριν το χειρουργείο, τη διάρκεια χρόνου έως την επανέναρξη και τη χρήση στρατηγικών γεφύρωσης.

Συνολικά αναφέρονται 17 περιπτώσεις θρόμβωσης stent στεφανιαίων. Η συχνότητα τους δε διέφερε ανάλογα με το είδος του stent. Αναφέρθηκαν πέντε θάνατοι (29,4%) λόγω θρόμβωσης ενδοπρόθεσης. Περιεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια και το σκορ κατά ASA.

Μείζονες και ελάσσονες αιμορραγικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν σε 108 ασθενείς. Η προεγχειρητική αναιμία, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, επείγον και υψηλού κινδύνου χειρουργείο καθώς και διακοπή αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου για πάνω από πέντε ημέρες αποτελούσαν τους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου.

Στην παρούσα προοπτική μελέτη παρατήρησης, η συχνότητα εμφάνισης MACCEs στην παρούσα μελέτη ήταν 10,9%. Επίσης, σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η διακοπή των αντιαιμοπεταλικών φαρμάκων σχετίζεται με καρδιαγγειακές επιπλοκές μετεγχειρητικά <sup>40</sup>.

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί τη συχνότερη αιτία κακοήθειας και η στεφανιαία νόσος την συχνότερη αιτία θανάτου. Βασιζόμενοι σε αυτό οι Cerfolio και συνεργάτες του σχεδίασαν μια προοπτική μελέτη με στόχο την αξιολόγηση της **περιεγχειρητικής ασφάλειας των**

ασθενών που υποβάλλονται σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις λαμβάνοντας κλοπιδογρέλη. Τα χειρουργεία τα οποία εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν λοβεκτομή, μεσοθωρακοσκόπηση και Ivor Lewis οισοφαγογαστρεκτομή. Είκοσι ένα ασθενείς είχαν ένδειξη κλοπιδογρέλης λόγω stent στεφανιαίων και συγκρίθηκαν με 14 ασθενείς (ομάδα ελέγχου) οι οποίοι αν και έφεραν stent στεφανιαίων δε λάμβαναν κλοπιδογρέλη. Οκτώ από τους 21 ασθενείς υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή υπό κλοπιδογρέλη και δεν είχαν μετεγχειρητικά έμφραγμα μυοκαρδίου. Σε αντίθεση με πέντε ασθενείς από την ομάδα ελέγχου οι οποίοι είχαν OEM εκ των οποίων οι 2 κατέληξαν.

Ένας θάνατος από την ομάδα της κλοπιδογρέλης υποβλήθηκε σε Ivor Lewis οισοφαγογαστρεκτομή και είχε έμφραγμα μυοκαρδίου.

Τα συμπεράσματα των συγγραφέων συνοψίζονται στα εξής τρία σημεία. Αρχικά, οι ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και redo θωρακοτομή έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Οι συγγραφείς κατόπιν αυτής της μελέτης προτείνουν διακοπή της ασπιρίνης. Ακόμα, αν και στην ομάδα της κλοπιδογρέλης το περιεχόμενο της παροχέτευσης ήταν περισσότερο, δεν υπήρχε διαφορά στη συνολική διάρκεια παραμονής της παροχέτευσης. Τέλος, η συνέχιση της κλοπιδογρέλης περιεγχειρητικά φαίνεται να μειώνει την συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου <sup>41</sup>.

Η προοπτική μελέτη παρατήρησης των Godet και των συνεργατών του έχει ως στόχο την **αξιολόγηση της συχνότητας καρδιακών επιπλοκών** σε ασθενείς με τοποθετημένο DES stent στεφανιαίων οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση στο νοσοκομείο Ponthaillu στη Γαλλία. Τα είδη χειρουργείων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν ουρολογικά, αγγειοχειρουργικά, ορθοπεδικά και γενικής χειρουργικής.

Συνολικά μελετήθηκαν 96 ασθενείς από τους οποίους, οι εξήντα οκτώ λάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Η περιεγχειρητική διαχείριση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων γινόταν ξεχωριστά για τον κάθε ασθενή μετά από συζήτηση του αναισθησιολόγου και του χειρουργού με συμβουλευτική ενός καρδιολόγου.

Δεν υπήρξε μετεγχειρητική αιμορραγία σε κανέναν ασθενή. Επίσης, στη μελέτη αυτή δεν αποδείχτηκε να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρδιακών επιπλοκών σε ασθενείς με DES stent στεφανιαίων. Συγκεκριμένα, 12 ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης μετεγχειρητικά από τους οποίους οι δέκα δεν είχαν αλλοιώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα τους. Επιπρόσθετα, από το σύνολο των ασθενών αναφέρεται μία θρόμβωση ενδοπρόθεσης DES και μία θρόμβωση ενδοπρόθεσης BMS, υποστηρίζοντας έτσι την προστατευτική αντιθρομβωτική ιδιότητα των DES stent και συνεπώς την χαμηλή συχνότητα θρόμβωσης stent <sup>42</sup>.

### **3.3 Ενδιαφέροντα Περιστατικά**

Παρακάτω ακολουθούν τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής αναζήτησης και αφορούν ενδιαφέρουσες αναφορές περιστατικών. Η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής παρουσιάζεται μέσα από αναφορές περιστατικών στα πλαίσια γεφύρωσης με ενδοφλέβιο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο ή θρόμβωσης ενδοπρόθεσης.

Αρχικά παρουσιάζονται 4 αναφορές περιστατικών που η θεματολογία τους σχετίζεται με τη χρήση επιφαιτίδης ως θεραπεία γεφύρωσης. Ένα περιστατικό περιεγχειρητικής διαχείρισης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με πρόσφατη αγγειοπλαστική είναι αυτό των Roth. Πρόκειται για μια γυναίκα 61 ετών η οποία υποβλήθηκε σε χειρουργείο σπονδυλικής στήλης λόγω πρόπτουσας κήλης μεταξύ των σπονδύλων Ο4-Ο5 η οποία προκαλούσε μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων. Λόγω πρόσφατης τοποθέτησης ενδοπρόθεσης στεφανιαίων προ τριμήνου η ασθενής ήταν υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Αποφασίστηκε η διακοπή της κλοπιδογρέλης πέντε ημέρες προ χειρουργείου και γεφύρωση με επιφαιτίδη περιεγχειρητικά μέχρι και οκτώ ώρες πριν από το χειρουργείο. 15 ώρες μετά το χειρουργείο και αφού χορηγήθηκε δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης, έγινε επανέναρξη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής της ασθενούς. Η συγκεκριμένη αναφορά περιστατικού αποτελεί ένα παράδειγμα επιτυχούς θεραπείας γεφύρωσης με αναστολέα γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa βραχείας δράσης ως μέσο διατήρησης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής περιεγχειρητικά <sup>43</sup>.

Τη διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενή με πρόσφατη τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων είναι και αυτό των Wessler και της ομάδας του, στο οποίο άνδρας 73 ετών με πρόσφατη τοποθέτηση stent στεφανιαίων προ επταμήνου, εκτιμάται από τη θωρακοχειρουργική ομάδα λόγω πνευμονικού οζιδίου που απεικονίστηκε στην αξονική τομογραφία. Πέντε ημέρες προ χειρουργείου έγινε διακοπή της κλοπιδογρέλης και τρεις ημέρες προεγχειρητικά ξεκίνησε η ενδοφλέβια χορήγηση επιφαιτίδης ως θεραπεία γεφύρωσης. Επτά ώρες προ χειρουργείου διακόπηκε η επιφαιτίδη και ο ασθενής υποβλήθηκε σε βρογχοσκόπηση και μεσοθωρακοσκόπηση. Η επέμβαση ήταν ανεπίπλεκτη και έγινε επανέναρξη της κλοπιδογρέλης την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα μετά από προφόρτιση ωστόσο την 7η ημέρα προσήλθε λόγω θωρακικού άλγους εξαιτίας αιματώματος στο μεσοθωράκιο που επιβεβαιώθηκε με αξονική τομογραφία και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά

44.

Επίσης, οι Rouine-Rapp και οι συνεργάτες παρουσιάζουν περιστατικό με πρόσφατη τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων, κατά το οποίο μία γυναίκα 67 ετών προσέρχεται λόγω πτώσης ακοής από το δεξί αυτί. Από την περαιτέρω κλινική εξέταση προέκυψε οίδημα οπτικής θηλής δεξιά και απεικονιστικά φάνηκε ένα μηνιγγίωμα το οποίο είχε ένδειξη αφαίρεσης. Από το ατομικό αναμνηστικό, πέρα από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αρτηριακή υπέρταση, είχε επίσης πρόσφατη τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων προ τετραμήνου και λάμβανε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η διαχείριση της αγωγής της περιλάμβανε διακοπή της κλοπιδογρέλης και έναρξη ενδοφλέβιας θεραπείας γεφύρωσης με επιπιβατίδη μέχρι και οκτώ ώρες προ χειρουργείου. Περιεγχειρητικά δεν υπήρξαν αιμορραγικές επιπλοκές και η ασθενής έλαβε εξιτήριο την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα <sup>45</sup>.

Τέλος, η δημοσίευση των Killu και των συνεργατών του πρόκειται για έναν ασθενή ο οποίος έπρεπε να υποβληθεί σε ακρωτηριασμό άκρας χείρας λόγω λοίμωξης. Από το ατομικό του αναμνηστικό ήταν γνωστή η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων προ δέκα μηνών και το διάστημα του χειρουργείου ήταν υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Κατά τη νοσηλεία του, διακόπηκε η κλοπιδογρέλη και χορηγήθηκε επιπιβατίδη ενδοφλεβίως ως θεραπεία γεφύρωσης. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι σε επανέλεγχο οκτώ μήνες μετά, ο ασθενής ήταν χωρίς κάποια επιπλοκή <sup>46</sup>.

Οι Singh και οι συνεργάτες του παρουσιάζουν ένα περιστατικό θρόμβωσης ενδοπρόθεσης ενώ λάμβανε θεραπεία γεφύρωσης με επιπιβατίδη. Πρόκειται για μια γυναίκα 77 ετών η οποία εννέα μήνες μετά την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης DES υποβλήθηκε σε νευροχειρουργική επέμβαση για αποσυμπίεση νωτιαίου μυελού. Λόγω της αιμορραγικής φύσης των νευροχειρουργικών επεμβάσεων αποφασίστηκε διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και χορήγηση ενδοφλέβιας θεραπείας γεφύρωσης με επιπιβατίδη. λίγες ώρες πριν από το χειρουργείο και ενώ είχε διακοπεί η επιπιβατίδη για πέντε ώρες η ασθενής εμφάνισε κοιλιακή μαρμαρυγή που εξελίχθηκε σε καρδιογενές σοκ. Μετά από μεταφορά της στην εντατική μονάδα θεραπείας, έλαβε εξιτήριο την 27η ημέρα. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι, οι ασθενείς με ενδοπρόθεση DES χρήζουν ιδιαίτερη προσοχή καθώς παρά τη θεραπεία γεφύρωσης, η θρόμβωση ενδοπρόθεσης είναι πιθανή επιπλοκή<sup>47</sup>.

Ο Bigalke και η ομάδα του περιγράφουν τρία περιστατικά με θρόμβωση στεφανιαίων stent τα οποία αντιμετώπισαν με ενδοφλέβια χορήγηση επιπιβατίδης για ένα εικοσιτετράωρο και στη συνέχεια έναρξη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αφού πρώτα γίνει φόρτιση με ασπιρίνη.

Ο πρώτος ασθενής πρόκειται για έναν άντρα 79 ετών ο οποίος υποβλήθηκε σε ριζική προστατεκτομή και από το ατομικό του αναμνηστικό είχε γνωστή στεφανιαία νόσο με

τοποθετημένα DES και BMS stent. Διεγχειρητικά εμφάνισε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανασπάσεις ST. Έγινε έναρξη ενδοφλέβιας επιφιβατίδης για μια μέρα μετεγχειρητικά και στη συνέχεια επανέναρξη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Ο δεύτερος ασθενής, άντρας 72 ετών υποβλήθηκε επίσης σε ριζική προστατεκτομή. Ωστόσο, ένα μήνα νωρίτερα είχε τοποθετηθεί BMS stent επομένως και σε αυτόν τον ασθενή έγινε διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Ο ασθενής εμφάνισε έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανασπάσεις ST μία ώρα μετεγχειρητικά. Παρομοίως και σε αυτόν τον ασθενή έγινε στάγδην χορήγηση του αναστολέα γλυκοπρωτεΐνης GP IIb/IIIa για μία μέρα πριν την επανέναρξη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Ο τρίτος ασθενής, 75 ετών προσήλθε λόγω προγραμματισμένης αλλαγής μπαταρίας απινιδωτή και revision κοιλιακής απαγωγής. Είχε τοποθετηθεί BMS επτά μήνες νωρίτερα. 3 ώρες μετά την επέμβαση εμφάνισε έμφραγμα μυοκαρδίου με ανασπάσεις ST και αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια χορήγηση επιφιβατίδης και στη συνέχεια επανέναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι σε παρόμοιες περιπτώσεις στις οποίες γίνεται πρόωρη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και δεν εφαρμόζεται έγκαιρα η θεραπεία γεφύρωσης αλλά δεν υπάρχει ούτε δυνατότητα ελέγχου λειτουργικότητας αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα τη θρόμβωση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, τότε η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την χορήγηση επιφιβατίδης για 24 ώρες και έπειτα επανέναρξη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής<sup>48</sup>.

Οι Marcucci και οι συνεργάτες αναφέρονται σε περιστατικό με θρόμβωση ενδοπρόθεσης. Συγκεκριμένα, πρόκειται για παρουσίαση περιστατικού κατά το οποίο ασθενής, 77 ετών υποβλήθηκε σε τμηματεκτομή αριστερού πνεύμονα λόγω κακοήθειας, έξι εβδομάδες μετά την τοποθέτηση μεταλλικής ενδοπρόθεσης στεφανιαίων. Από το ατομικό του αναμνηστικό αναφέρεται η αρτηριακή υπέρταση, υπερτασική καρδιομυοπάθεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με CrCl: 29 ml/min.

Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι μετά την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, ο ασθενής έλαβε κλοπιδογρέλη για τέσσερις εβδομάδες και διέκοψε την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δύο εβδομάδες προ χειρουργείου προκειμένου να αποφευχθεί διεγχειρητικά αιμορραγία και να τοποθετηθεί με ασφάλεια επισκληρίδιος καθετήρας για τη διαχείριση περιεγχειρητικής αναλγησίας.

Την ίδια μέρα μετά το χειρουργείο ο ασθενής διαμαρτυρήθηκε για οπισθοστερνικό άλγος, ακολούθησε στεφανιογραφία η οποία απέδειξε τη θρόμβωση της ενδοπρόθεσης. Ακολούθησε αιμοδυναμικό αστάθεια και κατέληξε την 4η μετεγχειρητική ημέρα.

Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι παρά την επίτευξη απαραίτητου διαστήματος από την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης έως το χειρουργείο, το κίνδυνος θρόμβωσης παραμένει και η χρήση επιπλέον αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας καθώς και μέτρα αιμοδυναμικής προστασίας κρίνονται αναγκαία<sup>49</sup>.

Οι Sharma και οι συνεργάτες του παρουσιάζουν μια αναφορά περιστατικού που περιλαμβάνει καθυστερημένη θρόμβωση ενδοπρόθεσης στεφανιαίων. Συγκεκριμένα πρόκειται για άντρα 71 ετών ο οποίος εμφάνισε διεγχειρητική θρόμβωση stent κατά τη διάρκεια ριζικής προστατεκτομής με γνωστό ιστορικό stent στεφανιαίων προ διετίας. Προηγήθηκε διακοπή της κλοπιδογρέλης και της ασπιρίνης 7 ημέρες πριν από το χειρουργείο. Ο ασθενής, υπέστη καρδιογενής καταπληξία διεγχειρητικά με αιμοδυναμική κατάρρευση. Χορηγήθηκαν στο ασθενή abciximab, στάγδην ηπαρίνη και επανέναρξη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Ο ασθενής κατέληξε την 9η ημέρα μετεγχειρητικά. Οι συγγραφείς τονίζουν την προσοχή που πρέπει να δίνουν τόσο αναισθησιολόγοι όσο και χειρουργοί για την περίπτωση της καθυστερημένης θρόμβωσης stent<sup>50</sup>.

Παρακάτω παρουσιάζονται δύο δημοσιεύσεις περιστατικών στις οποίες η θεραπεία γεφύρωσης που επιλέχτηκε ήταν η κανγρελόρη. Αρχικά οι Calnan και οι συνεργάτες του περιγράφουν τη περιεγχειρητική διαχείριση φαρμακευτικής αγωγής μίας ασθενούς, 67 ετών και BMI:49.1. Το ατομικό της αναμνηστικό περιλαμβάνει νοσογόνο παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου δύο και στεφανιαία νόσο με πρόσφατη τοποθέτηση DES stent στο αγγείο mLAD πριν από 16 μήνες. Η ασθενής υποβλήθηκε σε βρογχοσκόπηση αφού διακόπηκε η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη για πέντε ημέρες. Μετά τη βρογχοσκόπηση η ασθενής εμφάνισε NSTEMI έμφραγμα και υποβλήθηκε σε νέα διαδερμική αγγειοπλαστική και τοποθετήθηκε νέα stent σε mLAD, mRCA, pLAD. Η κλοπιδογρέλη αντικαταστάθηκε από την τικαγρελόρη και προγραμματίστηκε νέα βρογχοσκόπηση 30 ημέρες μετά την τελευταία αγγειοπλαστική. Στη δεύτερη βρογχοσκόπηση έγινε θεραπεία γεφύρωσης με κανγρελόρη και δεν αναφέρονται ισχαιμικές ή αιμορραγικές επιπλοκές.

Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η κανγρελόρη αποτελεί επιλογή γεφύρωσης σε περιπτώσεις όπου ασθενείς που έχουν πρόσφατα τοποθετημένο DES stent χρήζουν χειρουργικής παρέμβασης, δηλαδή σε λιγότερο από έξι μήνες από την αγγειοπλαστική<sup>51</sup>.

Επιπρόσθετα, οι Khan και οι συνεργάτες του μέσω της παρουσίας του περιστατικού τους, καταλήγουν ότι η ελάχιστη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε υψηλού κινδύνου ασθενείς είναι εφικτό.

Αναλυτικότερα, πρόκειται για έναν ασθενή 77 ετών ο οποίος προσήλθε στο νοσοκομείο με επεισόδια αιματοχεσίας υπό τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή η οποία περιλαμβάνει την

ασπιρίνη, την απιξαμπάνη και την τικαγρελόρη λόγω πρόσφατης τοποθέτησης ενδοαυλικής πρόθεσης.

Ο ασθενής είχε χειρουργική ένδειξη και προσήλθε στο νοσοκομείο πέντε ημέρες προς χειρουργείου. Έγινε γεφύρωση με κανγρελόρη στάγδην και καθημερινό έλεγχο δραστηριότητας αιμοπεταλίων. Η χορήγηση ενδοφλέβιου αντιαιμοπεταλιακού διακόπηκε δύο ώρες προ χειρουργείου και πραγματοποιήθηκε λαπαροσκοπική δεξιά ημικολεκτομή χωρίς κάποια επιπλοκή και χωρίς αιμορραγία. Η ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνεχίστηκε μετά το χειρουργείο για δώδεκα ώρες και αντικαταστάθηκε από το Ticagrelor.

Οι μελετητές συμπεραίνουν ότι η ελαχιστοποίηση διακοπής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι εφικτή μέσω του προσεκτικού σχεδιασμού και ορθής λήψης απόφασης από όλες τις εμπλεκόμενες ιατρικές ειδικότητες (αναισθησιολόγοι, χειρουργοί, καρδιολόγοι)<sup>52</sup>.

Οι Broad και συνεργάτες αναφέρονται στην περιεγχειρητική διαχείριση τριών ασθενών οι οποίοι προσήλθαν για μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και οι οποίοι φέρουν ενδοπρόθεση DES στεφανιαίων.

Ο πρώτος ασθενής πρόκειται για άντρα 76 ετών ο οποίος διεκομίσθη σε τριτοβάθμια μονάδα υγείας λόγω NSTEMI και τοποθετήθηκε DES. Κατά την εισαγωγή του μέσω διερεύνησης υπερασβεστιαϊκής αποφασίστηκε ο προγραμματισμός παραθυρεοειδεκτομής 49 ημέρες μετά την PCI.

Πέντε ημέρες πριν το χειρουργείο διακόπηκε η κλοπιδογρέλη και τρεις ημέρες προεγχειρητικά έγινε έναρξη ενδοφλέβιας χορήγησης τιροφιβάνης και UFH ενώ ασπιρίνη λάμβανε καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας του. Το χειρουργείο ήταν ανεπίπλεκτο και η επανέναρξη της κλοπιδογρέλης έγινε την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα με μία δόση φόρτισης. Παρά την μικρή πτώση αιμοσφαιρίνης την 3η μετεγχειρητική ημέρα, ο ασθενής δεν μεταγγίστηκε.

Η δεύτερη ασθενής, μία γυναίκα 67 ετών προσήλθε λόγω προγραμματισμένης αμεσοσκοπησης και βιοψίας φωνητικών χορδών. Λόγω προηγηθεί NSTEMI προ έτους τοποθετήθηκε DES stent στεφανιαίων το οποίο όμως εμφάνισε στένωση στον επανέλεγχο ένα χρόνο μετά.

Πέντε ημέρες προ χειρουργείου διακόπηκε η κλοπιδογρέλη και τρεις ημέρες πριν ξεκίνησε η ενδοφλέβια χορήγηση τιροφιβάνης. Έγινε επανέναρξη της κλοπιδογρέλης την επόμενη μέρα, ενώ οι συγγραφείς δεν αναφέρουν κάποια επιπλοκή διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.

Ο τρίτος ασθενής, άνδρας 57 ετών με ιστορικό τοποθέτησης DES πριν από τριάντα τρεις μήνες προσήλθε λόγω υπακρωμιακής αποσυμπίεσης, κογχεκτομή λόγω συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και ιερή επισκληρίδια έγχυση στερεοειδών λόγω οσφυαλγίας.

Επίσης, ο συγκεκριμένος ασθενής βρισκόταν σε λίστα αναμονής για διουρηθρική προστατεκτομή.

Λόγω ιστορικού θρόμβωσης του stent προ δεκαπενταμήνου και μετά από προγχειρητικό συμβούλιο αναισθησιολόγου, καρδιολόγου και χειρουργών αποφασίστηκε η διεξαγωγή πολλαπλών επεμβάσεων εντός μίας ημέρας εκτός από την laser προστατεκτομή. Ο ασθενής τρεις ημέρες προ χειρουργείου έλαβε ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή γεφύρωσης με τιροφιμπάνη και η χορήγηση της ασπιρίνης συνεχίστηκε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του.

Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση τιροφιμπάνης αποτελεί μία κατάλληλη αντικατάσταση της κλοπιδογρέλης στο περιεγχειρητικό πλάνο σε ασθενείς με προϋπάρχουν DES stent στεφανιαίων με σκοπό τόσο την αποφυγή της θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης όσο και των αιμορραγικών επιπλοκών<sup>53</sup>.

Δύο περιστατικά παρουσιάζονται από τους Head και συνεργάτες, τα οποία αναφέρονται σε δύο ασθενείς με DES οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού. Ο πρώτος, ένας άνδρας 56 ετών, οκτώ μήνες πριν από την προγραμματισμένη μεταμόσχευση υποβλήθηκε σε PCI. Έγινε διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πριν το χειρουργείο και την πρώτη μετεγχειρητική ώρα υπέστη οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου λόγω θρόμβωσης ενδοπρόθεσης. Στο δεύτερο ασθενή, άνδρας 54 ετών, τοποθετήθηκαν δύο DES 6 μήνες πριν την μεταμόσχευση νεφρού και διακόπηκε η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πριν από το χειρουργείο. Τη 2η μετεγχειρητική μέρα, είχε μέλαινα κένωση ενώ την 6η μέρα υποβλήθηκε σε ερευνητική λαπαροτομία λόγω αιμορραγίας από αναστόμωση η οποία και αντιμετωπίστηκε. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι επί διακοπής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, ενδείκνυται περαιτέρω παρακολούθηση για καρδιακή ισχαιμία. Υπογραμμίζουν ότι, αν και η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να αυξήσει την περιεγχειρητική αιμορραγία, η θρόμβωση των DES σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό θνητότητας<sup>54</sup>.

Η ομάδα του Fujikawa παρουσιάζουν ένα περιστατικό ενός άντρα 57 ετών ο οποίος μετά από ανεπίπλεκτη τοποθέτηση DES stent στεφανιαίων παρουσίασε αιμορραγία γαστρεντερικού. Κλινική εκτίμηση και απεικονιστικές εξετάσεις κατέληξαν στην ύπαρξη αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας εντοπισμένο στη νήστιδα. Λόγω της εξαιρετικά πρόσφατης αγγειοπλαστικής, αποφασίστηκε η συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλικής αγωγής περιεγχειρητικά. Πραγματοποιήθηκε λαπαροσκοπική τμηματική νηστιδεκτομή χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές και ο ασθενής ήταν ελεύθερος συμπτωμάτων 2 μήνες μετά σε επανέλεγχο.

Η λαπαροσκοπική χειρουργική είναι ένα χρήσιμο μέσο για εκτομές τμημάτων εντέρου ακόμα και σε επείγουσες καταστάσεις. Η δυνατότητα επιβεβαίωσης της διάγνωσης καθώς

επίσης και σχεδιασμού μικρών εντομών την καθιστά ως μια ελκυστική επιλογή θεραπείας ακόμα και σε περίπλοκα περιστατικά όπως το συγκεκριμένο<sup>55</sup>.

Τέλος, η ομάδα Tomescu-Popescu αναφέρεται σε περιστατικό στο οποίο λόγω υπερδοσολογίας αντιθρομβωτικής αγωγής προκλήθηκε εκτενής αιμορραγία. Πρόκειται για άνδρα 72 ετών, ο οποίος λάμβανε ασενοκουμαρόλη λόγω κολπικής μαρμαρυγής και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη λόγω πρόσφατης τοποθέτησης στεφανιαίου stent. Πραγματοποιήθηκε θρομβοελαστογραφία η οποία έδειξε σοβαρή διαταραχή δημιουργίας θρόμβου ή υπερिनωδόλυση. Χορηγήθηκε σύμπλεγμα προθρομβίνης με στενή παρακολούθηση λόγω κινδύνου θρόμβωσης της ενδοπρόθεσης. Πραγματοποιήθηκε επίσης μελέτη συσσώρευσης αιμοπεταλίων VerifyNow η οποία έδειξε μερική αναστολή λόγω κλοπιδογρέλης. Διεγχειρητικά εντοπίστηκε αιμοπεριτόναιο και πραγματοποιήθηκε εντερεκτομή με τελική ειλεοστομία. Ο ασθενής μεταφέρθηκε σε μονάδα αυξημένης φροντίδας και 48 ώρες μετά στη χειρουργική κλινική. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι σε τέτοιου είδους επείγουσες καταστάσεις, η χρήση δοκιμασιών λειτουργικότητας αιμοπεταλίων καθώς και συμπλέγματος προθρομβίνης αποτελούν μέρος αντιμετώπισης παρόμοιων περιστατικών έτσι ώστε να αποφευχθεί η περαιτέρω αιμορραγία καθώς και η θρόμβωση των stent<sup>56</sup>.

Παρακάτω επισυνάπτεται ένας πίνακας (πίνακας 2) με το σύνολο των μελετών (προοπτικές και αναδρομικές) που περιγράφηκαν ανωτέρω.

Πίνακας 2:

| Μελέτες                     | Στόχος                                                                                                                                                   | Συμπεράσματα                                                                                                      |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Cao et al (2021)</i>     | Περιγραφή διαχείρισης APT                                                                                                                                | Ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικών/ αιμορραγικών επιπλοκών εξαρτάται από βαρύτητα χ/ου και διάστημα διακοπής APT     |
| <i>Rossini et al (2015)</i> | Περιεγχειρητικός κίνδυνος αιμορραγίας - ισχαιμία σε ασθενείς με stent στεφανιαίων                                                                        | Περιεγχειρητική διακοπή ανταιοπεταλιακών είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για ισχαιμικές επιπλοκές               |
| <i>Ong et al (2015)</i>     | Περιεγχειρητικοί κίνδυνοι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διουρηθρική προστατεκτομή                                                                      | Οκτώ στους 21 ασθενείς με stent στεφανιαίων διέκοψε την ανταιοπεταλιακή αγωγή                                     |
| <i>Kim et al (2021)</i>     | Μελέτη της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής ή αιμορραγικής επιπλοκής & η εφαρμογή των οδηγιών σχετικά με την ανταιοπεταλιακή αγωγή από τους ασθενείς. | Συμφωνία μεταξύ ειδικοτήτων και εφαρμογή των οδηγιών διακοπής από τους ασθενείς σχετίζεται με λιγότερες επιπλοκές |
| <i>Kim et al (2020)</i>     | Συχνότητα διακοπής APT                                                                                                                                   | Η διακοπή APT δεν σχετίζεται με επιπλοκές εάν αυτή είναι < 8 ημέρες                                               |
| <i>Mujagik et al (2019)</i> | εκτίμηση εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών μετά από αποκατάσταση μηριαίας αρτηρίας μετά από πρόσφατη τοποθέτηση ενδοαυλικής πρόθεσης υπό DAPT           | Οι ασθενείς μπορούν να χειρουργηθούν υπό DAPT και το ποσοστό επιπλοκών είναι αποδεκτό από τη διεθνή βιβλιογραφία  |

| Μελέτες                       | Στόχος                                                                                                                                  | Συμπεράσματα                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Smith et al (2018)</i>     | Εκτίμηση εμφάνισης ισχαιμικών και αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς με stent                                                           | Η εμφάνιση επιπλοκών είναι αυξημένη τις πρώτες 180 ημέρες από την τοποθέτηση stent παρά την DAPT                                                                      |
| <i>Schizas et al (2019)</i>   | Συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών και αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε οισοφαγεκτομή                             | Η διακοπή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πριν από χειρουργείο οισοφαγεκτομής δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών καρδιαγγειακής ισχαιμίας ή αιμορραγίας |
| <i>Baschin et al (2018)</i>   | Περιεγχειρητικός κίνδυνος αιμορραγίας - ισχαιμία σε ασθενείς με stent στεφανιαίων                                                       | Προεγχειρητική χορήγηση αιμοπεταλίων δε σχετίζεται με θρόμβωση stent                                                                                                  |
| <i>Bowman et al (2018)</i>    | Περιγραφή δοσολογίας, εργαστηριακής παρακολούθησης και έκβασης 11 ασθενών οι οποίοι έλαβαν ενδοφλεβίως κανγρελόρη ως θεραπεία γεφύρωσης | Η κανγρελόρη αποτελεί ασφαλής για θεραπεία γεφύρωσης. Η δόση γεφύρωσης τροποποιείται επί ανεπαρκούς αντιαιμοπεταλιακής δράσης                                         |
| <i>Atay et al (2017)</i>      | Μελέτη μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από πνευμονεκτομή σε ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη                                                    | Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά σχετικά με τη διακοπή της κλοπιδογρέλης                                                                                      |
| <i>Strosberg et al (2016)</i> | Μελέτη περιεγχειρητικών αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη                                                             | Σύσταση για συνέχιση λήψης αντιαιμοπεταλικής αγωγής                                                                                                                   |
| <i>Barra et al (2016)</i>     | Αξιολόγηση ενδοφλέβιας γεφύρωσης με επιπιβατίδη                                                                                         | Δεν αναφέρονται καρδιαγγειακές επιπλοκές ή θρόμβωση stent στεφανιαίων                                                                                                 |

| Μελέτες                       | Στόχος                                                                                                   | Συμπεράσματα                                                                                                          |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Tanaka et al (2016)</i>    | Αξιολόγηση γεφύρωσης με ηπαρίνη σε ασθενείς με stent στεφανιαίων                                         | Στον ιαπωνικό πληθυσμό, η ηπαρίνη αποτελεί τεχνική γεφύρωσης σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή                  |
| <i>Ogawa et al (2015)</i>     | Περιγραφή ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή υποβλήθηκαν σε νευροχειρουργικό χειρουργείο                | Δεν περιγράφονται αιμορραγικές επιπλοκές                                                                              |
| <i>Salters et al (2015)</i>   | Περιγραφή περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με stent στεφανιαίων                                    | Επιπλοκές είχαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο μέσα στον 1ο χρόνο από την τοποθέτηση stent                   |
| <i>Rahman et al (2015)</i>    | Περιγραφή περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με stent στεφανιαίων                                    | Η περιεγχειρητική λήψη ασπιρίνης δεν σχετίζεται με επιπλοκές                                                          |
| <i>Omar et al (2014)</i>      | Μελέτη καθυστερημένης και πολύ καθυστερημένης θρόμβωσης ενδοπρόθεσης                                     | Τονίζεται η σημαντικότητα διαχείρισης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ακόμα και πέρα των 12 μηνών από την τοποθέτησης stent |
| <i>Fujisawa et al (2012)</i>  | Περιγραφή περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με stent στεφανιαίων μετά από λαπαροσκοπικές επεμβάσεις | Η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μπορεί να διατηρηθεί σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου                           |
| <i>Tokushige et al (2012)</i> | Περιγραφή περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με stent στεφανιαίων                                    | Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών                         |
| <i>Cappa et al (2011)</i>     | Μελέτη περιεγχειρητικής έκβασης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πνευμονεκτομή υπό κλοπιδογρέλη            | Δεν αναφέρονται θάνατος, επανεπέμβαση, έμφραγμα μυοκαρδίου ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο                           |

| Μελέτες                      | Στόχος                                                                                      | Συμπεράσματα                                                                                                               |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Brancati et al (2011)</i> | Περιγραφή περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με stent στεφανιαίων                       | Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις μετεγχειρητικές επιπλοκές                                                    |
| <i>Cohen et al (2010)</i>    | Περιγραφή περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με stent στεφανιαίων στις πρώτες 30 ημέρες | Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις ισχαιμικές επιπλοκές. Αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε ασθενείς με BMS |
| <i>Assali et al (2009)</i>   | Περιγραφή περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με stent στεφανιαίων                       | Περιεγχειρητικές επιπλοκές μπορούν να εμφανιστούν ακόμα και μετά από 6 μήνες από την τοποθέτηση stent στεφανιαίων          |
| <i>Sharma et al (2004)</i>   | Καθορισμός χρονικού διαστήματος μετά από PCI για μη καρδιοχειρουργική επέμβαση              | Σύσταση για αναβολή εκλεκτικού μη καρδιοχειρουργικού χειρουργείου τις πρώτες 3 εβδομάδες                                   |
| <i>Conroy et al (2007)</i>   | Περιγραφή περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με DES στεφανιαίων                         | Σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών είναι η διακοπή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής                        |
| <i>Howell et al (2019)</i>   | Συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών και αιμορραγικών επιπλοκών                               | Η μελέτη OBTAIN έδειξε ότι η DAPT σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών.                         |
| <i>Rossini et al (2016)</i>  | Εκτίμηση εφαρμογής οδηγιών περιεγχειρητικής διαχείρισης αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων         | Οι οδηγίες μπορούν να εφαρμοστούν και η εφαρμογή τους σχετίζεται με μικρό ποσοστό επιπλοκών                                |
| <i>Wasowicz et al (2016)</i> | Εκτίμηση δοκιμασίας “Platelet Mapping Essay”                                                | Δε φαίνεται κάποια συσχέτιση μεταξύ αναστολής αιμοπεταλίων και εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών                          |

| Μελέτες                        | Στόχος                                                                                                           | Συμπεράσματα                                                                                                   |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Cattano et al (2013)</i>    | Περιεγχειρητική εκτίμηση λειτουργικότητας αιμοπεταλίων σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή                   | Ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και πρόσφατη διακοπή αυτής είχαν υψηλή ανασταλτικότητα αιμοπεταλίων |
| <i>Alcock et al (2012)</i>     | Εκτίμηση ποσοστού ασθενών που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή          | Από το σύνολο των ασθενών με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή το 50% τη διακόπτουν περιεγχειρητικά                      |
| <i>Albadajelo et al (2011)</i> | Περιγραφή περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με stent στεφανιαίων - Μελέτη RECO                              | Η διακοπή αντιαιμοπεταλικών φαρμάκων σχετίζεται με καρδιαγγειακές επιπλοκές μετεγχειρητικά                     |
| <i>Cerfolio et al (2010)</i>   | Μελέτη περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη που υποβάλλονται σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις | Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σχετίζεται με αιμορραγικές επιπλοκές                                           |
| <i>Godet et al (2008)</i>      | Περιγραφή περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με DES στεφανιαίων                                              | Τα DES στεφανιαίων δε σχετίζονται με καρδιαγγειακές επιπλοκές                                                  |

## **Κεφάλαιο 4 - Συζήτηση**

### **Ο Περιεγχειρητική διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής**

Αναγνωρίζοντας την έλλειψη διεθνών οδηγιών όσον αφορά την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή οι οποίοι υποβάλλονται σε επείγον ή έκτακτο χειρουργείο εντός έξι μηνών από την τοποθέτηση DES, οι Peeters και οι συνεργάτες του προτείνουν τη διακοπή κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης για 5 και 3 ημέρες πριν από το χειρουργείο αντίστοιχα και γεφύρωση με καναγρελόρη μέχρι την ημέρα της επέμβασης και επανεκκίνηση της ασπιρίνης και της κλοπιδογρέλης την 1η και 2η μετεγχειρητική μέρα αντίστοιχα<sup>57</sup>.

Αντίθετα, στην συστηματική μελέτη των Darvish-Kazem, η σύσταση είναι για συνέχιση της ασπιρίνης στα περισσότερα χειρουργεία ενώ σε επείγουσες ή έκτακτες επεμβάσεις συστήνεται η συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής όπου είναι δυνατόν<sup>58</sup>.

Στη συστηματική μελέτη των Shah και συνεργατών του, η διακοπή της ασπιρίνης δε βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά σε μείζονες αιμορραγίες και θρομβοεμβολικά επεισόδια<sup>59</sup>.

Στην πλειονότητα των ασθενών, συστήνεται η συνέχιση της λήψης της ασπιρίνης περιεγχειρητικά<sup>5</sup>. Η σύσταση αυτή προκύπτει από τη μελέτη POISE-2, η οποία έδειξε την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης περιεγχειρητικά καθώς μείωσε τον κίνδυνο θανάτου ή ΕΜ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο<sup>60</sup>.

Στην περίπτωση που η αναμενόμενη διεγχειρητικά απώλεια αίματος είναι ιδιαίτερα μεγάλη πχ σε χειρουργεία κρανιοτομίας, σπονδυλικής στήλης ή κάποια οφθαλμολογικά χειρουργεία, οι οδηγίες αναφέρουν την διακοπή της ασπιρίνης 7 ημέρες πριν την επέμβαση<sup>61</sup>.

Επί διακοπής της ασπιρίνης, συστήνεται η άμεση επανέναρξή της το συντομότερο δυνατόν, ωστόσο οι περισσότερες μελέτες που διαπραγματεύονται την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών με stent υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, έχουν μεθοδολογικούς περιορισμούς και τα αποτελέσματά τους, δεν είναι αρκετά για να προκύψουν οδηγίες και συστάσεις για την κλινική πράξη<sup>62</sup>.

Σχετικά με τους αναστολείς των P2Y12 υποδοχέων, σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου που υποβάλλονται σε χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις, δεν ενδείκνυται η διακοπή τους κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Έχει ένδειξη διακοπή σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου χειρουργεία όπου, γίνεται διακοπή κλοπιδογρέλης και τικαγρελόρης για 5 ημέρες και της πρασουγρέλης για επτά<sup>63</sup>.

Στην περίπτωση διακοπής της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, δεν συστήνεται η γεφύρωση με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους καθώς αυξάνει των αιμορραγικό κίνδυνο χωρίς συμβάλλει στην προστασία από θρόμβωση της ενδοπρόθεσης. Σε καταστάσεις όπου ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent είναι ιδιαίτερα αυξημένος όπως σε έκτακτο χειρουργείο μέσα σε έναν μήνα από τη διαδερμική αγγειοπλαστική και παράλληλα η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν μπορεί να συνεχιστεί λόγω διεγχειρητικού και μετεγχειρητικού αιμορραγικού κινδύνου, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπεία γεφύρωσης με αναστολείς P2Y<sub>12</sub> υποδοχέων όπως η κανγρελόρη ή αναστολείς υποδοχέων GPIIb/IIIa όπως η τιροφιμπάνη ή επιτιφιβατίδη, ωστόσο δεν υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν αυτή την προσέγγιση. Δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία μελέτες που να αποδεικνύουν την αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων μετά από διακοπή της ασπιρίνης ή κάποιου αναστολέα P2Y<sub>12</sub> υποδοχέα<sup>64</sup>.

Όσον αφορά την περιεγχειρητική αιμορραγία, αυτή μπορεί να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να γίνει σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για περιεγχειρητική αιμορραγία, ωστόσο η αποτελεσματικότητά της είναι αμφίβολη. Επιπρόσθετα, η μετάγγιση αιμοπεταλίων μπορεί να είναι αναποτελεσματική στην αποκατάσταση της λειτουργικότητας αιμοπεταλίων εντός 24 ωρών από την τελευταία λήψη τικαγρελόρης<sup>65</sup>. Τέλος, σχετικά με τη χορήγηση τρανεξαμικού οξέος, αν και μειώνει την περιεγχειρητική αιμορραγία, δεν έχει αποδειχθεί ακόμα η ασφάλεια στη χορήγησή του σε ασθενείς με stent στεφανιαίων<sup>66</sup>.

Η χρήση μέσων παρακολούθησης λειτουργικότητας αιμοπεταλίων αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές μελέτες που να αξιολογούν αυτά τα εργαστηριακά μέσα κατά την περιεγχειρητική περίοδο σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή<sup>67</sup>.

Μελέτες δείχνουν ότι η καθοδηγημένη από ιατρό διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή προγραμματισμένη διακοπή σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα για τον ασθενή συγκριτικά με τη διακοπή από τον ίδιο τον ασθενή χωρίς κάποια οδηγία. Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε από την μελέτη των Mehran και συνεργατών του<sup>68</sup>, όπου μελετήθηκαν οι επιδράσεις της διαχείρισης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μέσα σε μία διετία, είναι ότι η καθοδηγούμενη και όσο το δυνατόν συντομότερη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής υπερτερεί<sup>69</sup>.

## Ο Σχετικά με τα stent:

Η διαδερμική διαυλική στεφανιαία αγγειοπλαστική (PTCA) ήταν η θεραπεία εκλογής στις αρχές του 1980 για ασθενείς με σταθερή και οξεία στεφανιαία νόσο, οι οποίοι δεν είχαν ένδειξη για χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG). Ωστόσο, η PTCA επέφερε επιπλοκές επαναστένωσης ως αποτέλεσμα της φλεγμονής λόγω του ιατρογενούς τραυματισμού κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής. Στα τέλη του 1980, αναπτύχθηκε η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με στόχο το περιορισμό των επιπλοκών.

Υπάρχουν δύο ειδών stent, τα μεταλλικά (BMS) και τα φαρμακευτικά επικαλυπτόμενα (DES). Με την εισαγωγή των μεταλλικών stent, το ποσοστό των αγγειογραφικών επαναστενώσεων μειώθηκαν από το 40% στο 30% εντός εξαμήνου.

Τα DES stent χρησιμοποιήθηκαν πρώτη φορά στα τέλη του 1990. Χάρη στον αντνεοπλαστικό παράγοντα που φέρει, τόσο η υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών όσο και η ενδοπροθητική επαναστένωση μειώνονται.

Σχετικά με την επιλογή DES ή BMS, τα σημεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι η συμμόρφωση του ασθενή με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ο κίνδυνος αιμορραγίας, η ύπαρξη μελλοντικά προγραμματισμένου χειρουργείου<sup>70</sup>. Σύμφωνα με τις νεότερες οδηγίες<sup>71</sup> συστήνεται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 1 έως 3 μήνες και στη συνέχεια μετάβαση σε μονοθεραπεία με αναστολές υποδοχέων P12Y ώστε να μειωθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος. Μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο μετά από PCI σχετίζεται με την εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), όπως έμφραγμα μυοκαρδίου και ST<sup>72</sup>.

Η στένωση stent (ST) είναι μια σοβαρή επιπλοκή των ενδοπροθέσεων και μπορεί να εμφανιστεί τόσο μετά από τοποθέτηση BMS όσο και μετά από DES. Η ST μπορεί να είναι οξεία (εντός 24 ωρών από την PCI), πρόωρη (2-30 ημέρες από την PCI), καθυστερημένη (1-12 μήνες από την PCI) και πολύ καθυστερημένη (>12 μήνες μετά την PCI). Η συχνότητα εμφάνισης πρόωρης και καθυστερημένης ST είναι περίπου ίδια ανεξάρτητα με το είδος stent, ωστόσο η πολύ καθυστερημένη ST εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς που φέρουν DES. Για τον συγκεκριμένο λόγο, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι παρατεταμένη στους ασθενείς με DES σε αντίθεση με αυτούς με BMS<sup>73</sup>. Μπορεί να είναι μία σπάνια αλλά επικίνδυνη για τη ζωή επιπλοκή της PCI με θνητότητα έως και 45%. Ο παθογενετικός μηχανισμός που οδηγεί σε θρόμβωση της ενδοπρόθεσης είναι πολυπαραγοντικός και σχετίζεται με τον ασθενή, με το είδος του stent που χρησιμοποιήθηκε καθώς και με τη διαδικασία της PCI.

Αναλυτικότερα, ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και αναφέρουν πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή ιστορικό με πολλαπλά εμφράγματα

μυοκαρδίου, είναι επιρρεπείς στη θρόμβωση ενδοπρόθεσης περιεγχειρητικά. Επίσης, ηλικίες >75 ετών, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσο καθώς και επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (EF<40%) αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ST.

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την PCI, η τοποθέτηση >3 ενδοπροθέσεων και ο διχασμός αυτών αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες για διεγχειρητική ST. Συν τοις άλλοις, στην περίπτωση που το χρονικό διάστημα μεταξύ του χειρουργείου και της PCI δεν ξεπερνά τους έξι μήνες, αυτό δηλώνει ενδιάμεσο κίνδυνο για ST ενώ αν το αντίστοιχο διάστημα είναι λιγότερο από ένα μήνα, τότε ο κίνδυνος για ST είναι αυξημένος<sup>74</sup>.

Σχετικά με το χρονικό διάστημα που πρέπει να μεσολαβήσει από την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης μέχρι τον προγραμματισμό κάποιας επέμβασης αυτό εξαρτάται από το είδος του stent που χρησιμοποιήθηκε. Μετά από μεταλλικές ενδοπροθέσεις, τουλάχιστον 30 ημέρες πρέπει να απέχει κάποιο προγραμματισμένο χειρουργείο από την διαδερμική αγγειοπλαστική. Στην περίπτωση τοποθέτησης DES, το διάστημα αυτό πρέπει να είναι παραπάνω από 3 μήνες, ιδανικά τουλάχιστον έξι. Ενώ στην περίπτωση τοποθέτησης stent στα πλαίσια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, το διάστημα αυτό είναι 12 μήνες<sup>5,75</sup>. Τέλος, να αναφερθεί ότι το είδος της ενδοπρόθεσης (BMS / DES) φαίνεται να είναι ανεξάρτητο με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών<sup>76</sup>, ωστόσο, το είδος της ενδοπρόθεσης σε συνδυασμό με το χρονικό διάστημα ανάμεσα σε PCI και χειρουργείο φαίνεται ότι σχετίζεται με καρδιαγγειακές επιπλοκές<sup>77</sup>.

## Ο Ισχαιμικός – Αιμορραγικός κίνδυνος

Εργώδης διαδερμική αγγειοπλαστική και τοποθέτηση πολλαπλών ενδοπροθέσεων ή μικρής διαμέτρου ενδοπροθέσεις, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ST. Επιπρόσθετα, ασθενείς > 60ετών, ιστορικό πολλαπλών ΕΜ, ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου μέσα στο προηγούμενο έτος, GFR <60ml/min, σακχαρώδης διαβήτης, κλάσμα εξώθησης <40% και Hb<10g/dl είναι χαρακτηριστικά τα οποία δηλώνουν αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο<sup>78</sup>. Τέλος, η νεοπλασματική νόσος, φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα του ιστικού παράγοντα ΙΙΙ, ενεργοποιητής αιμοπεταλίων, αυξάνοντας έτσι τις θρομβωτικές επιπλοκές στους συγκεκριμένους ασθενείς<sup>79</sup>. Η εκτίμηση ισχαιμικού κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα πρέπει να συνεκτιμάται με τον αιμορραγικό κίνδυνο λόγω λήψης μονής ή διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με στόχο την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών περιεγχειρητικά σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά και πρόκειται να

υποβληθούν σε εκλεκτικό χειρουργείο<sup>8</sup>. Ο χειρουργικός κίνδυνος καθορίζεται από το είδος και τη διάρκεια του χειρουργείου καθώς και από το κατά πόσο επείγουσα είναι η επέμβαση. Το είδος της αναισθησίας και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται μπορεί να σχετιστούν με τις επιπλοκές σε μη καρδιοχειρουργικά χειρουργεία ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Ο χειρουργικός κίνδυνος αναφέρεται στο κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο, έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εντός 30 ημερών από το χειρουργείο χωρίς να λαμβάνονται υπόψιν οι συννοσηρότητες του κάθε ασθενή (Πίνακας 3). Κάθε χειρουργική παρέμβαση μπορεί να σχετιστεί με αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης και κατεχολαμινών στα πλαίσια του χειρουργικού στρες εξαιτίας του τραυματισμού των ιστών και τις φλεγμονής. Αλλαγές στη θερμοκρασία του σώματος, απώλεια αίματος και μετακίνηση υγρών αυξάνει την αγγειακή αντίσταση και οδηγεί σε υπόταση με αποτέλεσμα στη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των απαιτήσεων του οξυγόνου από το μυοκάρδιο και της παροχής. Αιμορραγία, μετάγγιση προϊόντων αίματος, ιστικός τραυματισμός και φλεγμονή επηρεάζουν το πηκτικό μηχανισμό ευνοώντας μία προθρομβωτική κατάσταση<sup>63</sup>.

Πίνακας 3<sup>63</sup>:

| Χαμηλού χειρουργικού κινδύνου επεμβάσεις (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου επεμβάσεις (1-5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Υψηλού χειρουργικού κινδύνου επεμβάσεις (>5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Μαστός</li> <li>▪ Οδοντιατρικές</li> <li>▪ Ενδοκρινολογικές: Θυρεοειδής</li> <li>▪ Οφθαλμολογικές</li> <li>▪ Γυναικολογικές: ελάχιστα επεμβατικές</li> <li>▪ Μηνισκεκτομή</li> <li>▪ Αναπλαστικές</li> <li>▪ Επιπολούς δέρματος</li> <li>▪ Διουρηθρική προστατεκτομή</li> <li>▪ VATS (ελάχιστα παρεμβατική)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CAS (Ασυμπτωματικός ή συμπτωματικός)</li> <li>▪ CEA (Συμπτωματικός)</li> <li>▪ EVAR</li> <li>▪ Σπληνεκτομή, Διαφραγματοκήλη, Χολοκυστεκτομή</li> <li>▪ Ενδοθωρακικές: μη-μείζονες</li> <li>▪ Ισχύου και Σπονδυλικής Στήλης</li> <li>▪ Περιφερική Αρτηριακή Αγγειοπλαστική</li> <li>▪ Μεταμόσχευση νεφρού</li> <li>▪ Μείζονες ουρολογικές και γυναικολογικές</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Εκτομή επινεφριδίου</li> <li>▪ Αορτής ή άλλο μεγάλου αγγείου</li> <li>▪ CAS (Συμπτωματικός)</li> <li>▪ Δωδεκαδακτύλου-Παγκρέατος</li> <li>▪ Ηπατεκτομή – Χολήφόρων πόρων</li> <li>▪ Οισοφαγεκτομή</li> <li>▪ Επαναιμάτωση κάτω άκρου</li> <li>▪ VATS ή ανοιχτή πνευμονεκτομή</li> <li>▪ Μεταμόσχευση πνευμόνων / ήπατος</li> <li>▪ Διάτρηση εντέρου</li> <li>▪ Κυστεκτομή</li> </ul> |

#### Ο Φαρμακευτική αγωγή

Στη καλύτερη λήψη της απόφασης σχετικά με τη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής συμβάλλει η γνώση φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων αντιαιμοπεταλιακών.

Η ασπιρίνη δεσμεύεται στο ένζυμο της κυκλοοξυγονάσης-1, αναστέλλοντας την μετατροπή του αραχιδονικού οξέος στη θρομβοξάνη A<sub>2</sub>, αναστέλλοντας έτσι μη αντιστρεπτά αιμοπετάλια. Η ασπιρίνη μόνη της έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στην αγγειογραφική ή κλινική επαναστένωση. Χαμηλές δόσεις των 75-100mg χρησιμοποιούνται συνδυαστικά με άλλα αντιαιμοπεταλιακά. Υψηλότερες δόσεις σχετίζονται με αιμορραγικές επιπλοκές όταν συνδυάζονται με την κλοπιδογρέλη χωρίς προστατευτικό αποτέλεσμα<sup>80</sup>.

Η κλοπιδογρέλη, αναστέλλει μη αντιστρεπτά την λειτουργικότητα αιμοπεταλίων μέσω αναστολής υποδοχέα αιμοπεταλίων P2Y<sub>12</sub>. Αποτελεί προφάρμακο καθώς απαιτείται μετατροπή σε ενεργό μεταβολίτη που λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου εξαρτάται από γενοτυπικές διαφορές του κυτοχρώματος P450.

Η πρασουγρέλη ανήκει στην ίδια κατηγορία φαρμάκων με την κλοπιδογρέλη, ωστόσο μετατρέπεται στον ενεργό του μεταβολίτη μέσω μίας μόνο αντίδρασης στο ήπαρ, καθιστώντας το καλύτερης αντιαιμοπεταλιακής δράσης και λιγότερο επιρρεπές στην ποικίλη αποτελεσματικότητα των διάφορων γενοτύπων του κυτοχρώματος P450.

Η τικαγρελόρη, επίσης ανήκει στην ομάδα θειενοπυριδινών, η οποία αντίθετα με τη κλοπιδογρέλη και την πρασουγρέλη, δε χρειάζεται βιομετατροπή στο ήπαρ και είναι ο μοναδικός αναστολέας P2Y<sub>12</sub> που έχει αντιστρεπτή αντιαιμοπεταλιακή δράση<sup>81</sup>. Τόσο η πρασουγρέλη όσο και η τικαγρελόρη ως 3ης γενιάς φάρμακα χαρακτηρίζονται από ταχεία και πιο σταθερή αντί-ισχαιμική δράση χάρη στην πιο ενισχυμένη αναστολή αιμοπεταλίων και στη λιγότερη αλληλεπίδραση με το κυτόχρωμα P450 συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη<sup>82</sup>.

Η θεραπεία γεφύρωσης αποτελεί στρατηγική σε ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η οποία πρέπει να διακοπεί περιεγχειρητικά και συνήθως εφαρμόζεται σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου. Ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία γεφύρωσης είναι η κανγρελόρη και αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa.

Η κανγρελόρη είναι αναστολέας υποδοχέα P2Y<sub>12</sub>. Δε χρειάζεται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία καθώς δεν απεκκρίνεται νεφρικά. Η αναστρέψιμη δράση της σε συνδυασμό με τον πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (3 έως 6 λεπτά), επιτρέπει την επαναφορά της λειτουργίας των αιμοπεταλίων εντός 60 λεπτών από τη διακοπή της<sup>83</sup>. Στη μελέτη BRIDGE χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία ως θεραπεία γεφύρωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης<sup>84</sup>.

Οι αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa που χρησιμοποιούνται για θεραπεία γεφύρωσης είναι η επιφιβατίφη ή η τιροφιμπάνη. Συγκριτικά με τη κανγρελόρη, έχουν πιο βραδεία έναρξη δράσης και δεν στοχεύουν τους υποδοχείς P2Y<sub>12</sub>. Επίσης, η κάθαρσή τους γίνεται από τους νεφρούς, επομένως σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας. Η χορήγησή της πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 4 ώρες προ χειρουργείου ενώ για τους ασθενείς με CrCl < 50ml/min, το διάστημα αυτό είναι 8 ώρες<sup>83</sup>.

## Ο Κέντρα Χειρουργικής Μίας Μέρας

Τα “Κέντρα Χειρουργικής Μίας Ημέρας” πρόκειται για νοσηλευτικά κέντρα στα οποία πραγματοποιούνται διαγνωστικές ή θεραπευτικές επεμβάσεις και ο ασθενής αναχωρεί την ίδια ημέρα προσέλευσής του. Θεωρούνται ανεξάρτητα από νοσοκομειακά κέντρα επομένως τμήματα και παροχές όπως αιμοδυναμικό εργαστήριο και φαρμακείο μπορεί να μην είναι διαθέσιμα. Ωστόσο, το χαμηλό κόστος σε σχέση με τα τυπικά νοσηλευτικά ιδρύματα είναι το χαρακτηριστικό που ελκύει τόσο τους ασθενείς όσο και το χειρουργικό προσωπικό.

Οι Rosero και οι συνεργάτες του, παρουσιάζουν τα θετικά αλλά και τα αρνητικά σημεία όσον αφορά τους ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν σε ένα τέτοιου είδους ιατρικού κέντρου μιας και η στεφανιαία νόσος αποτελεί συχνή οντότητα μεταξύ των χειρουργικών ασθενών. Συμπεραίνουν ότι χειρουργεία μπορούν να πραγματοποιηθούν σε κέντρα νοσηλείας μίας ημέρας σε ασθενείς με stent στεφανιαίων στους οποίους τα χειρουργεία αυτά είναι ελάχιστα επεμβατικά, οι βλάβες στεφανιαίων των ασθενών δεν ήταν πολύπλοκες, έχει επέλθει μεγάλο διάστημα από την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης και η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είτε έχει διακοπή γιατί έχει επέλθει το κατάλληλο χρονικό διάστημα είτε μπορεί να συνεχιστεί περιεγχειρητικά. Από την αντίπερα όχθη, απαιτείται προσεκτική επιλογή ασθενών όπου η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να διακοπεί προσωρινά, ή φέρουν υψηλού κινδύνου βλάβες στεφανιαίων ή περίπλοκες τοποθετήσεις ενδοπροθέσεων καθώς και BMS προθέσεις οι οποίες είναι υψηλού θρομβωτικού κινδύνου<sup>85</sup>.

## Ο Αναισθησία και Διαχείριση Αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης αντιθρομβωτικής αγωγής στα πλαίσια περιοχικής αναισθησίας προκύπτει ότι σχετικά με την ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις (<200mg) δεν αποτελεί αντένδειξη για επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης, ωστόσο η μονήρης προσπάθεια/ δόση της υποαραχνοειδούς αναισθησίας προτιμάται έναντι της επισκληριδίου. Σε υψηλότερες δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος (>200mg), η τελευταία λήψη πρέπει να απέχει χρονικά από χειρουργεία σπονδυλικής στήλης τουλάχιστον 3 με 7 ημέρες ενώ η πρώτη λήψη μετεγχειρητικά τουλάχιστον 6 ώρες μετά το χειρουργείο. Όσον αφορά τους αναστολείς υποδοχέων P12Y, ανεξάρτητα από τη δόση τους, η τικαγρελόρη πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 5 ημέρες, η κλοπιδογρέλη για 5 έως 7 και η πρασουγρέλη τουλάχιστον για 7 ημέρες πριν από χειρουργείο σπονδυλικής στήλης. Σχετικά με την πρώτη λήψη μετά το χειρουργείο, η κλοπιδογρέλη των 75mg μπορεί να χορηγηθεί άμεσα, για την πρασουγρέλη και την τικαγρελόρη πρέπει να μεσολαβήσουν 24 ώρες ενώ για η κλοπιδογρέλη των 300mg μπορεί

να ληφθεί δύο ημέρες μετά από χειρουργείο σπονδυλικής στήλης. Στην περίπτωση που υπάρχει νευραξονικός καθετήρας, η πρώτη δόση αναστολέα υποδοχέων P12Y μπορεί να χορηγηθεί μετά την αφαίρεσή του. Τέλος, στην περίπτωση που η εφαρμογή επιπολούς νευρικού αποκλεισμού είναι επιθυμητή, αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί ζυγίζοντας τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους ενώ η εφαρμογή των εν τω βάθει νευρικών αποκλεισμών (περιφερικός νευρικός αποκλεισμός, υπαραχνοειδής, επισκληρίδιος αναισθησία) ακολουθεί τις ίδιες οδηγίες με τις οδηγίες για τις επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης<sup>86</sup>.

#### Ο Ερωτηματολόγια μεταξύ ειδικοτήτων

Μεταξύ των μελετών, αξίζει να αναφερθούν δύο μελέτες-ερωτηματολόγια, τα οποία σχετίζονται με την διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής από κάθε ξεχωριστή ειδικότητα.

Αναλυτικότερα, η μελέτη των Kilic και συνεργατών του πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο που απευθύνεται σε αγγειοχειρουργούς και χειρουργούς άλλων ειδικοτήτων σχετικά με τις διαφορετικές τους προσεγγίσεις όσον αφορά την περιεγχειρητική διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με stent στεφανιαίων.

Από το σύνολο των 244 συμμετεχόντων, οι σαράντα (17%) ήταν αγγειοχειρουργοί. Ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό αγγειοχειρουργών επιλέγει να μην διακόψει την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή περιεγχειρητικά σε σύγκριση με τις άλλες χειρουργικές ειδικότητες σε χαμηλού αλλά και σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου χειρουργεία. Επίσης, σε ασθενείς που φέρουν μεταλλικές ενδοπρόθεσεις σημαντικό ποσοστό αγγειοχειρουργών, επιλέγει να μη διακόψει περιεγχειρητικά τη λήψη της κλοπιδογρέλης.

Ο συγγραφέας καταλήγει ότι υπάρχει σημαντική απόκλιση όσον αφορά το συγκεκριμένο θέμα μεταξύ των ειδικοτήτων<sup>87</sup>.

Επιπρόσθετα, οι Vetter και οι συνεργάτες του μέσα από το δικό τους ερωτηματολόγιο συγκέντρωσαν τις απόψεις διάφορων ειδικοτήτων σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαία ενδοπρόθεση που πρόκειται να υποβληθεί σε χειρουργείο. 25 αναισθησιολόγοι, δεκαεπτά καρδιολόγοι, 31 ιατροί πρωτοβάθμιας φροντίδας και τριάντα οκτώ χειρουργοί έλαβαν μέρος στη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου.

Και οι τέσσερις ειδικότητες συμφωνούν στην περιεγχειρητική λήψη κλοπιδογρέλης ωστόσο διαφωνούν στην περιεγχειρητική λήψη ασπιρίνης. Επίσης, υπήρχε διαφωνία όσον αφορά την ασφάλεια τέτοιου είδους ασθενή να υποβληθεί σε χειρουργείο σε νοσηλευτικό ίδρυμα χωρίς αιμοδυναμικό εργαστήριο. Ακόμα, υπήρχε διαφωνία μεταξύ των ειδικοτήτων όσον αφορά τον περιεγχειρητικό κίνδυνο για οξεία θρόμβωση stent στο διάστημα διακοπής

αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Οι συγγραφείς συμφωνούν ότι παρά τους γνωστούς κινδύνους που έχουν καταγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ασθενείς με stent στεφανιαίων, είναι μείζονος σημασίας η προσεκτική αξιολόγηση κάθε ασθενή ξεχωριστά σχετικά με τους καρδιαγγειακούς κινδύνους και τις πιθανές αιμορραγικές επιπλοκές<sup>88</sup>.

#### Ο Περιορισμοί μελέτης

Οι περιορισμοί που περιλαμβάνει η συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι αναμφισβήτητη η χρήση μίας μόνης βιβλιογραφικής πηγής. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν πολλών ειδών μελέτες, προοπτικές, αναδρομικές και ενδιαφέροντα περιστατικά, χωρίς να υπάρχει ελάχιστο όριο ασθενών στις μελέτες.

### **Κεφάλαιο 5 - Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, η συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση συγκεντρώνει το σύνολο των μελετών και αναφορών σε περιστατικά σχετικά με τη διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς που φέρουν stent στεφανιαίων και πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργικό χειρουργείο. Μέσα από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι επικροτείται η συνέχιση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για τα περισσότερα είδη χειρουργείων. Όσον αφορά τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, συστήνεται η κοινή απόφαση μεταξύ των ειδικοτήτων που εμπλέκονται στο εκάστοτε περιστατικό (αναισθησιολόγοι, καρδιολόγοι, χειρουργοί) και τονίζεται η χρήση θεραπείας γεφύρωσης με ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακά. Υπογραμμίζεται η ανάγκη για τον σχεδιασμό και την υλοποίηση περισσότερων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με σκοπό τη καλύτερη κλινική διαχείριση αυτών των ιδιαίτερων ασθενών.

## Σύνοψη

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματεύεται την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω stent στεφανιαίων οι οποίοι υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Γίνεται ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και παρουσίασή της. Επιπλέον, περιγράφονται οι φαρμακευτικές επιλογές αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, τα είδη των stent που χρησιμοποιούνται και περιγράφονται διεθνείς πιστοποιημένες οδηγίες που ασχολούνται με την περιεγχειρητική διαχείριση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Πιο αναλυτικά, αφού γίνει μια αναφορά σε ορισμένες σύγχρονες μελέτες που ασχολούνται με το ίδιο θέμα, αναλύεται η μεθοδολογία της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Περιγράφονται τα κριτήρια αποκλεισμού, χρήσιμοι ορισμοί – συντομογραφίες που χρησιμοποιούνται σε όλη της έκταση της ανασκόπησης και παρουσιάζεται ο πίνακας PRISMA όπου απεικονίζεται η στρατηγική επιλογής των βιβλιογραφιών.

Στη συνέχεια αναλύονται προοπτικές και αναδρομικές μελέτες που εντάχθηκαν στην παρούσα μελέτη και αφορούν της περιεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με stent στεφανιαίων. Περιγράφονται επίσης δεκατέσσερις δημοσιεύσεις ενδιαφέροντων περιστατικών.

Στο κεφάλαιο της συζήτησης, γίνεται αναφορά σε διεθνείς δημοσιεύσεις που μελετούν την περιεγχειρητική διαχείριση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Παρακάτω, αφού γίνει μια σύντομη ιστορική αναδρομή στην εξέλιξη των στεφανιαίων ενδοπροθέσεων, αναλύεται η σημαντικότερη επιπλοκή για αυτή την ομάδα ασθενών, η θρόμβωση ενδοπρόθεσης. Περιγράφονται επίσης, ο ισχαιμικός και ο αιμορραγικός κίνδυνος και πως αυτός εκτιμάται στους συγκεκριμένους ασθενείς, χωρίς να παραληφθεί η κατανομή της επεμβάσεων ανάλογα των χειρουργικό τους κίνδυνο, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες. Ακολουθεί η περιγραφή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται καθώς επίσης και οι επιλογές ενδοφλέβιων αντιαιμοπεταλιακών στα πλαίσια της θεραπείας γεφύρωσης. Ακόμα, γίνεται μια σύντομη αναφορά στα «Χειρουργικά Κέντρα Μιας Ημέρας» και σε δύο μελέτες – ερωτηματολόγια τα οποία συμπληρώθηκαν μεταξύ διαφορετικών ειδικοτήτων σχετικά με τη περιεγχειρητική διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με stent στεφανιαίων. Τέλος, αναφέρονται οι περιορισμοί συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης και παρουσιάζονται τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης.

Αυτά είναι:

- Ο η συνέχιση της ασπιρίνης κατά την περιεγχειρητική περίοδο είναι ασφαλής στις περισσότερες επεμβάσεις
- Ο η θεραπεία γεφύρωσης αποτελεί μία υποσχόμενη λύση συνέχισης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μειώνοντας κι άλλο τον περιεγχειρητικό ισχαιμικό κίνδυνο
- Ο η ανάγκη για περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ώστε να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα για την αρτιότερη διαχείριση της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών σε περιεγχειρητικό πλαίσιο

## **Βιβλιογραφία**

- 1) Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, Milford-Beland S, Fitzgerald S, Hermann A, Messenger J, Moussa I, Garratt K, Rumsfeld J, Brindis RG. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 13;60(20):2017-31. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.966. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23083784.
- 2) Rose J, Weiser TG, Hider P, Wilson L, Gruen RL, Bickler SW (2015) Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO global health estimate. *Lancet Glob Health* 3(Suppl 2):S13–S20
- 3) Smilowitz NR, Lorin J, Berger JS. Risks of noncardiac surgery early after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2019 Nov;217:64-71. doi: 10.1016/j.ahj.2019.07.010. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31514076; PMCID: PMC6861674.
- 4) Hawn MT, Graham LA, Richman JS, et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013; 310:1462-72
- 5) Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O’Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith Jr SC, Focused Update Writing Group, 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease, *Journal of the American College of Cardiology* (2016), doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513.
- 6) Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Blood*. 2012 Dec 6;120(24):4699-705. doi: 10.1182/blood-2012-05-423228. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22855600; PMCID: PMC3653565.
- 7) Darvish-Kazem S, Douketis JD. Perioperative management of patients having noncardiac surgery who are receiving anticoagulant or antiplatelet therapy: an evidence-based but practical approach. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Oct;38(7):652-60. doi: 10.1055/s-0032-1326781. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23034826.
- 8) Childers CP, Maggard-Gibbons M, Ulloa JG, MacQueen IT, Miake-Lye IM, Shanman R, Mak S, Beroes JM, Shekelle PG. Perioperative management of antiplatelet therapy

in patients undergoing non-cardiac surgery following coronary stent placement: a systematic review. *Syst Rev*. 2018 Jan 10;7(1):4. doi: 10.1186/s13643-017-0635-z. PMID: 29321066; PMCID: PMC5763575.

- 9) Cao D, Levin MA, Sartori S, Claessen B, Roumeliotis A, Zhang Z, Nicolas J, Chandiramani R, Bedekar R, Waseem Z, Goel R, Chiarito M, Lupo B, Jhang J, Dangas GD, Baber U, Bhatt DL, Sharma SK, Kini AS, Mehran R. Perioperative risk and antiplatelet management in patients undergoing non-cardiac surgery within 1 year of PCI. *J Thromb Thrombolysis*. 2022 Feb;53(2):380-389. doi: 10.1007/s11239-021-02539-8. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34386899.
- 10) Rossini R, Musumeci G, Capodanno D, Lettieri C, Limbruno U, Tarantini G, Russo N, Calabria P, Romano M, Inashvili A, Sirbu V, Guagliumi G, Valsecchi O, Senni M, Gavazzi A, Angiolillo DJ. Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery. Results of a multicentre registry. *Thromb Haemost*. 2015 Feb;113(2):272-82. doi: 10.1160/TH14-05-0436. Epub 2014 Oct 2. PMID: 25274620.
- 11) Ong WL, Koh TL, Fletcher J, Gruen R, Royce P. Perioperative Management of Antiplatelets and Anticoagulants Among Patients Undergoing Elective Transurethral Resection of the Prostate--A Single Institution Experience. *J Endourol*. 2015 Nov;29(11):1321-7. doi: 10.1089/end.2015.0115. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26154769.
- 12) Kim C, Kim JS, Kim H, Ahn SG, Cho S, Lee OH, Park JK, Shin S, Moon JY, Won H, Suh Y, Cho JR, Cho YH, Oh SJ, Lee BK, Hong SJ, Shin DH, Ahn CM, Kim BK, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y. Consensus Decision-Making for the Management of Antiplatelet Therapy before Non-Cardiac Surgery in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention With Second-Generation Drug-Eluting Stents: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021 Apr 20;10(8):e020079. doi: 10.1161/JAHA.120.020079. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33843258; PMCID: PMC8174156.
- 13) Kim C, Kim JS, Kim H, Ahn SG, Cho S, Lee OH, Park JK, Shin S, Moon JY, Won H, Suh Y, Cho JR, Cho YH, Oh SJ, Lee BK, Hong SJ, Shin DH, Ahn CM, Kim BK, Ko YG, Choi D, Hong MK, Jang Y. Patterns of Antiplatelet Therapy During Noncardiac Surgery in Patients With Second-Generation Drug-Eluting Stents. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jun 2;9(11):e016218. doi: 10.1161/JAHA.119.016218. Epub 2020 May 16. PMID: 32419586; PMCID: PMC7428980

- 14) Mujagic E, Zeindler J, Coslovsky M, Mueller C, du Fay de Lavallaz J, Jeger R, Kaiser C, Gurke L, Wolff T. Perioperative major adverse cardiac events in urgent femoral artery repair after coronary stenting are less common than previously reported. *J Vasc Surg.* 2019 Jul;70(1):216-223. doi: 10.1016/j.jvs.2018.11.035. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30922743.
- 15) Smith BB, Warner MA, Warner NS, Hanson AC, Smith MM, Rihal CS, Gulati R, Bell MR, Nuttall GA. Cardiac Risk of Noncardiac Surgery After Percutaneous Coronary Intervention With Second-Generation Drug-Eluting Stents. *Anesth Analg.* 2019 Apr;128(4):621-628. doi: 10.1213/ANE.0000000000003408. PMID: 30169404
- 16) Schizas D, Theochari NA, Theochari CA, Kokkinidis DG, Domi V, Mpaili E, Jonnalagadda AK, Kapelouzou A, Bakopoulos A, Liakakos T. Perioperative Management of Antiplatelet Therapy in Patients With History of Coronary Artery Disease Undergoing Surgery for Esophageal Cancer: A Single-center Experience. *In Vivo.* 2019 Mar-Apr;33(2):621-626. doi: 10.21873/invivo.11519. PMID: 30804150; PMCID: PMC6506307.
- 17) Baschin M, Selleng S, Hummel A, Diedrich S, Schroeder HW, Kohlmann T, Westphal A, Greinacher A, Thiele T. Preoperative platelet transfusions to reverse antiplatelet therapy for urgent non-cardiac surgery: an observational cohort study. *J Thromb Haemost.* 2018 Apr;16(4):709-717. doi: 10.1111/jth.13962. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29383871
- 18) Bowman S, Gass J, Weeks P. Antiplatelet Therapy Bridging With Cangrelor in Patients With Coronary Stents: A Case Series. *Ann Pharmacother.* 2019 Feb;53(2):171-177. doi: 10.1177/1060028018795840. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30132336
- 19) Atay SM, Correa AM, Hofstetter WL, Mehran RJ, Rice DC, Roth JA, Sepesi B, Swisher SG, Vaporciyan AA, Walsh G, Antonoff MB. Perioperative Outcomes of Patients Undergoing Lobectomy on Clopidogrel. *Ann Thorac Surg.* 2017 Dec;104(6):1821-1828. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.021. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28987393.
- 20) Strosberg DS, Corbey T, Henry JC, Starr JE. Preoperative antiplatelet use does not increase incidence of bleeding after major operations. *Surgery.* 2016 Oct;160(4):968-976. doi: 10.1016/j.surg.2016.05.031. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27450711.
- 21) Barra ME, Fanikos J, Gerhard-Herman MD, Bhatt DL. Bridging Experience With Eptifibatide After Stent Implantation. *Crit Pathw Cardiol.* 2016 Sep;15(3):82-8. doi: 10.1097/HPC.0000000000000084. PMID: 27465001

- 22) Tanaka A, Ishii H, Tatami Y, Shibata Y, Osugi N, Ota T, Kawamura Y, Suzuki S, Nagao Y, Matsushita T, Murohara T. Unfractionated Heparin during the Interruption of Antiplatelet Therapy for Non-cardiac Surgery after Drug-eluting Stent Implantation. *Intern Med.* 2016;55(4):333-7. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5495. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26875956.
- 23) Ogawa Y, Tominaga T. Sellar and parasellar tumor removal without discontinuing antithrombotic therapy. *J Neurosurg.* 2015 Sep;123(3):794-8. doi: 10.3171/2014.9.JNS141088. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25699416.
- 24) Salters C, Bradley B, Charnigo RJ, Shah Z, Meehan J, Abdel-Latif A, Ziada KM. Incidence, nature, and temporal trends of adverse events associated with noncardiac procedures among veterans with drug-eluting coronary artery stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015 Aug;86(2):211-9. doi: 10.1002/ccd.25706. Epub 2015 May 6. PMID: 25323046; PMCID: PMC4476539.
- 25) Rahman M, Donnangelo LL, Neal D, Mogali K, Decker M, Ahmed MM. Effects of Perioperative Acetyl Salicylic Acid on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumor. *World Neurosurg.* 2015 Jul;84(1):41-7. doi: 10.1016/j.wneu.2015.02.016. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25727304.
- 26) Omar HR, Sprenker C, Karlinski R, Camporesi EM, Mangar D. Late and very late drug-eluting stent thrombosis in the immediate postoperative period after antiplatelet withdrawal: a retrospective study. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2014 Oct;8(5):185-92. doi: 10.1177/1753944714542592. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25015068
- 27) Fujikawa T, Maekawa H, Shiraishi K, Tanaka A. Successful resection of complicated bleeding arteriovenous malformation of the jejunum in patients starting dual-antiplatelet therapy just after implanting a drug-eluting coronary stent. *BMJ Case Rep.* 2012 Sep 24;2012:bcr2012006779. doi: 10.1136/bcr-2012-006779. PMID: 23008375; PMCID: PMC4543713
- 28) Tokushige A, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Iwabuchi M, Shizuta S, Tada T, Tazaki J, Kato Y, Hayano M, Abe M, Ehara N, Inada T, Kaburagi S, Hamasaki S, Tei C, Nakashima H, Ogawa H, Tatami R, Suwa S, Takizawa A, Nohara R, Fujiwara H, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Kita T, Kimura T; CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2 investigators. Incidence and outcome of surgical procedures after coronary bare-metal and drug-eluting stent implantation: a report from the CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012

- Apr;5(2):237-46. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.963728. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22396582
- 29) Ceppa DP, Welsby IJ, Wang TY, Onaitis MW, Tong BC, Harpole DH, D'Amico TA, Berry MF. Perioperative management of patients on clopidogrel (Plavix) undergoing major lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2011 Dec;92(6):1971-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.07.052. Epub 2011 Oct 5. PMID: 21978871; PMCID: PMC4089873
  - 30) Brancati MF, Giammarinaro M, Burzotta F, Trani C, Coroleu SF, Porto I, Tommasino A, Leone AM, Niccoli G, Mongiardo R, Mazzari MA, Schiavoni G, Crea F. Outcome of non-cardiac surgery after stent implantation in the DES era: results of the Surgery After Stent (SAS) registry. *J Invasive Cardiol.* 2011 Feb;23(2):44-9. PMID: 21297198
  - 31) Cohen E, Osherov AB, Edry R, Sebbag A, Massalha S, Kerner A, Roguin A. Perioperative antiplatelet therapy in patients with coronary stents. *Int J Cardiol.* 2010 Dec 3;145(3):548-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.04.091. Epub 2010 May 31. PMID: 20554064.
  - 32) Assali A, Vaknin-Assa H, Lev E, Bental T, Ben-Dor I, Teplitsky I, Brosh D, Fuchs S, Eidelman L, Battler A, Kornowski R. The risk of cardiac complications following noncardiac surgery in patients with drug eluting stents implanted at least six months before surgery. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Nov 15;74(6):837-43. doi: 10.1002/ccd.22158. PMID: 19626693.
  - 33) Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, Maniar P, Lakhani SV, Waksman R, Lindsay J. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004 Oct;63(2):141-5. doi: 10.1002/ccd.20124. PMID: 15390248.
  - 34) Conroy M, Bolsin SN, Black SA, Orford N. Perioperative complications in patients with drug-eluting stents: a three-year audit at Geelong Hospital. *Anaesth Intensive Care.* 2007 Dec;35(6):939-44. doi: 10.1177/0310057X0703500613. PMID: 18084986.
  - 35) Howell SJ, Hoeks SE, West RM, Wheatcroft SB, Hoeft A; OBTAIN Investigators of European Society of Anaesthesiology (ESA) Clinical Trial Network. Prospective observational cohort study of the association between antiplatelet therapy, bleeding and thrombosis in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2019 Feb;122(2):170-179. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.029. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30686302.

- 36) Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Capodanno D, Lettino M, Trabattoni D, Pilleri A, Calabria P, Colombo P, Bernabò P, Ferlini M, Ferri M, Tarantini G, De Servi S, Savonitto S. Antiplatelet therapy and outcome in patients undergoing surgery following coronary stenting: Results of the surgery after stenting registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017 Jan;89(1):E13-E25. doi: 10.1002/ccd.26629. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27404797.
- 37) Wąsowicz M, Syed S, Wijeyesundera DN, Starzyk Ł, Grewal D, Ragoonanan T, Harsha P, Travis G, Carroll J, Karkouti K, Beattie WS. Effectiveness of platelet inhibition on major adverse cardiac events in non-cardiac surgery after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2016 Apr;116(4):493-500. doi: 10.1093/bja/aev556. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26888800.
- 38) Cattano D, Altamirano AV, Kaynak HE, Seitan C, Paniccia R, Chen Z, Huang H, Prisco D, Hagberg CA, Pivalizza EG. Perioperative assessment of platelet function by Thromboelastograph Platelet Mapping in cardiovascular patients undergoing non-cardiac surgery. *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Jan;35(1):23-30. doi: 10.1007/s11239-012-0788-5. PMID: 22851059.
- 39) Alcock RF, Naoum C, Aliprandi-Costa B, Hillis GS, Brieger DB. The peri-operative management of anti-platelet therapy in elective, non-cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2013 Jul 31;167(2):374-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.096. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22273438.
- 40) Albaladejo P, Marret E, Samama CM, Collet JP, Abhay K, Loutrel O, Charbonneau H, Jaber S, Thoret S, Bosson JL, Piriou V. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart.* 2011 Oct;97(19):1566-72. doi: 10.1136/hrt.2011.224519. Epub 2011 Jul 26. PMID: 21791513.
- 41) Cerfolio RJ, Minnich DJ, Bryant AS. General thoracic surgery is safe in patients taking clopidogrel (Plavix). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Nov;140(5):970-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.051. PMID: 20804992.
- 42) Godet G, Le Manach Y, Lesache F, Perbet S, Coriat P. Drug-eluting stent thrombosis in patients undergoing non-cardiac surgery: is it always a problem? *Br J Anaesth.* 2008 Apr;100(4):472-7. doi: 10.1093/bja/aen033. Epub 2008 Mar 1. PMID: 18310674.
- 43) Roth E, Purnell C, Shabalov O, Moguillansky D, Hernandez CA, Elnicki M. Perioperative management of a patient with recently placed drug-eluting stents requiring urgent spinal surgery. *J Gen Intern Med.* 2012 Aug;27(8):1080-3. doi:

- 10.1007/s11606-012-1995-7. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22331401; PMCID: PMC3403131.
- 44) Wessler JD, Saldana F, Giugliano RP. Bridging therapy after recent stent implantation: case report and review of data. *Cardiovasc Revasc Med*. 2012 Jan-Feb;13(1):30-8. doi: 10.1016/j.carrev.2011.08.004. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22019210.
  - 45) Rouine-Rapp K, McDermott MW. Perioperative management of a neurosurgical patient with a meningioma and recent coronary artery stent. *J Clin Anesth*. 2013 May;25(3):228-31. doi: 10.1016/j.jclinane.2012.11.007. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23688961.
  - 46) Killu AM, Wright RS, Kopecky SL. Questions and answers on proper peri-operative management of antiplatelet therapy after coronary stent implantation to prevent stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2013 Oct 1;112(7):1046-50. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.041. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23891247.
  - 47) Singh M, Bolla VH, Berg R. A case of in-stent thrombosis in a patient with drug eluting stents during perioperative management with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Dec 1;82(7):1108-12. doi: 10.1002/ccd.24845. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23378243.
  - 48) Bigalke B, Geisler T, Hövelborn T, May AE, Gawaz M. Management of perioperative stent thrombosis in patients undergoing surgery. *Platelets*. 2010;21(7):578-82. doi: 10.3109/09537101003682709. PMID: 20632898.
  - 49) Marcucci C, Chassot PG, Gardaz JP, Magnusson L, Ris HB, Delabays A, Spahn DR. Fatal myocardial infarction after lung resection in a patient with prophylactic preoperative coronary stenting. *Br J Anaesth*. 2004 May;92(5):743-7. doi: 10.1093/bja/aei110. Epub 2004 Mar 5. PMID: 15003980.
  - 50) Sharma A, Berkeley A. Intraoperative drug-eluting stent thrombosis in a patient undergoing robotic prostatectomy. *J Clin Anesth*. 2009 Nov;21(7):517-20. doi: 10.1016/j.jclinane.2008.11.013. PMID: 20006260.
  - 51) Calnan MW, Crawford AN. A Case Report of Cangrelor Bridge Therapy for a Diagnostic Bronchoscopy With Biopsy. *J Pharm Pract*. 2020 Apr;33(2):231-235. doi: 10.1177/0897190018795343. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30139291.
  - 52) Khan AA, Murtaza G, Khalid M, Finniss M, Helton T. Efficacy of Cangrelor as Bridging Therapy Post PCI. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2020;20(3):227-231. doi: 10.2174/1871529X20666200228114925. PMID: 32108005; PMCID: PMC8226151.

- 53) Broad L, Lee T, Conroy M, Bolsin S, Orford N, Black A, Birdsey G. Successful management of patients with a drug-eluting coronary stent presenting for elective, non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2007 Jan;98(1):19-22. doi: 10.1093/bja/ael318. Epub 2006 Nov 22. PMID: 17124186.
- 54) Head DE, Sebranek JJ, Zahed C, Coursin DB, Prielipp RC. A tale of two stents: perioperative management of patients with drug-eluting coronary stents. *J Clin Anesth*. 2007 Aug;19(5):386-96. doi: 10.1016/j.jclinane.2007.02.004. PMID: 17869994.
- 55) Fujikawa T, Maekawa H, Shiraishi K, Tanaka A. Successful resection of complicated bleeding arteriovenous malformation of the jejunum in patients starting dual-antiplatelet therapy just after implanting a drug-eluting coronary stent. *BMJ Case Rep*. 2012 Sep 24;2012:bcr2012006779. doi: 10.1136/bcr-2012-006779. PMID: 23008375; PMCID: PMC4543713.
- 56) Tomescu D, Popescu M. Emergency Surgery in a Critically Ill Patient with Major Drug-Induced Bleeding and Severe Ischaemic Heart Failure. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2017 Feb 18;3(1):34-38. doi: 10.1515/jccm-2017-0003. PMID: 29967869; PMCID: PMC5769891.
- 57) Peeters SM, Nagasawa D, Gaonkar B, Niu T, Tucker A, Attiah M, Babayan D, Moreland N, Yang I, Press MC, Macyszyn L. Perioperative dual antiplatelet therapy for patients undergoing spine surgery soon after drug eluting stent placement. *Surg Neurol Int*. 2021 Jun 28;12:302. doi: 10.25259/SNI\_337\_2021. PMID: 34345443; PMCID: PMC8326059.
- 58) Darvish-Kazem S, Gandhi M, Marcucci M, Douketis JD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with a coronary stent who need noncardiac surgery: a systematic review of clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 Dec;144(6):1848-1856. doi: 10.1378/chest.13-0459. PMID: 23928727.
- 59) Shah S, Urtecho M, Firwana M, Nayfeh T, Hasan B, Nanaa A, Saadi S, Flynn DN, Abd-Rabu R, Seisa MO, Rajjoub NS, Hassett LC, Spyropoulos AC, Douketis JD, Murad MH. Perioperative Management of Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2022 Oct 21;6(6):564-573. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2022.09.006. PMID: 36304523; PMCID: PMC9594114.
- 60) Ghadimi K, Thompson A. Update on perioperative care of the cardiac patient for noncardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015 Jun;28(3):342-8. doi: 10.1097/ACO.000000000000193. PMID: 25915204.

- 61) Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-e350S. doi: 10.1378/chest.11-2298. Erratum in: *Chest*. 2012 Apr;141(4):1129. PMID: 22315266; PMCID: PMC3278059.
- 62) Maggard Gibbons M, Ulloa JG, Macqueen IT, Childers CP, Miake-Lye IM, Shanman R, Beroes JM, Shekelle P. Management of Antiplatelet Therapy Among Patients on Antiplatelet Therapy for Coronary or Cerebrovascular Disease or with Prior Percutaneous Cardiac Interventions Undergoing Elective Surgery: A Systematic Review [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2017 Jun. PMID: 29276891.
- 63) Sigrun Halvorsen, Julinda Mehilli, Salvatore Cassese, Trygve S Hall, Magdy Abdelhamid, Emanuele Barbato, Stefan De Hert, Ingrid de Laval, Tobias Geisler, Lynne Hinterbuchner, Borja Ibanez, Radosław Lenarczyk, Ulrich R Mansmann, Paul McGreavy, Christian Mueller, Claudio Muneretto, Alexander Niessner, Tatjana S Potpara, Arsen Ristić, L Elif Sade, Henrik Schirmer, Stefanie Schüpke, Henrik Sillesen, Helge Skulstad, Lucia Torracca, Oktay Tutarel, Peter Van Der Meer, Wojtek Wojakowski, Kai Zacharowski, ESC Scientific Document Group , 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC), *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 39, 14 October 2022, Pages 3826–3924, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
- 64) Banerjee S, Angiolillo DJ, Boden WE, Murphy JG, Khalili H, Hasan AA, Harrington RA, Rao SV. Use of Antiplatelet Therapy/DAPT for Post-PCI Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 11;69(14):1861-1870. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.012. PMID: 28385315.
- 65) Nagalla S, Sarode R. Role of Platelet Transfusion in the Reversal of Anti-Platelet Therapy. *Transfus Med Rev*. 2019 Apr;33(2):92-97. doi: 10.1016/j.tmr.2019.01.002. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30814031.
- 66) Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, et al. Tranexamic acid in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2022;386 (21):1986–97

- 67) Huang PH, Croce KJ, Bhatt DL, Resnic FS. Recommendations for management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective noncardiac surgery after coronary stent implantation. *Crit Pathw Cardiol.* 2012 Dec;11(4):177-85. doi: 10.1097/HPC.0b013e31826c53cd. Erratum in: *Crit Pathw Cardiol.* 2013 Sep;12(3):175. Dosage error in article text. PMID: 23149359.
- 68) Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet.* 2013 Nov 23;382(9906):1714-22. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1. Epub 2013 Sep 1. PMID: 24004642.
- 69) Webster TD, Vaishnava P, Eagle KA. Perioperative management of dual anti-platelet therapy. *Hosp Pract* (1995). 2016 Dec;44(5):237-241. doi: 10.1080/21548331.2016.1260997. Epub 2016 Dec 4. PMID: 27846735.
- 70) Tandar A, Velagapudi KN, Wilson BD, Boden WE. Perioperative antiplatelet management in patients with coronary artery stenting. *Hosp Pract* (1995). 2012 Apr;40(2):118-30. doi: 10.3810/hp.2012.04.977. PMID: 22615086.
- 71) Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS Jr, Nnacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 Jan 18;145(3):e4-e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039. Epub 2021 Dec 9. Erratum in: *Circulation.* 2022 Mar 15;145(11):e771. PMID: 34882436.
- 72) Milder DA, Kam PC. Perioperative implications of newer generation drug-eluting coronary stents: A narrative review. *Anaesth Intensive Care.* 2021 Sep;49(5):338-348. doi: 10.1177/0310057X20984792. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34134534.
- 73) Gurajala I, Gopinath R. Perioperative management of patient with intracoronary stent presenting for noncardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2016 Jan-Mar;19(1):122-31. doi: 10.4103/0971-9784.173028. PMID: 26750683; PMCID: PMC4900389.

- 74) Cao D, Chandiramani R, Capodanno D, Berger JS, Levin MA, Hawn MT, Angiolillo DJ, Mehran R. Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Jan;18(1):37-57. doi: 10.1038/s41569-020-0410-z. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32759962.
- 75) Foëx P. Innovations in management of cardiac disease: drugs, treatment strategies and technology. *Br J Anaesth*. 2017 Dec 1;119(suppl\_1):i23-i33. doi: 10.1093/bja/aex327. PMID: 29161389
- 76) Bangalore S, Silbaugh TS, Normand SL, Lovett AF, Welt FG, Resnic FS. Drug-eluting stents versus bare metal stents prior to noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85:533–541
- 77) Saia F. Surgery after drug-eluting stent implantation: it's not all doom and gloom! *J Thorac Dis*. 2017 Apr;9(4):E373-E377. doi: 10.21037/jtd.2017.03.126. PMID: 28523181; PMCID: PMC5418275.
- 78) Rohatgi N, Zehnder JL, Smilowitz NR. Management of Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Stents Undergoing Noncardiac Surgery. *Am J Med*. 2022 Sep;135(9):e305-e307. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.05.014. Epub 2022 May 28. PMID: 35636479.
- 79) Essandoh M, Dalia AA, Albaghdadi M, George B, Stoicea N, Shabsigh M, Rao SV. Perioperative Management of Dual-Antiplatelet Therapy in Patients With New-Generation Drug-Eluting Metallic Stents and Bioresorbable Vascular Scaffolds Undergoing Elective Noncardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Oct;31(5):1857-1864. doi: 10.1053/j.jvca.2017.04.046. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28826683.
- 80) Dalal A. Organ transplantation and drug eluting stents: Perioperative challenges. *World J Transplant*. 2016 Dec 24;6(4):620-631. doi: 10.5500/wjt.v6.i4.620. PMID: 28058211; PMCID: PMC5175219
- 81) Douketis JD, Darvish-Kazem S, Spencer N, Tafur A. Perioperative management of patients who are receiving antiplatelet therapy: a case-based, evidence-informed approach. *Pol Arch Intern Med*. 2018 Dec 21;128(12):771-778. doi: 10.20452/pamw.4403. Epub 2018 Dec 21. Erratum in: *Pol Arch Intern Med*. 2019 Jan 31;129(1):72. PMID: 30575713.
- 82) Moster, M., Bolliger, D. Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: 2022 Update. *Curr Anesthesiol Rep* **12**, 286–296 (2022)

- 83) Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, Masiero G, Barbato E, Calabrò P, Capodanno D, Leonardi S, Lettino M, Limbruno U, Menozzi A, Marchese UOA, Saia F, Valgimigli M, Agno W, Falanga A, Corcione A, Locatelli A, Montorsi M, Piazza D, Stella A, Bozzani A, Parolari A, Carone R, Angiolillo DJ; Italian Society of Interventional Cardiology (SICI-GISE); Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis (SISCT); Italian Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine (SIAARTI); Italian Society of Surgery (SIC); Italian Society for Cardiac Surgery (SICCH); Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery (SICVE); Italian Society of Urology (SIU); Italian Orthopaedic Society (SIOT); Italian Society of Thoracic Surgeons (SICT); Italian Federation of Scientific Societies of Digestive System Diseases (FISMAD); Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED); Italian Association of Hospital Gastroenterology and Digestive Endoscopy (AIGO); Italian Association of Gastroenterology and Digestive Endoscopy (SIGE); Italian Society of Maxillofacial Surgery (SICMF); Italian Society of Reconstructive Plastic Surgery and Aesthetics (SICPRE); Italian Society of Gynecology and Obstetrics (SIGO); Italian Society of Neurosurgery (SINch); Italian Association of Hospital Pulmonologist (AIPO); Italian Society of Periodontology (SIdP); Italian Society of Ophthalmology (SOI); Italian Association of Hospital Otorhinolaryngologist (AOOI); Italian Association of Hospital Surgeons (ACOI); Association of Obstetricians Gynecologists Italian Hospital (AOGOI). A Multidisciplinary Approach on the Perioperative Antithrombotic Management of Patients With Coronary Stents Undergoing Surgery: Surgery After Stenting 2. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Mar 12;11(5):417-434. doi: 10.1016/j.jcin.2017.10.051. PMID: 29519377.
- 84) Voeltz MD, Manoukian SV. Cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: the BRIDGE study. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013 Jul;11(7):811-6. doi: 10.1586/14779072.2013.811972. PMID: 23895024.
- 85) Rosero EB, Rajan N, Joshi GP. Pro-Con Debate: Are Patients With Coronary Stents Suitable for Free-Standing Ambulatory Surgery Centers? *Anesth Analg.* 2023 Feb 1;136(2):218-226. doi: 10.1213/ANE.0000000000006237. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36638505.
- 86) Kietaibl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, Schlimp CJ, Vandermeulen E, Volk T, von Heymann C, Wolmarans M, Afshari A. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J*

Anaesthesiol. 2022 Feb 1;39(2):100-132. doi: 10.1097/EJA.0000000000001600. PMID: 34980845.

- 87) Kilic A, Sultan IS, Arnaoutakis GJ, Black JH 3rd, Reifsnyder T. Significant differences between vascular and nonvascular surgeons in the perioperative management of antiplatelet therapies in patients with coronary stents. *Ann Vasc Surg.* 2015 Apr;29(3):526-33.e2. doi: 10.1016/j.avsg.2014.09.031. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25476748.
- 88) Vetter TR, Boudreaux AM, Papapietro SE, Smith PW, Taylor BB, Porterfield JR Jr. The perioperative management of patients with coronary artery stents: surveying the clinical stakeholders and arriving at a consensus regarding optimal care. *Am J Surg.* 2012 Oct;204(4):453-461.e2. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.02.012. Epub 2012 May 21. PMID: 22621834.