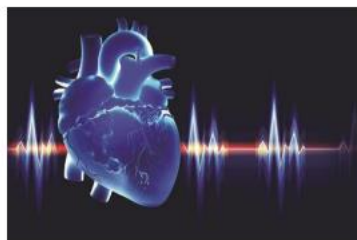




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ
- ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«LVAD ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ»

υπό

Βασιλικής Ηλιοπούλου

ΠΕ Νοσηλεύτρια

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Ιούνιος 2024



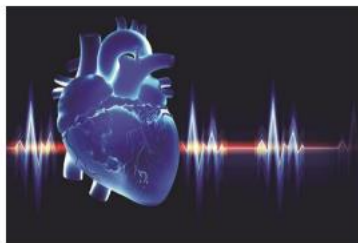
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ
- ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



«LVAD and antithrombotic therapy»

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου
δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη
δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω
παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας»

Υπογραφή: Βασιλική Ηλιοπούλου

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΦΙΛΙΠΠΟΣ Κ. ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Τρυποσκιάδης Φίλιππος, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Καθηγητής Καρδιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),*
2. Α. Ξανθόπουλος, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
3. Μ. Παπαμιχάλης, Επιμελητής Α' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Χρ. Πάντσιος, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

«LVAD and antithrombotic therapy»

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος με τίτλο: Καρδιακή Ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή Αποκατάσταση του τμήματος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, οι οποίοι με βοήθησαν να διευρύνω τις γνώσεις μου στα θεματικά πεδία που διδάσκουν με κατάρτιση και συνέπεια.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου κ. Τρυποσκιάδη Φίλιππο για τη σημαντική συμβολή του στην περάτωση της συγκεκριμένης εργασίας, ο οποίος με τις καίριες επισημάνσεις του με βοήθησε ουσιαστικά στη συγγραφή της παρούσας μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου Κυριακή Κολπετίνου και Ιουλία Τόσκα που με ενθάρρυναν και υπήρξαν συνοδοιπόροι σε αυτήν τη προσπάθεια.

Περίληψη

Ως αποτέλεσμα της εμφάνισης των συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVADs), οι θεραπευτικές επιλογές που είναι διαθέσιμες σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια έχουν υποστεί σημαντική αλλαγή. Αυτές οι συσκευές μπορούν να χρησιμεύσουν είτε ως γέφυρα για μεταμόσχευση είτε ως θεραπεία προορισμού για ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση. Υπάρχει μια σειρά από δυσκολίες που εμπλέκονται στη διαχείριση ασθενών που έχουν LVAD, παρά το γεγονός ότι υπάρχουν σημαντικά πλεονεκτήματα όσον αφορά την επιβίωση, τη λειτουργική κατάσταση και την ποιότητα ζωής. Η τρέχουσα ανασκόπηση παρέχει μια σύνοψη των υπαρχουσών πληροφοριών για να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων σχετικά με την αντιπηκτική θεραπεία και τη διαχείριση προβλημάτων αιμορραγίας. Παρέχει επίσης μια περιγραφή των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που αποτελούν τη βάση των μετασχηματισμών στο αιμοστατικό προφίλ ασθενών με LVAD.

Λέξεις κλειδιά: LVAD, καρδιακή ανεπάρκεια, αντιπηκτική θεραπεία

Abstract

As a result of the emergence of left ventricular assist devices (LVADs), the treatment choices available to patients with severe heart failure have undergone a significant transformation. These devices can serve either as a bridge to transplant or as destination therapy for patients who are not suitable for transplant. There are a number of difficulties involved in the management of patients who have LVADs, despite the fact that there are significant advantages in terms of survival, functional status, and quality of life. The current review provides a summary of the existing information to help clinical decision making with regard to anticoagulant treatment and the management of bleeding problems. It also provides a description of the pathophysiological mechanisms that underlie the transformations in the hemostatic profile of patients with LVAD.

Key word: LVAD, heart failure, anticoagulant treatment

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract	7
Εισαγωγή.....	10
Κεφάλαιο 1: Καρδιακή ανεπάρκεια.....	12
1.1 Ορισμός	12
1.2 Επιδημιολογία.....	12
1.3 Διάγνωση και πρόγνωση.....	13
1.4 Θεραπεία.....	14
Κεφάλαιο 2: Σύστημα πήξης	16
2.1 Πρωτοπαθής αιμόσταση.....	16
2.2 Δευτερογενής Αιμόσταση	19
2.3 Τριτογενής Αιμόσταση: Ινωδόλυση	22
Κεφάλαιο 3: LVAD	24
3.1 Τεχνολογία και χρήση της LVAD.....	24
3.2 Επιλογή ασθενούς.....	24
3.3 Εκτιμήσεις σχετικά με την υποψηφιότητα της LVAD.....	27
3.3.1 Ηλικία	27
3.3.2 Ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας.....	28
3.3.3 Εκτίμηση της απόδοσης της δεξιάς κοιλίας.....	28
3.3.4 Κοιλιακές αρρυθμίες.....	29
3.3.5 Ανωμαλίες γέννησης που επηρεάζουν την καρδιά	30
3.3.6 Αιμορραγικές καταστάσεις	30
3.3.7 Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας	31
Κεφάλαιο 4: LVAD και αντιθρομβωτική αγωγή.....	32
4.1 Επίδραση του LVAD στην αιμόσταση.....	32
4.1.1 Σύνδρομο Von Willebrand.....	32
4.1.2 Διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων	33
4.2 Θρομβοεμβολικές επιπλοκές.....	33
4.2.1 Διάγνωση θρόμβωσης αντλίας	35
4.3 Αντιπηκτική αγωγή.....	36
4.3.1 Άμεση μετεγχειρητική φάση.....	36
4.3.2 Μακροπρόθεσμη διαχείριση	37
4.3.3 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία	38

4.3.4 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα.....	35
4.4 Αντιμετώπιση θρόμβωσης αντλίας	40
Συμπεράσματα	41
Βιβλιογραφία	43

Εισαγωγή

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, οι συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας, γνωστές και ως LVADs (Left Ventricular Assist Devices), έχουν εξελιχθεί ως μέθοδος θεραπείας που είναι αποτελεσματική για ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και λειτουργούν ως γέφυρα για μεταμόσχευση (bridge to transplant). Το έτος 2016 χρησιμοποιήθηκε LVAD ως θεραπεία «γέφυρα» στο σαράντα τις εκατό των ασθενών που μεταμοσχευτήκαν. Υπό το πρίσμα του γεγονότος ότι τα LVAD έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά ως γέφυρα για τη μεταμόσχευση, οι ερευνητές άρχισαν να διερευνούν την πιθανότητα της χρήσης τους ως θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση (Lund et al., 2017).

Μετά την αποστράγγιση του αίματος από την κορυφή της αριστερής κοιλίας μέσω ενός σωληνίσκου εισροής, οι συσκευές υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (LVADs) αντλούν το αίμα στην ανιούσα αορτή μέσω ενός μοσχεύματος εκροής. Κάθε συσκευή πρέπει να διαθέτει έναν εξωτερικό ελεγκτή και ένα τροφοδοτικό που να συνδέεται με το LVAD μέσω μιας σήραγγας διαδερμικής γραμμής μετάδοσης κίνησης. Οι συσκευές LVAD που είναι πιο πρόσφατες χρησιμοποιούν μια περιστροφική αντλία συνεχούς ροής. Αυτές οι σύγχρονες συσκευές έχουν διάφορα πλεονεκτήματα σε σχέση με τις παλμικές συσκευές που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν. Αυτά τα πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν βελτιωμένη αιμοδυναμική, λειτουργία και ποιότητα ζωής των τελικών οργάνων, χαμηλότερο μέγεθος συσκευής και μεγαλύτερη διάρκεια ζωής. Αυτή τη στιγμή, η πλειονότητα των συσκευών που εμφυτεύονται σε όλο τον κόσμο είναι η συσκευή Heartmate II αξονικής ροής (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής) και η συσκευή HeartWare LVAD φυγόκεντρης ροής (Medtronic, Minneapolis, Μινεσότα, Ηνωμένες Πολιτείες από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής). Σε μια προσπάθεια περαιτέρω βελτίωσης των αποτελεσμάτων για ασθενείς με LVAD, ένα LVAD συνεχούς ροής τρίτης γενιάς που κατασκευάστηκε από την Thoratec Corporation στο Pleasanton της Καλιφόρνια των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, γνωστό ως HeartMate III, κυκλοφόρησε αρκετά πρόσφατα (Kirklin et al., 2017).

Παρά το γεγονός ότι οι συσκευές υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (LVADs) προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια όσον αφορά την ενισχυμένη επιβίωση, τη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής, η διαχείριση των ασθενών με LVAD είναι γεμάτη με πολλές δυσκολίες και υψηλή

συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Υπολογίζεται ότι μεταξύ 31 και 44 τοις εκατό των ασθενών εισάγονται ξανά στο νοσοκομείο τουλάχιστον μία φορά μέσα στον πρώτο μήνα μετά την εμφύτευση LVAD. Αυτό το ποσοστό αυξάνεται στο εξήντα τοις εκατό έξι μήνες μετά την εμφύτευση LVAD. Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταξινόμηση του φάσματος των προβλημάτων που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας LVAD. Πρώτα και κύρια, η επίμονη παρουσία μιας υποδόριας γραμμής οδήγησης θέτει τους ασθενείς με LVAD σε σημαντικό κίνδυνο λοιμώξεων, οι οποίες μπορεί να είναι δύσκολο να εξαλειφθούν με επιτυχία. Επιπλέον, οι ασθενείς με LVAD διατρέχουν πάντα κίνδυνο θρόμβωσης αντλίας και η εντατική αντιπηκτική αγωγή που χορηγείται για την πρόληψη αυτής της επιπλοκής θέτει αυτούς τους ασθενείς σε σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας. Όταν πρόκειται για ασθενείς με LVAD, ο πιο συνηθισμένος λόγος νοσηλείας είναι σοβαρά προβλήματα αιμορραγίας. (Agrawal et al., 2018; Maltais et al., 2017).

Για τον σκοπό της καθοδήγησης της λήψης κλινικών αποφάσεων στην αντιπηκτική θεραπεία και τα αιμορραγικά προβλήματα, η τρέχουσα ανασκόπηση θα επικεντρωθεί στην παθοφυσιολογική βάση της προκλητικής ισορροπίας μεταξύ θρόμβωσης και αιμόστασης σε ασθενείς με LVAD και θα συνθέσει επίσης τις πληροφορίες που είναι προς το παρόν διαθέσιμες.

Κεφάλαιο 1: Καρδιακή ανεπάρκεια

1.1 Ορισμός

Η Εταιρεία Καρδιακής Ανεπάρκειας της Αμερικής (HFSA), η Εταιρεία Καρδιακής Ανεπάρκειας (HFA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) και η Ιαπωνική Εταιρεία Καρδιακής Ανεπάρκειας (JHFS) εισήγαγαν από κοινού τον παγκόσμιο ορισμό της καρδιακής ανεπάρκειας (HF). Η καρδιακή ανεπάρκεια (HF) είναι μια ιατρική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα ή/και σημεία που προκύπτουν από μια ανωμαλία στη δομή ή τη λειτουργία της καρδιάς, η οποία επιβεβαιώνεται από αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων (NP) ή/και αντικειμενικές ενδείξεις συμφόρησης στην πνεύμονες ή σώμα. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) κατηγοριοποιούνται με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LV) σε τέσσερις ομάδες: σε αυτούς με μειωμένο EF (HF_rEF, EF ≤ 40%), ήπια μειωμένο EF (HF_{mr}EF, EF 41–49%), διατηρημένο EF (HF_pEF, EF ≥ 50%) και βελτιωμένο EF (HF_{imp}EF, EF αρχικής τιμής ≤ 40%, αύξηση ≥ 10 μονάδων στο EF και δεύτερο EF > 40%) (Abraham et al., 2020).

1.2 Επιδημιολογία

Ο συνολικός αριθμός των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αυξάνεται λόγω της πληθυσμιακής αύξησης και της γήρανσης του πληθυσμού. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας υπολογίζεται σε 64,3 εκατομμύρια άτομα. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της διαγνωσμένης καρδιακής ανεπάρκειας στις ανεπτυγμένες χώρες είναι συνήθως περίπου 1-2% του ενήλικου πληθυσμού. Οι Groenewegen et al. (2020) διαπίστωσε ότι ο πραγματικός επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) είναι 4,2%, και περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις περνούν απαρατήρητες.

Η σημαντική αύξηση του αριθμού των σχετικά νεαρών ατόμων που επηρεάζονται από αυτό το φαινόμενο, ιδιαίτερα σε έθνη με χαμηλό κοινωνικοδημογραφικό δείκτη, πιθανότατα αποδίδεται στην αύξηση των παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον, υπήρξε μια αξιοσημείωτη στροφή προς την HF_pEF ως αποτέλεσμα της ενισχυμένης συνειδητοποίησης της πάθησης και της συσχέτισής της με την παχυσαρκία και τη γήρανση του πληθυσμού. Η καρδιακή ανεπάρκεια συνεχίζει να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά ασθενειών και θανάτων (Seferovic et al., 2020; Ishigami et al., 2020).

Υπάρχουν διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι γυναίκες που έχουν διαγνωστεί ή πιστεύεται ότι πάσχουν από στεφανιαία νόσο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, είναι

συχνά μεγαλύτερες από τους άνδρες όταν διαγιγνώσκονται, πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) και φαίνεται να έχουν πιο ευνοϊκή πρόγνωση από τους άνδρες, ακόμη και μετά την προσαρμογή της ηλικίας. Πολλές έρευνες έχουν εξετάσει τις σχέσεις μεταξύ του φύλου και των αποτελεσμάτων της θεραπείας (Dewan et al., 2020).

1.3 Διάγνωση και πρόγνωση

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χρειάζονται βιοδείκτες για αποτελεσματική διαχείριση. Το νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) και το N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) σχετίζονται με τις πιέσεις στην αριστερή πλευρά της καρδιάς και τις πιέσεις στα πνευμονικά τριχοειδή αγγεία. Η καρδιακή τροπονίνη (Tn) παίζει καθοριστικό ρόλο στην αξιολόγηση της πρόγνωσης των ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια. Στη δοκιμή EMPEROR-Reduced, υψηλότερα επίπεδα καρδιακής Tn υψηλής ευαισθησίας συνδέθηκαν με αυξημένα ποσοστά συννοσηρότητας, πιο σοβαρή λειτουργική κατηγορία New York Heart Association (NYHA), μειωμένη νεφρική λειτουργία, υψηλότερες συγκεντρώσεις NP και επιδεινούμενη κλινική κατάσταση. Οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από τη χρήση ενός συνδυασμού NT-proBNP και Tn για την ενίσχυση της πρόβλεψης του κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας (Ferreira et al., 2020).

Η χρήση απεικονιστικών μεθόδων στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ευρέως αναγνωρισμένη. Το υπερηχογράφημα καρδιάς χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάγνωση και τη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας και χρησιμοποιείται σε διάφορες καταστάσεις όπως η αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας και της αιμοδυναμικής σταθερότητας του ασθενούς, η καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφίας, ως αρχική διερεύνηση, αποτελεί σύσταση κατηγορίας I στις κατευθυντήριες οδηγίες για την ΚΑ. Επιπλέον, το υπερηχοκαρδιογράφημα θεωρείται χρήσιμο για την καθοδήγηση της θεραπείας της ADHF (Advanced Heart Failure), επειδή είναι η μόνη διαθέσιμη απεικονιστική μέθοδος στο κρεβάτι του ασθενούς που μπορεί να αξιολογηθεί σε πραγματικό χρόνο με ελάχιστη παρέμβαση (Masaki Izumo, 2021).

Επίσης, η μαγνητική καρδιάς (CMRI) είναι μια αναίμακτη και ελάχιστα παρεμβατική εξέταση που μας δίνει ακριβή δεδομένα της αμφικοιλιακής λειτουργίας, της κοιλιακής

γεωμετρίας και μάζας, των παθολογιών των βαλβίδων, της περικαρδιακής συλλογής και της δομής του μυοκαρδίου, συμπεριλαμβανομένου του εντοπισμού και της ποσοτικοποίησης των ουλών του μυοκαρδίου και της φλεγμονής (Angelos C.Mitsas et al, 2022).

1.4 Θεραπεία

Η πλήρης κατανόηση της θεμελιώδους παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση προσαρμοσμένη στις συγκεκριμένες ανάγκες του κάθε ασθενούς. Υπάρχει μεγάλος αριθμός δοκιμαστικών στοιχείων που υποστηρίζουν σθεναρά τη χρήση ιατρικής θεραπείας κατευθυνόμενης με κατευθυντήριες γραμμές και θεραπειών που βασίζονται σε συσκευές για την πιο αποτελεσματική θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης. Οι νευροορμονικοί ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένων των A-MEA (Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης), των MRA (Ανταγωνιστές Υποδοχέα Αλδοστερόνης) και των β-αναστολέων, έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και ενισχύουν την επιβίωση. Συνιστώνται για τη θεραπεία όλων των ασθενών που έχουν επί του παρόντος ή είχαν προηγουμένως συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις. Οι β-αναστολείς και οι A-MEA είναι συνεργικοί και μπορούν να ξεκινήσουν ταυτόχρονα με τη διάγνωση του HFrEF. Οι ARNI (Αναστολείς Νεπριλυσίνης) είναι μια εναλλακτική λύση στους A-MEA για άτομα που εξακολουθούν να εμφανίζουν συμπτώματα παρά το γεγονός ότι λαμβάνουν την καλύτερη δυνατή θεραπεία με A-MEA, β-αποκλειστές και MRA. Προτείνεται η συμπερίληψη MRA (όπως η σπιρονολακτόνη ή η επλερερόνη) στο σχέδιο θεραπείας για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κατηγορίας II έως IV NYHA που έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) μικρότερο από 35%. Αυτό θα πρέπει να γίνεται επιπρόσθετα με τους αναστολείς MEA (ή το ARB εάν οι αναστολείς MEA δεν είναι ανεκτοί) και τους β-αναστολείς (Schwinger, 2021).

Ο σκοπός αυτού του συνδυασμού είναι να μειώσει τόσο την εμφάνιση επιπλοκών όσο και τον κίνδυνο θανάτου. Τα διουρητικά χορηγούνται προκειμένου να μειωθεί η καρδιακή συμφόριση και να μειωθεί η συμπτωματολογία. Επεμβατικές διαδικασίες όπως η εμφύτευση διακαθετηριακής αορτικής βαλβίδας (TAVI) για στένωση της αορτής, η επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας (TMVR) για την ανεπάρκεια μιτροειδούς και η θεραπεία επανασυγχρονισμού καρδιάς (CRT) για ασθενείς με

Αποκλεισμό Κλάδου Αριστερής Δέσμης (LBBB) και δυσλειτουργία κοιλότητας, καθώς και Χειρουργικές επιλογές όπως η Συσκευή Υποβοήθησης Αριστερής Κοιλίας (LVAD) και η Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη (CABG), μπορούν να πραγματοποιηθούν για να ενισχυθεί η καρδιακή λειτουργία (Schwinger, 2021).

Κεφάλαιο 2: Σύστημα πήξης

2.1 Πρωτοπαθής αιμόσταση

Όταν ένα αιμοφόρο αγγείο τραυματίζεται ή καταστραφεί, η αρχική απάντηση για την αποφυγή απώλειας αίματος είναι η αγγειοσυστολή, η οποία πυροδοτεί την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECs). Η ενεργοποίηση των ECs έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση του παράγοντα VWF, ο οποίος παίζει καθοριστικό ρόλο στην προσέλκυση αιμοπεταλίων στο κατεστραμμένο ενδοθήλιο. Ο παράγοντας Von Willebrand (VWF) αρχικά προσκολλάται στο εκτεθειμένο κολλαγόνο του κατεστραμμένου ενδοθελίου και στη συνέχεια προσελκύει τα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια εντοπίζοντας συγκεκριμένα τη γλυκοπρωτεΐνη Ib-V-IX (GPIb) στα αιμοπετάλια. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων ξεκινά με την αρχική αλληλεπίδραση μεταξύ του παράγοντα Von Willebrand (VWF) και των αιμοπεταλίων (Karampini, Bierings & Voorberg, 2020; Scridon, 2022).

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της καλής πήξης του αίματος και οι δράσεις τους μπορούν να συνοψιστούν χρησιμοποιώντας το τριπλό μνημονικό: προσκόλληση, ενεργοποίηση και συσσώρευση (Karampini, Bierings & Voorberg, 2020; Scridon, 2022).

Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων διευκολύνεται κυρίως από τον παράγοντα VWF, ο οποίος στρατολογεί τα αιμοπετάλια στο κατεστραμμένο ενδοθήλιο. Εκεί υπάρχει υψηλή συγκέντρωση κολλαγόνου και άλλων πρωτεϊνών που βρίσκονται στην εξωκυτταρική μήτρα. Όταν υποβάλλεται σε έντονες δυνάμεις διάτμησης, η περιοχή A3 του VWF αρχικά προσκολλάται στο υποενδοθηλιακό κολλαγόνο. Αυτή η διαδικασία ξεκινά το ξετύλιγμα του VWF και εκθέτει την περιοχή A1 του VWF, η οποία στη συνέχεια συνδέεται με τον υποδοχέα GPIb-V-IX των αιμοπεταλίων (GPIb). Η αλληλεπίδραση μεταξύ της αιμοπεταλιακής γλυκοπρωτεΐνης GPIb και του δεσμευμένου στο κολλαγόνο VWF χρησιμεύει για τη στερέωση των αιμοπεταλίων στη θέση της βλάβης. Τα αιμοπετάλια διαθέτουν πρόσθετες γλυκοπρωτεΐνες, όπως η γλυκοπρωτεΐνη Ia/IIa και η γλυκοπρωτεΐνη VI, που συνδέονται ειδικά με τα κολλαγόνα. Μέσω της αλληλεπίδρασης γλυκοπρωτεϊνών, πρωτεϊνών προσκόλλησης και διαλυτών προσδεμάτων, λαμβάνει χώρα σηματοδότηση, που οδηγεί στην ενεργοποίηση μορίων εντός του κυττάρου και στην επακόλουθη απελευθέρωσή τους στο εξωτερικό περιβάλλον. (Karampini, Bierings & Voorberg, 2020; Scridon, 2022).

Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων: Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων λαμβάνει χώρα με μια συντονισμένη αλληλουχία διεργασιών, οι οποίες μπορεί να συμβούν ταυτόχρονα, με αποτέλεσμα συνεργιστικά αποτελέσματα. Ένα από τα αρχικά στάδια της διαδικασίας ενεργοποίησης περιλαμβάνει μια τροποποίηση στη μορφή. Τα αιμοπετάλια παρουσιάζουν δισκοειδή σχήμα ενώ βρίσκονται σε ηρεμία. Ωστόσο, όταν ενεργοποιούνται, το κυτταρόπλασμά τους διαστέλλεται και ισοπεδώνεται, και ο κυτταροσκελετός αναδιοργανώνεται για να σχηματίσει προεκτάσεις που μοιάζουν με δάχτυλα, γνωστές ως λαμελλιπόδια και φιλοπόδια. Οι υποδοχείς προσκόλλησης υφίστανται ανακατανομή εντός των λιπιδικών σχεδίων και συγκεντρώνονται στα άκρα, γνωστά και ως κολλώδη άκρα. Η αλλαγή στη μορφή είναι κρίσιμη για την ενίσχυση της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων στο κατεστραμμένο ενδοθήλιο και σε άλλα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, αυξάνοντας έτσι την επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Αυτό, με τη σειρά του, προστατεύει το τραυματισμένο ενδοθήλιο και εμποδίζει σωματικά οποιαδήποτε πρόσθετη απώλεια αίματος (Karampini, Bierings & Voorberg, 2020; Scridon, 2022).

Ένα άλλο κρίσιμο στάδιο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι η μετατόπιση των φωσφολιπιδίων στην εξωτερική μεμβράνη. Τα αιμοπετάλια χρησιμοποιούν φλιπάσες, φλοπάσες και σκραμπλάση για να μεταφέρουν φωσφολιπίδια στην εξωτερική μεμβράνη. Αυτός ο μηχανισμός είναι ζωτικής σημασίας για τη στρατολόγηση και την ενεργοποίηση παραγόντων πήξης στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, κάτι που είναι απαραίτητο για την έναρξη της δευτερογενούς αιμόστασης (Karampini, Bierings & Voorberg, 2020; Scridon, 2022).

Έκκριση αιμοπεταλίων: Τα αιμοπετάλια αποτελούνται από τρεις διαφορετικούς τύπους κοκκίων: άλφα κοκκία, πυκνούς κόκκους και λυσοσώματα. Ο άλφα κόκκος, που είναι η μεγαλύτερη και πιο άφθονη μορφή κόκκων, περιλαμβάνει σημαντικές πρωτεΐνες που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην προσκόλληση, την αγγειογένεση και την επούλωση των πληγών. Οι πρωτεΐνες μήτρας όπως ο VWF, το ινωδογόνο και η βιτρονεκτίνη βρίσκονται στον άλφα κόκκο και παίζουν ρόλο στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων, το σχηματισμό θρόμβων, την ανάπτυξη και τη σταθεροποίηση. Οι κόκκοι άλφα φιλοξενούν επίσης αυξητικούς παράγοντες που διεγείρουν και ενισχύουν το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων. Τα κοκκία άλφα περιέχουν τόσο αγγειογόνους παράγοντες, οι οποίοι ενθαρρύνουν το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων, όσο και αντι-αγγειογόνους παράγοντες, που προάγουν τη σταθερότητα και των αγγείων. Τα

κοκκία άλφα περιέχουν κρίσιμα αγγειογόνα μόρια όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας και ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια. Από την άλλη πλευρά, οι αναστολείς αγγειογένεσης που βρίσκονται σε κοκκία άλφα περιλαμβάνουν την αγγειοστατίνη, τη θρομβοσπονδίνη και την ενδοστατίνη. Επιπλέον, οι κόκκοι άλφα περιλαμβάνουν ανοσολογικούς ρυθμιστές, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα αιμοπεταλίου 4 (PF4), CCL5 (RANTES) και ιντερλευκίνης-8 (IL-8) (Karampini, Bierings & Voorberg, 2020; Scridon, 2022).

Οι πυκνοί κόκκοι είναι μικροσκοπικοί κόκκοι που περιλαμβάνουν ATP, ADP, σεροτονίνη, ισταμίνη, ασβέστιο, ανόργανο διφωσφορικό, ανόργανο φωσφορικό και ασβέστιο. Τα μιτοχόνδρια παίζουν καθοριστικό ρόλο στα αιμοπετάλια δημιουργώντας ATP και ίσως συμβάλλοντας στον έλεγχο της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Karampini, Bierings & Voorberg, 2020; Scridon, 2022).

Τα αιμοπετάλια διαθέτουν ένα περίπλοκο δίκτυο διασυνδεδεμένων καναλιών που ονομάζετε ανοιχτό καναλιολογικό σύστημα. Αυτό το σύστημα εκτείνεται από το εσωτερικό των αιμοπεταλίων έως το εξωτερικό περιβάλλον. Παίζει ρόλο στη γρήγορη απελευθέρωση των συστατικών των κόκκων αιμοπεταλίων και στην απορρόφηση των κυκλοφορούντων πρωτεϊνών που αποθηκεύονται στους άλφα κόκκους. Ο παράγοντας πήξης V και το ινωδογόνο αποκτώνται από το αίμα και διατηρούνται στους άλφα κόκκους, αντί να παράγονται από τα αιμοπετάλια. Από την άλλη, τα αιμοπετάλια είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του VWF από την αρχή (Karampini, Bierings & Voorberg, 2020; Scridon, 2022).

Απελευθέρωση μικροσωματιδίων: Κατά τη διαδικασία ενεργοποίησης, τα αιμοπετάλια παράγουν και απελευθερώνουν ενεργά μικροσωματίδια. Αυτά τα μικροσωματίδια μπορούν να διακριθούν από άλλες δομές εντός του κυττάρου από την πλούσια σε φωσφολιπίδια μεμβράνη τους και την παρουσία γλυκοπρωτεϊνών στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Μπορεί να παίζουν ρόλο στη συσσώρευση αιμοπεταλίων και στο σχηματισμό θρόμβων αίματος (Karampini, Bierings & Voorberg, 2020; Scridon, 2022).

Συσσώρευση αιμοπεταλίων: Η γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), που μερικές φορές αναφέρεται ως ιντεγκρίνη $\alpha\text{IIb}\beta_3$, είναι ο κύριος υποδοχέας που βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Κάθε αιμοπετάλιο τυπικά διαθέτει κατά μέσο όρο 80.000 υποδοχείς GPIIb/IIIa. Όταν τα αιμοπετάλια βρίσκονται σε ηρεμία, το GPIIb/IIIa

βρίσκεται σε ανενεργό κατάσταση και δεν μπορεί να προσκολληθεί στους κύριους εταίρους δέσμευσής του, το ινωδογόνο και το VWF. Τα αιμοπετάλια υφίστανται μια διαδικασία που ονομάζεται ενεργοποίηση "μέσα-έξω" κατά την οποία αλλάζει η δομή της εξωκυτταρικής περιοχής του GPIIb/IIIa, με αποτέλεσμα μια πιο ενεργή έκδοση που έχει σημαντικά υψηλότερη συγγένεια για τους συνδέτες του (Karampini, Bierings & Voorberg, 2020; Scridon, 2022).

Επιπλέον, η επιφανειακή πυκνότητα του ενεργού GPIIb/IIIa κλιμακώνεται κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Το λειτουργικό GPIIb/IIIa είναι ζωτικής σημασίας για τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, χρησιμεύοντας ως το απόλυτο στάδιο στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που οδηγεί σε συσσωμάτωση. Αυτό συμβαίνει όταν τα αιμοπετάλια συνδέονται με ινωδογόνο και/ή VWF, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση αιμοπεταλίων ανεξάρτητα από τον ενεργοποιητή ή τον αγωνιστή. Δεν αποτελεί έκπληξη, οι μεταλλάξεις που εμποδίζουν τη λειτουργία του GPIIb/IIIa οδηγούν σε μια σοβαρή κατάσταση των αιμοπεταλίων γνωστή ως θρομβοπενία Glanzmann. Μετά το σχηματισμό ενός θρόμβου αιμοπεταλίων, απαιτείται η ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων για να δημιουργηθεί ένα πλέγμα ινώδους που μπορεί να ενισχύσει τον θρόμβο όταν εκτίθεται σε έντονη διατμητική τάση. Η απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από τα αιμοπετάλια στον εξωκυτταρικό χώρο, μαζί με την παρουσία φωσφολιπιδίων (ειδικά φωσφατιδυλοσερίνης) στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και στο τοίχωμα του ενδοθηλίου, είναι ζωτικής σημασίας για την έναρξη και την έλξη των συστατικών της πήξης (Karampini, Bierings & Voorberg, 2020; Scridon, 2022).

2.2 Δευτερογενής Αιμόσταση

Ο αρχικός καταρράκτης πήξης, που περιγράφηκε αρχικά από τον Macfarlane πριν από περισσότερα από 50 χρόνια, ήταν μια σημαντική πρόοδος. Άνοιξε το δρόμο για την ανάπτυξη εργαστηριακών μοντέλων πήξης, τα οποία είναι πλέον ευρέως γνωστά ως τακτικές δοκιμές πήξης, όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT) και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT). Το κείμενο εξηγεί την αλληλεπίδραση μιας σειράς πρωτεασών σερίνης και άλλων στοιχείων με διαδοχικό τρόπο, γνωστό ως εξωγενής οδός (TF-factor VII [FVII]) και ενδογενής οδός (παράγοντες επιφανειακής επαφής). Αυτές οι *in vitro* δοκιμασίες υποδηλώνουν ότι τα δύο μονοπάτια πήξης είναι ξεχωριστά, οργανωμένα σε μια ιεραρχία και κάπως διπλά, καθώς και τα δύο συγκλίνουν στην ίδια οδό. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί και ασυνέπειες σε αυτές τις

δοκιμές πήξης που αποτυγχάνουν να λάβουν υπόψη ορισμένες κλινικές εκδηλώσεις (Haimed & Bercovitz, 2024; Lippi & Favaloro, 2018; Du et al., 2023).

Για παράδειγμα, παραμένει ασαφές γιατί τα άτομα με αιμορροφιλία εμφανίζουν αιμορραγία παρά το γεγονός ότι έχουν φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης (PT), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι αιμορροφικοί διαθέτουν επαρκή επίπεδα εξωγενών παραγόντων και κοινών παραγόντων οδού που απαιτούνται για τον φυσιολογικό σχηματισμό θρόμβων και την πρόληψη της αιμορραγίας. Αντίθετα, τα άτομα με ανεπάρκεια παράγοντα επαφής εμφανίζουν σημαντικά παρατεταμένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) αλλά δεν παρουσιάζουν αιμορραγία. Επιπλέον, άτομα που υποφέρουν από αγγειακά προβλήματα έχουν αιμορραγία, παρά το γεγονός ότι εμφανίζουν φυσιολογικά αποτελέσματα σε τεστ πήξης όπως PT και PTT, καθώς και φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων και λειτουργία. Οι συμβατικές ασυνέπειες τονίζουν ένα σημαντικό μειονέκτημα των συμβατικών τακτικών δοκιμών πήξης: δεν ενσωματώνουν τη βιολογική συμμετοχή και τον έλεγχο που παρέχεται από το αρτηριακό τοίχωμα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Haimed & Bercovitz, 2024; Lippi & Favaloro, 2018; Du et al., 2023).

Το μοντέλο κυτταρικής πήξης έχει παρουσιαστεί ως μέσο για τη βελτίωση της αναπαράστασης της *in vivo* πήξης. Αυτό το μοντέλο αποτελείται από έναν ενιαίο καταρράκτη πήξης *in vivo*, ο οποίος ξεκινά και ρυθμίζεται από τα αγγειακά κύτταρα. Η διαδικασία της πήξης σε ζωντανούς οργανισμούς χαρακτηρίζεται με μεγαλύτερη ακρίβεια ως μια σειρά βημάτων που περιλαμβάνουν την αλληλεπίδραση των πρωτεϊνών του πλάσματος με τα αγγειακά κύτταρα, αντί να περιγράφονται ως οδοί (Haimed & Bercovitz, 2024; Lippi & Favaloro, 2018; Du et al., 2023).

Ο ιστικός παράγοντας (TF) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που υπάρχει στην επιφάνεια πολλών κυττάρων που βρίσκονται έξω από τα αιμοφόρα αγγεία. Αυτά τα κύτταρα περιλαμβάνουν αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και επιφανειακά κύτταρα, τα οποία είναι απαραίτητα συστατικά του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων. Όταν ένα αιμοφόρο αγγείο τραυματίζεται, τα αιμοπετάλια και οι παράγοντες πήξης απελευθερώνονται στο υποενδοθηλιακό διαμέρισμα του αγγειακού τοιχώματος. Σε αυτήν την περιοχή, ο δεσμευμένος στη μεμβράνη TF μπορεί να ενεργοποιήσει άμεσα τον FVII και να ξεκινήσει τον καταρράκτη πήξης. Αυτός ο καταρράκτης εμφανίζεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων

που έχουν εκτεθειμένα φωσφολιπίδια, ιδιαίτερα τη φωσφατιδυλοσερίνη. Οι παράγοντες πήξης συνδέονται με αυτά τα φωσφολιπίδια και ενεργοποιούνται (Haimed & Bercovitz, 2024; Lippi & Favaloro, 2018; Du et al., 2023).

Κατά τη διάρκεια του σταδίου έναρξης, ο ενεργοποιημένος παράγοντας VII (FVIIa), ο οποίος υπάρχει σε μέτριες ποσότητες (1%–2% του συνολικού FVII) στο πλάσμα, συνδέεται με τον ιστικό παράγοντα (TF) στην επιφάνεια των εξωαγγειακών κυττάρων. Το σύμπλεγμα TF/FVIIa παρουσιάζει ενζυματική δραστηριότητα που έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαση μέτριων ποσοτήτων τόσο του FIX όσο και του FX. Αυτή η διάσπαση στη συνέχεια πυροδοτεί την ενεργοποίηση της κοινής οδού. Το aFIX έχει την ικανότητα να εκκινεί την ενεργοποίηση του FV, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του συμπλέγματος προθρομβίνης μέσω της δέσμευσης του aFX. Το στάδιο έναρξης παράγει περιορισμένες ποσότητες θρομβίνης, οι οποίες είναι ανεπαρκείς για το σχηματισμό ενός ουσιαστικού θρόμβου, αλλά είναι απαραίτητες για την ενεργοποίηση της ενίσχυσης του θρόμβου (Haimed & Bercovitz, 2024; Lippi & Favaloro, 2018; Du et al., 2023).

Η παρουσία του παράγοντα von Willebrand (VWF) που προσκολλάται στο στρώμα των κυττάρων που επενδύουν τα αιμοφόρα αγγεία και τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια είναι καθοριστικής σημασίας για το στάδιο της αύξησης της έντασης. Κατά το στάδιο έναρξης, παράγεται περιορισμένη ποσότητα θρομβίνης, η οποία μπορεί να διαχωρίσει το FVIII από το VWF, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του FVIII. Το ενεργοποιημένο FIX, το οποίο λαμβάνεται από το στάδιο έναρξης, είναι πλέον ικανό να δεσμεύει aFVIII στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων (Haimed & Bercovitz, 2024; Lippi & Favaloro, 2018; Du et al., 2023).

Κατά τη διάρκεια του σταδίου πολλαπλασιασμού, μια σημαντική ποσότητα θρομβίνης δημιουργείται από τις δραστηριότητες των συμπλόκων «τενάσης» (FIXa και FVIIIa) και «προθρομβινάσης» (FXa και FVa). Το σύμπλοκο τενάσης καταλύει τη μετατροπή του FX σε FXa, ενώ το σύμπλεγμα προθρομβινάσης διευκολύνει τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η θρομβίνη είναι ένας βασικός ενεργοποιητής του καταρράκτη της πήξης. Η θρομβίνη διαιωνίζει την ενεργοποίηση του παράγοντα V και του παράγοντα VIII, ενώ επίσης ξεκινά την ενεργοποίηση του παράγοντα XI. Το aFXI στη συνέχεια διατηρεί την ενεργοποίηση του FIX, παρέχοντας έτσι «καύσιμο» στο σύμπλεγμα τενάσης. Το FXIa παίζει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της παραγωγής

θρομβίνης σε όλη τη φάση διάδοσης (Haimed & Bercovitz, 2024; Lippi & Favaloro, 2018; Du et al., 2023).

Ο ποικίλος αιμορραγικός φαινότυπος που παρατηρείται σε ασθενείς με ανεπάρκεια FXI μπορεί να αποδοθεί στην ισορροπία και τη διαθεσιμότητα των πρόσθετων συστατικών που απαιτούνται για την ενεργοποίηση του συμπλέγματος τενάσης, όπως το aFVII και/ή το aFVIII που είναι δεσμευμένο στο aFIX. Μετά από μια σημαντική προϋπόθεση παράγεται θρομβίνη, η θρομβίνη πυροδοτεί την ενεργοποίηση της FXIII, η οποία είναι απαραίτητη για το σχηματισμό διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ των μορίων του ινώδους και την ενίσχυση του θρόμβου των αιμοπεταλίων. Ελάχιστες ποσότητες FXIII είναι επαρκείς για τη σταθεροποίηση του θρόμβου, καθώς μόνο άτομα με σοβαρή ανεπάρκεια FXIII (FXIII<1%) εμφανίζουν καθυστερημένη αιμορραγία που προκαλείται από την απουσία διασύνδεσης στον θρόμβο του ινώδους. Η θρομβίνη παίζει άμεσο ρόλο στην αύξηση του μεγέθους του βύσματος των αιμοπεταλίων διεγείροντας άμεσα τα αιμοπετάλια μέσω της σύνδεσης με τους υποδοχείς PAR στα αιμοπετάλια. Επιπλέον, η θρομβίνη εμποδίζει τη διαδικασία της ινωδολύσης πυροδοτώντας την ενεργοποίηση του ενεργοποιήσιμου με θρομβίνη ινωδολυτικού αναστολέα (TAFI) (Haimed & Bercovitz, 2024; Lippi & Favaloro, 2018; Du et al., 2023).

2.3 Τριτογενής Αιμόσταση: Ινωδόλυση

Αφού ολοκληρωθεί ο σχηματισμός θρόμβου, ξεκινά η διαδικασία αποσύνθεσης του θρόμβου (ινωδόλυση) και αναδιαμόρφωσης του τραύματος. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας (MMPs) πυροδοτούνται κυρίως από το σύστημα επαφής του καταρράκτη πήξης (καλλικρεΐνη), καθώς και από το ινωδολυτικό σύστημα (πλασμίνη) και συγκεκριμένα ένζυμα (θρυψίνη). Τα MMPs, όπως η κολλαγενάση, διασπούν το κολλαγόνο και άλλες πρωτεΐνες στην εξωκυτταρική μήτρα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαθέτουν τον υποδοχέα για την προκαλλικρεΐνη, ο οποίος ενεργοποιεί την ενεργοποίηση του FXII με τη βοήθεια του συμπαράγοντα κινινογόνου υψηλού μοριακού βάρους (HMWK). Το aFXII και η προκαλλικρεΐνη έχουν την ικανότητα να διασπούν ενζυματικά το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το tPA είναι ο κύριος διεγέρτης της πλασμίνης. Η πλασμίνη διασπά τα πολυμερή του ινώδους και παράγει προϊόντα αποδόμησης του ινώδους, τα οποία διαταράσσουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τον πολυμερισμό του ινώδους. Αυτό αποσταθεροποιεί τον θρόμβο

των αιμοπεταλίων, προκαλώντας την αποσύνθεσή του όταν εκτίθεται σε ισχυρή διατμητική τάση (Chapin & Hajjar, 2015).

Το μοντέλο πήξης που βασίζεται σε κύτταρα προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη εξήγηση για τα διαφορετικά αιμορραγικά μοτίβα που παρατηρούνται σε ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές. Οι ασθενείς με διαταραχές των αιμοπεταλίων και τη νόσο von Willebrand εμφανίζουν αιμορραγία στην περιοχή του βλεννογόνου, καθώς και σχηματισμό μικρών κόκκινων ή μωβ κηλίδων (πετέχειες) και μώλωπες. Από την άλλη, ασθενείς με ανεπάρκεια παράγοντα πήξης, όπως οι αιμορροφιλικοί ή εκείνοι με ανεπάρκεια παράγοντα VII, υποφέρουν από αιμορραγία στις αρθρώσεις και τους μύες. Σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί επίσης να εμφανίσουν αιμορραγία στον εγκέφαλο (ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) ή σε νεογνά (ενδοκρανιακή αιμορραγία). Τέλος, ασθενείς με αυξημένη ινωδόλυση, όπως αυτοί με ανεπάρκεια FXIII ή PAI-1, εμφανίζουν καθυστερημένη αιμορραγία μετά από τραύμα ή χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, το μοντέλο πήξης που βασίζεται σε κύτταρα παρέχει μια εξήγηση για το γιατί οι ασθενείς με διαταραχές στους παράγοντες επαφής, παρά το γεγονός ότι έχουν παρατεταμένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT), δεν παρουσιάζουν αιμορραγία αλλά μπορεί να εμφανίζουν ελαττωματική ινωδόλυση. Το μοντέλο πήξης που βασίζεται σε κύτταρα αναγνωρίζει τη σημαντική επίδραση των ενδοθηλιακών κυττάρων στον έλεγχο της αιμόστασης. Διευκρινίζει πώς φλεγμονώδεις, ιογενείς ή προθρομβωτικές ασθένειες μπορούν να διαταράξουν την ισορροπία της αιμόστασης, με αποτέλεσμα υπερβολική θρόμβωση και/ή αιμορραγία (DIC) (Chapin & Hajjar, 2015).

Κεφάλαιο 3: LVAD

3.1 Τεχνολογία και χρήση της LVAD

Τα τελευταία δέκα χρόνια, στους περισσότερους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (LVAD) χρησιμοποιήθηκε συσκευή συνεχούς ροής (CF). Αυτές οι συσκευές CF περιλαμβάνουν φυγόκεντρες αντλίες όπως το HeartWare HVAD ή αντλίες αξονικής ροής όπως το HeartMate II. Ανεξάρτητα από το σχεδιασμό, οι αντλίες μετριάζουν τον φόρτο εργασίας της καρδιάς με την αποβολή αίματος από την αριστερή κοιλία προς την ανιούσα αορτή (Varshney et al., 2022).

Τα σύγχρονα LVAD τροφοδοτούνται με ηλεκτρική ενέργεια μέσω μιας διαδερμικής γραμμής μετάδοσης κίνησης (drive line) που συνδέεται με έναν μικρό υπολογιστή (ελεγκτή) και μια εξωτερική πηγή ενέργειας. Η πηγή ενέργειας μπορεί να είναι είτε μπαταρίες που πρέπει να ανανεώνονται κάθε 4-12 ώρες, ανάλογα με το μοντέλο της αντλίας, είτε ένα τροφοδοτικό AC. Οι αντλίες παράγουν μέγιστη παροχή 10 λίτρων ανά λεπτό. Δεδομένου ότι η ροή είναι σταθερή, οι περισσότεροι ασθενείς δεν έχουν ανιχνεύσιμο περιφερειακό παλμό ή έχουν πολύ χαμηλή παλμική πίεση. Το HeartMate III ενσωματώνει έναν αλγόριθμο μεταβλητότητας ταχύτητας αντλίας που παράγει έναν περιοδικό τεχνητό παλμό κάθε 2 δευτερόλεπτα. Αυτός ο παλμός έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει τον καθαρισμό των επιφανειών της συσκευής που έρχονται σε επαφή με το αίμα. Αν και οι αρχικές παλμικές αντλίες είχαν πολύ μικρή διάρκεια ζωής, συχνά λιγότερο από 2 χρόνια, οι συσκευές CF μπορούν να αντέξουν για περισσότερα από 10 χρόνια (Varshney et al., 2022).

3.2 Επιλογή ασθενούς

Παραδοσιακά, τα LVAD χρησιμοποιούνταν για μικρότερη διάρκεια για να εγγυηθούν την επιβίωση των νεότερων ασθενών μέχρι να γίνει βρεθεί ένα κατάλληλο όργανο για μεταμόσχευση. Αυτή η προσέγγιση αναφέρεται μερικές φορές ως γέφυρα προς μεταμόσχευση (Bridge To Transplant-BTP). Μετά τη δημοσίευση του πειράματος REMATCH το 2001, το οποίο έδειξε ότι ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια που δεν ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση είχαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης όταν έλαβαν θεραπεία με συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (LVAD) σε σύγκριση με τη συμβατική ιατρική θεραπεία, αυξανόμενος αριθμός ασθενών έχουν λάβει LVADs ως μακροχρόνια θεραπεία γνωστή ως «θεραπεία προορισμού» (Destination Treatment-DP) (DCCC, 2015).

Μια άλλη ομάδα ασθενών με LVAD αποτελείται από άτομα που παραπέμπονται για μεταμόσχευση παρόλο που έχουν σχετικές αντενδείξεις ή συννοσηρότητες που θα μπορούσαν ενδεχομένως να αναστραφούν με εκτεταμένη αιμοδυναμική βοήθεια. Σε αυτήν την ομάδα έχει εκχωρηθεί ο χαρακτηρισμός της γέφυρας προς την απόφαση (Bridge To Decision-BTD). Από την άλλη πλευρά, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν καταστάσεις που τους καθιστούν ακατάλληλους για μεταμόσχευση ενώ περιμένουν για μεταμόσχευση με υποστήριξη LVAD. Ο συνδυασμός αυτής της διπλής διασταύρωσης, μαζί με το ζήτημα ότι πολλοί πιστοποιημένοι ασθενείς για μεταμόσχευση δεν λαμβάνουν όργανο λόγω του στάσιμου ή μειούμενου αριθμού κατάλληλων δοτών, έχει πρόσφατα προκαλέσει το ερώτημα εάν εξακολουθεί να υπάρχει κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ του BTT και DT. Αυτή η ιδέα ενισχύεται από το γεγονός ότι περίπου το 30% των εμφυτευμάτων LVAD στις ΗΠΑ πραγματοποιούνται ως Bridge to Transplant (BTD) (DCCC, 2015).

Ενώ υπάρχουν καθιερωμένες παράμετροι για τον κατάλογο των μοσχευμάτων καρδιάς, υπάρχει έλλειψη κριτηρίων για την εμφύτευση LVAD. Τα κοινά χρησιμοποιούμενα σημάδια της σοβαρότητας της ασθένειας περιλαμβάνουν κλάσμα εξώθησης (EF) 25% ή λιγότερο, επαναλαμβανόμενες ή παρατεταμένες νοσηλεύσεις λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HF), ανικανότητα να υπομείνουν θεραπείες ρουτίνας λόγω χαμηλής αρτηριακής πίεσης ή μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και μειωμένη ικανότητα για μέγιστη ή υπομέγιστη σωματική άσκηση. Τα κριτήρια καταγραφής του μοσχεύματος καρδιάς διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην απόφαση εάν ένας ασθενής είναι κατάλληλος για θεραπεία LVAD. Ωστόσο, είναι ζωτικής σημασίας να σημειωθεί ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποψηφίων για αυτές τις δύο διαδικασίες. Για παράδειγμα, η πνευμονική υπέρταση ή ο πρόσφατος καρκίνος είναι σημαντικές σχετικές αντενδείξεις για μεταμόσχευση αλλά όχι για θεραπεία LVAD. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με σύνθετη συγγενή καρδιοπάθεια ή σημαντική ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας (RV) δεν είναι ιδανικοί υποψήφιοι για θεραπεία LVAD, αλλά μπορεί να έχουν θετικά αποτελέσματα με τη μεταμόσχευση. Πολλά κέντρα χρησιμοποιούν τα κριτήρια από κλινικές δοκιμές που οδήγησαν στην έγκριση του FDA για τον εντοπισμό υποψηφίων για DT, μαζί με την παρουσία αιμοδυναμικών ανωμαλιών όπως χαμηλό καρδιακό δείκτη ($<2,2 \text{ L/min/m}^2$) και/ή υψηλές πιέσεις πλήρωσης στην αριστερή πλευρά (Mehra et al., 2016; Ponikowski et al., 2016).

Η ταξινόμηση INTERMACS έχει συμβάλει σημαντικά στη διαδικασία επιλογής ασθενών για LVAD. Το εύρος των ασθενών με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV) είναι εκτεταμένο, και περιλαμβάνει άτομα που είναι περιορισμένα στο σπίτι τους λόγω περιορισμένης ικανότητας άσκησης, καθώς και άτομα που παρουσιάζουν συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω υπερφόρτωσης υγρών αλλά παραμένουν σταθερά. Επιπλέον, υπάρχουν ασθενείς που, παρά την ινότροπη υποστήριξη, υποκύπτουν σε καρδιογενές σοκ μέσα σε λίγες μέρες ή ώρες. Τα προφίλ ασθενών INTERMACS τεκμηριώνουν και περιλαμβάνουν διάφορες κλινικές περιστάσεις. Με απλά λόγια, τα προφίλ INTERMACS 1-3 αναφέρονται σε ασθενείς που βασίζονται σε ινότροπα, που κυμαίνονται από εκείνους σε κρίσιμη κατάσταση (INTERMACS 1) έως εκείνους που είναι σταθεροί ενώ λαμβάνουν έγχυση ινότροπου (INTERMACS 3). Από την άλλη πλευρά, τα προφίλ 4-7 περιλαμβάνουν ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας αλλά δεν χρειάζονται ινότροπα, με διαφορετικά επίπεδα και τύπους συμπτωμάτων (Stevenson & Couper, 2007).

Τα δεδομένα μητρώου δείχνουν ότι οι ασθενείς στο INTERMACS 1-2 έχουν χειρότερα αποτελέσματα μετά την εμφύτευση LVAD. Συνεπώς, πολλά προγράμματα LVAD είτε απέχουν από την εμφύτευση μακράς διάρκειας LVAD σε αυτούς τους ασθενείς είτε χρησιμοποιούν εναλλακτικές μεθόδους για την ενίσχυση της κλινικής σταθερότητας, όπως η προσωρινή μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού (ECHMO). Τα αποτελέσματα σε ασθενείς με INTERMACS 3 (σταθεροί στα ινότροπα) είναι ανώτερα από εκείνα της κατηγορίας 1-2, και αυτή συνήθως έχει προταθεί ως η ιδανική ομάδα για τη λήψη εμφυτευμάτων LVAD διάρκειας. Αναδρομικές αναλύσεις δείχνουν ότι το ποσοστό επιβίωσης είναι υψηλότερο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που δεν εξαρτώνται από ινότροπα. Η προοπτική μελέτη ROADMAP έδειξε ότι οι ασθενείς με προφίλ INTERMACS 4-7 που έλαβαν θεραπεία με LVAD (HeartMate II) είχαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης και βελτιωμένη απόδοση άσκησης σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν ιατρική θεραπεία. Αυτή η μελέτη εξέτασε ασθενείς που είχαν νοσηλευτεί για καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) πρόσφατα και είχαν μια απόσταση δοκιμής 6 λεπτών με τα πόδια μικρότερη από 300 μέτρα (six minute walk test). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα ασθενών που έλαβαν θεραπεία με LVAD είχε υψηλότερη εμφάνιση αρνητικών συμβάντων. Ωστόσο, η μελέτη εξακολουθεί να παρέχει στοιχεία υπέρ της χρήσης του LVAD νωρίς ως στρατηγική θεραπείας. Συλλογικά, πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι η εμφύτευση LVAD θα πρέπει να

εξεταστεί για συγκεκριμένους ασθενείς που ταξινομούνται ως INTERMACS 1-2, όλοι οι ασθενείς ταξινομούνται ως INTERMACS 3 και ασθενείς με σοβαρή συμπτωματολογία και κίνητρα ταξινομούνται ως INTERMACS 4-7 που είναι πρόθυμοι να δεχτούν την πιθανότητα αρνητικών εκβάσεων προκειμένου να επιτευχθεί μεγαλύτερη διάρκεια ζωής με βελτιωμένη σωματική ευεξία. Ωστόσο, είναι προφανές ότι το INTERMACS δεν περιλαμβάνει όλες τις σχετικές πληροφορίες για πιθανούς υποψηφίους για LVAD (Estep et al., 2015).

Διάφορα προεγχειρητικά συστήματα βαθμολόγησης, όπως η βαθμολογία κινδύνου DT και η βαθμολογία κινδύνου HeartMate II, έχουν προταθεί και αξιολογηθεί σε προοπτικές δοκιμές για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων με τα LVAD. Αν και αυτές οι βαθμολογίες κινδύνου είναι πολύτιμες για τον εντοπισμό ασθενών με υψηλό κίνδυνο χειρουργικής επέμβασης, δεν υποδεικνύουν εάν ο μεμονωμένος ασθενής με καρδιακή ανεπάρκεια θα ωφεληθεί από την παρέμβαση. Επομένως, δεν θα πρέπει να είναι ο μόνος παράγοντας που λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή ασθενών για τη διαδικασία (Cowger et al., 2013).

Η έγκαιρη παραπομπή για αξιολόγηση σε μια εγκατάσταση LVAD ή μεταμόσχευσης είναι ζωτικής σημασίας. Ο εντοπισμός ατόμων με πρόωπη προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια σε κλινικό περιβάλλον εξακολουθεί να είναι δύσκολος. Προτείνουμε να παραπέμψετε ή τουλάχιστον να συζητήσετε με άτομα που συνεχίζουν να εμφανίζουν συμπτώματα NYHA III παρά τη λήψη της πιο αποτελεσματικής ιατρικής θεραπείας και, εάν είναι απαραίτητο, θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT). Πολλά διακριτά χαρακτηριστικά που μπορούν εύκολα να αναγνωριστούν έχουν προταθεί ως δείκτες για άτομα υψηλού κινδύνου. Αυτά τα χαρακτηριστικά μπορούν να βοηθήσουν στη δημιουργία ενός λογικού σχεδίου για την παραπομπή ασθενών: ανικανότητα να περπατήσει απόσταση ενός μπλοκ, χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα (υπονατριαιμία), σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αδυναμία ανοχής αναστολέων MEA, ARB ή β-αναστολέων, υψηλές δόσεις διουρητικών, παρουσία αναιμίας, πρόσφατες εισαγωγές για καρδιακή ανεπάρκεια ή έλλειψη ανταπόκρισης στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) (Varshney et al., 2022).

3.3 Εκτιμήσεις σχετικά με την υποψηφιότητα της LVAD

3.3.1 Ηλικία

Αν και η ίδια η προχωρημένη ηλικία δεν αποκλείει απαραίτητα τη χρήση της θεραπείας LVAD, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι πολλοί ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να

έχουν δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων, αδυναμία ή άλλα σοβαρά προβλήματα υγείας που θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν την επιτυχία της θεραπείας. Η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για θάνατο ή παρατεταμένη νοσηλεία μετά από εγκατάσταση LVAD. Ωστόσο, πολλές εγκαταστάσεις διαθέτουν τεχνογνωσία στην παροχή ιατρικής περίθαλψης σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 30 ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών (συμπεριλαμβανομένων έξι ασθενών ηλικίας άνω των 80 ετών) ανέφερε ποσοστό επιβίωσης 70% μετά από τρία χρόνια, το οποίο ήταν παρόμοιο με το ποσοστό επιβίωσης που καταγράφηκε σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 70 ετών. Ως εκ τούτου, οι ηλικιωμένοι ασθενείς που επιλέγονται προσεκτικά μπορούν να υποβληθούν σε εμφύτευση LVAD και να έχουν εξαιρετικά ποσοστά επιβίωσης. Η αποτελεσματική κοινωνική πρόνοια είναι απαραίτητη για τους ασθενείς με LVAD, ιδιαίτερα για εκείνους που είναι ηλικιωμένοι ή ευπαθείς (Kirklin et al., 2015).

3.3.2 Ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας

Η εμφύτευση LVAD αντενδείκνυται σε περιπτώσεις σοβαρής αορτικής ανεπάρκειας (AR) που δεν έχει αντιμετωπιστεί επειδή εμποδίζει τη ροή της αντλίας να συμβάλλει στην αιμάτωση των οργάνων. Κατά τη στιγμή της εμφύτευσης LVAD, η αορτική ανεπάρκεια (AR) μπορεί να επιδιορθωθεί είτε με αντικατάσταση της βαλβίδας με βιοπροσθετική είτε με συρραφή της βαλβίδας. Τα αποτελέσματα που αφορούν το αποτέλεσμα μετά την εμφύτευση μιας συσκευής LVAD και την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης στην αορτική βαλβίδα είναι ασυνεπή. Ορισμένα ιατρικά κέντρα θεωρούν ότι η ουσιαστική αορτική ανεπάρκεια (AR) είναι μια σχετική αντένδειξη για την εμφύτευση LVAD, ή τουλάχιστον, ένα χαρακτηριστικό που πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη κατά την αξιολόγηση του συνολικού κινδύνου της επέμβασης (Holley et al., 2017).

3.3.3 Εκτίμηση της απόδοσης της δεξιάς κοιλίας

Αν και η υπολειπόμενη αριστερή καρδιακή λειτουργία δεν είναι απαραίτητη για το κυκλοφορικό σύστημα μετά την εμφύτευση LVAD, είναι απαραίτητο η δεξιά κοιλία (RV) να έχει την ικανότητα να υπερνικά την πνευμονική αγγειακή αντίσταση. Αυτό είναι σημαντικό για να διασφαλιστεί ότι η αριστερή κοιλία (LV) μπορεί να γεμίσει με αίμα και να διατηρήσει τη συστηματική κυκλοφορία. Έχουν εντοπιστεί διάφοροι παράγοντες που μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας (RV) μετά την εμφύτευση της συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD).

Ωστόσο, δεν υπάρχει συμφωνία για συγκεκριμένες μετρήσεις της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας που θα απέτρεπε εντελώς τη χρήση των LVAD. Είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η λειτουργία της δεξιάς κοιλίας μετά την κατάλληλη αντιμετώπιση της περίσσειας υγρού. Η αξιολόγηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας πριν από τη χειρουργική επέμβαση κατά τη χρήση φαρμάκων που αυξάνουν τις καρδιακές συσπάσεις ή σύντομη μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή εκτίμηση της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (Cordtz et al., 2014; Atluri et al., 2013).

Οι μεγαλύτερες μελέτες έχουν βρει πολλούς προεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται σταθερά με την ανάπτυξη σοβαρής ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας (RV) μετά από εμφύτευση συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (LVAD). Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση (CVP) ή αναλογία CVP/PCWP, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και εξάρτηση από τον μηχανικό αερισμό. Οι ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι που αξιολογούν ειδικά τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας (RV) έχουν δείξει σταθερά χαμηλή αξιοπιστία σε διάφορες έρευνες. Επομένως, αυτά τα μέτρα από μόνα τους δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να αποκλειστεί η εμφύτευση LVAD. Η εμφάνιση όψιμης ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας (RV) μετά την εμφύτευση της συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD) είναι εμφανής, η οποία πιθανώς αποδίδεται σε προοδευτική μυοκαρδιοπάθεια ή σε αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας. Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχει περιορισμένη κατανόηση αυτού του φαινομένου. Η εκδήλωση χαρακτηρίζεται από επανεμφάνιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με καρδιακή ανεπάρκεια και υπερβολική συσσώρευση υγρών στον οργανισμό (Cordtz et al., 2014; Atluri et al., 2013).

3.3.4 Κοιλιακές αρρυθμίες

Οι κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (VTs) μπορεί να ανακουφιστούν με την εγκατάσταση μιας συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD), πιθανόν λόγω της αποφόρτισης της αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η ίδια η εμφύτευση ενός LVAD μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αυξημένη ευαισθησία σε κοιλιακές ταχυαρρυθμίες. Η κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας (RV). Ωστόσο, σε δέκτες βοηθητικών συσκευών αριστερής κοιλίας (LVADs), η ανοχή της VT/VF εξαρτάται από το επίπεδο της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης και της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP). Ωστόσο,

σε ορισμένους ασθενείς, η VT/VF μπορεί να οδηγήσει σε ασταθή ροή αίματος και να προκαλέσει αιμοδυναμική αστάθεια (Cantillon et al., 2014).

Ασθενείς που πάσχουν από δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LV), οι οποίοι έχουν συχνά επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT) που οδηγούν σε ασταθή αιμοδυναμική, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αφαίρεση, αντιαρρυθμικά φάρμακα ή, ως έσχατη λύση, με τη χρήση συσκευής αμφίκοιλης υποβοήθησης (BiVAD), μια ολική τεχνητή καρδιά ή μεταμόσχευση, αντί να επιλέξετε την εμφύτευση LVAD. Το ακριβές αντίκτυπο της τοποθέτησης εμφυτευμένου απινιδωτή καρδιομετατροπής (ICD) σε ασθενείς με βοηθητικές συσκευές αριστερής κοιλίας (LVAD) παραμένει αβέβαιη. Αν και οι εμφυτεύσιμοι απινιδωτές καρδιομετατροπής (ICDs) μπορούν να τερματίσουν επιτυχώς επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT) ή κοιλιακής μαρμαρυγής (VF) σε ασθενείς με βοηθητικές συσκευές αριστερής κοιλίας (LVAD), είναι σύνηθες οι ασθενείς να παθαίνουν σοκ ενώ γνωρίζουν. Επιπλέον, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν βρήκε σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα σε ασθενείς με LVAD που είχε τοποθετηθεί και ICD. Η εμφύτευση ICD γενικά δεν ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με LVAD (Cantillon et al., 2014).

3.3.5 Ανωμαλίες γέννησης που επηρεάζουν την καρδιά

Οι καρδιακές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων των ελαττωμάτων του κολπικού διαφράγματος, μπορούν να διορθωθούν μετά την εγκατάσταση μιας βοηθητικής συσκευής αριστερής κοιλίας (LVAD) χωρίς αξιοσημείωτη αύξηση της θνησιμότητας κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Η εμφύτευση LVAD σε άτομα με επιπλεγμένη συγγενή καρδιακή νόσο έχει τεκμηριωθεί, ωστόσο εξακολουθεί να θεωρείται μια πειραματική διαδικασία (Ross et al., 2016).

3.3.6 Αιμορραγικές καταστάσεις

Οι συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD) απαιτούν τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος εντός της αντλίας. Αυτό επιτυγχάνεται συνήθως με τη χορήγηση ενός ανταγωνιστή της βιταμίνης K που στοχεύει στη διατήρηση μιας διεθνούς κανονικοποιημένης αναλογίας (INR) μεταξύ 2 και 2,5 καθώς και ενός αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου. Επιπλέον, είναι ευρέως αποδεκτό ότι τα LVADs συνδέονται με την ανάπτυξη επίκτητης νόσου von Willebrand. Αυτό προκαλείται από τη διατμητική τάση που ασκείται από τη συσκευή, η οποία επηρεάζει τη μακρομοριακή δομή του παράγοντα von Willebrand. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει αξιοσημείωτος κίνδυνος αιμορραγίας μετά την εμφύτευση της

συσκευής. Επομένως, όσοι έχουν εξασθενημένη πήξη του αίματος (όπως κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία) θα έχουν υψηλό κίνδυνο εάν υποβληθούν σε εμφύτευση LVAD. Επιπλέον, η αδιάλειπτη κυκλοφορία του αίματος μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών, ιδιαίτερα στο γαστρεντερικό σύστημα. Οι αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες αυξάνουν την πιθανότητα αιμορραγίας, μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστούν και να αντιμετωπιστούν και ως εκ τούτου να συμβάλουν στην ασθένεια σε λήπτες LVAD (Najjar et al., 2014).

3.3.7 Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Το καρδιονεφρικό σύνδρομο, και όχι η εγγενής νεφρική νόσος, είναι συχνά η αιτία σοβαρής αζωθαιμίας σε πολλούς ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η νεφρική λειτουργία τείνει να βελτιώνεται στους περισσότερους ασθενείς μετά την εγκατάσταση LVAD. Αν και η νεφρική δυσλειτουργία αυξάνει την πιθανότητα μετεγχειρητικής ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας (RV), δεν αποτρέπει πλήρως τη χρήση της θεραπείας με συσκευή υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD). Τα άτομα που διαγιγνώσκονται με νεφροπάθεια και παρουσιάζουν σοβαρή πρωτεϊνουρία ή νεφρική ατροφία κατά τη διάρκεια της υπερηχογραφικής εξέτασης θεωρούνται ότι διατρέχουν εξαιρετικά αυξημένο κίνδυνο. Λόγω της πιθανότητας μόλυνσης της συσκευής και της γενικής δυσμενούς πρόγνωσης, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ιατρικών εγκαταστάσεων είναι πρόθυμοι να δεχθούν ασθενείς για συνεχή θεραπεία αιμοκάθαρσης (Hasin et al., 2012).

Κεφάλαιο 4: LVAD και αντιθρομβωτική αγωγή

4.1 Επίδραση του LVAD στην αιμόσταση

Η εφαρμογή μιας συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD) στο κυκλοφορικό σύστημα του σώματος οδηγεί σε αξιοσημείωτες αλλαγές στην πήξη του αίματος, επηρεάζοντας συγκεκριμένα τη δραστηριότητα του παράγοντα Von Willebrand (VWF) και των αιμοπεταλίων.

4.1.1 Σύνδρομο Von Willebrand

Ο παράγοντας Von Willebrand είναι μια ουσιαστική σύνθετη γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται στην κυκλοφορία του αίματος από τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε θέσεις αγγειακής βλάβης. Κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας, ο παράγοντας Von Willebrand (VWF) προσκολλάται στην υποενδοθηλιακή μήτρα του κατεστραμμένου αγγειακού τοιχώματος και διευκολύνει την προσκόλληση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στη συγκεκριμένη θέση για την προώθηση της αιμόστασης και τη δημιουργία πρωτογενούς βύσματος αιμοπεταλίων. Επιπλέον, ο VWF χρησιμεύει ως πρωτεΐνη που δεσμεύει και σταθεροποιεί τον παράγοντα (F) VIII. Ο παράγοντας Von Willebrand (VWF) ενισχύει ειδικά τη διαδικασία συσσώρευσης αιμοπεταλίων σε συνθήκες έντονης διατμητικής τάσης, όπως αυτές που προκαλούνται από τη σχεδίαση αντλίας συνεχούς ροής των βοηθητικών συσκευών αριστερής κοιλίας (LVADs). Τα αυξημένα επίπεδα διατμητικής τάσης ρευστού προκαλούν αλλοιώσεις στη δομή των μορίων VWF, οδηγώντας στη διάσπαση πολυμερών υψηλού μοριακού βάρους από το ADAMTS-13. Αυτά τα πολυμερή παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διευκόλυνση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων σε καταστάσεις υψηλής διατμητικής τάσης (De Jong & Eikenboom, 2016; Leebeek & Eikenboom, 2016; Randi & Laffan, 2017).

Η ανάπτυξη επίκτητου συνδρόμου Von Willebrand σε ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας είναι παρόμοια με την ανάπτυξη επίκτητου συνδρόμου Von Willebrand σε ασθενείς με LVAD, καθώς και τα δύο προκαλούνται πιθανώς από τη ροή του αίματος που εκτίθεται σε ασυνήθιστα αυξημένη διατμητική καταπόνηση. Αυτό το σύνδρομο πιστεύεται ότι είναι παρόν σε σημαντικό ποσοστό, αν όχι σε όλους τους ασθενείς με LVAD, γεγονός που μπορεί εν μέρει να ευθύνεται για την τάση τους για αιμορραγία. Αμέσως μετά την εμφύτευση μιας συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD), ανακαλύπτονται ελαττώματα στον παράγοντα Von Willebrand (VWF) και επανέρχονται γρήγορα στο φυσιολογικό μετά την αφαίρεση του LVAD. Αυτό

παρέχει περαιτέρω στοιχεία που υποστηρίζουν τη θεωρία ότι το LVAD είναι η αιτία των ελαττωμάτων του VWF. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι το VWF παίζει ρόλο στη ρύθμιση της αγγειογένεσης και η δυσλειτουργία του VWF έχει συνδεθεί στενά με την εμφάνιση αγγειοδυσπλασίας, ειδικά σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Η συνύπαρξη αυτών των δύο ασθενειών θα μπορούσε να καταστήσει τους ασθενείς με LVAD ιδιαίτερα ευαίσθητους σε γαστρεντερική αιμορραγία. Ωστόσο, δεν έχει ακόμη εντοπιστεί μια οριστική σχέση αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ της επίκτητης νόσου von Willebrand (VWD) και των αιμορραγικών προβλημάτων (De Jong & Eikenboom, 2016; Leebeek & Eikenboom, 2016; Randi & Laffan, 2017).

4.1.2 Διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια είναι ζωτικής σημασίας για την έναρξη της πρωτοπαθούς αιμόστασης. Όταν υπάρχει βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία, τα αιμοπετάλια κολλάνε γρήγορα στο υλικό έξω από τα κύτταρα. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων σε χαμηλούς ρυθμούς διάτμησης χαρακτηρίζεται κυρίως από τη δέσμευση των αιμοπεταλίων με το κολλαγόνο, τη φιβρονεκτίνη και τη λαμνίνη. Ωστόσο, σε υψηλούς ρυθμούς διάτμησης, η αλληλεπίδραση μεταξύ της γλυκοπρωτεΐνης Ibα (GPIbα) του υποδοχέα της επιφάνειας των αιμοπεταλίων και του VWF (είτε στην εξωκυτταρική μήτρα είτε ακινητοποιημένο σε εκτεθειμένο κολλαγόνο) καθίσταται κρίσιμη για την επιβράδυνση των ταχέως κινούμενων αιμοπεταλίων. Η αυξημένη διατμητική τάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αποκόλληση του υποδοχέα GPIbα, ο οποίος έχει παρατηρηθεί ότι συνδέεται με αιμορραγία σε άτομα με συσκευές LVAD συνεχούς ροής. Επιπλέον, διεξήχθη μια μελέτη σε 12 ασθενείς με LVAD και αντίστοιχους μάρτυρες, όπου παρατηρήθηκε ότι η λειτουργία των αιμοπεταλίων ήταν σημαντικά μειωμένη όταν εκτέθηκαν σε υψηλούς ρυθμούς διάτμησης. Εντοπίστηκε μερική εξασθένηση της επαγόμενης από τη ριστοκετίνη συσσωμάτωσης, η οποία δεν οφειλόταν μόνο σε μειωμένη δραστηριότητα του VWF. Μια ξεχωριστή μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με LVAD που παρουσίασαν προβλήματα αιμορραγίας είχαν υψηλότερα ποσοστά απόπτωσης αιμοπεταλίων (Hu et al., 2014; Mondal et al., 2017).

4.2 Θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Η θρόμβωση της αντλίας LVAD είναι μια σοβαρή επιπλοκή που εμφανίζεται μετά την εμφύτευση ενός LVAD, οδηγώντας σε σημαντική ασθένεια και θάνατο. Η θρόμβωση αντλίας αναφέρεται στην εμφάνιση θρόμβου αίματος σε οποιοδήποτε μέρος ή σε όλα τα εξαρτήματα του συστήματος βοηθητικής συσκευής αριστερής κοιλίας (LVAD), το

οποίο περιλαμβάνει τον σωληνίσκο εισροής τιτανίου, τον στροφέα της αντλίας και το μόσχευμα εκροής. Ο θρόμβος μπορεί είτε να ξεκινήσει μέσα στην αντλία είτε να μεταναστεύσει στην αντλία από τον αριστερό κόλπο ή την κοιλία ή από τους θαλάμους της δεξιάς πλευράς της καρδιάς μέσω διαφραγματικής βλάβης. Η θρόμβωση της αντλίας προκαλεί τη διακοπή της σωστής λειτουργίας της αντλίας, γεγονός που οδηγεί σε ξαφνική καρδιακή ανεπάρκεια. Συνδέεται επίσης με επιπλοκές όπως θρόμβους αίματος που μπορεί να προκαλέσουν εγκεφαλικό. Στο πείραμα REMATCH, αποδείχθηκε ότι το 16% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με LVAD διαγνώστηκαν με εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτό αντιστοιχεί σε ετήσιο ποσοστό εμφάνισης 0,19. Τα περισσότερα περιστατικά συνέβησαν αμέσως μετά την επέμβαση (Goldstein et al., 2013).

Ενώ η θρόμβωση αντλίας αναφέρθηκε αρχικά ως σπάνια στις αρχικές δοκιμές LVAD, παρατηρήθηκε μια ξαφνική και σημαντική αύξηση σε ασθενείς με συσκευές HeartMate II που εμφυτεύτηκαν σε 837 ασθενείς σε τρία ιδρύματα. Η συχνότητα εμφάνισης αυξήθηκε δραματικά από 2,2% σε 8,4% σε 3 μήνες μετά την εμφύτευση, τόσο πριν όσο και μετά το 2011. Η συχνότητα θρόμβωσης αντλίας για συσκευές HeartWare HVAD έχει αναφερθεί ότι είναι 8% ένα χρόνο μετά την εγκατάσταση. Τα ακριβή αίτια για την αύξηση των περιπτώσεων θρόμβωσης αντλίας δεν είναι καλά κατανοητά και πιθανότατα αφορούν πολλούς παράγοντες. Ωστόσο, έχει προταθεί ότι οι ανεπαρκείς αντιπηκτικές θεραπείες που στοχεύουν στην πρόληψη προβλημάτων αιμορραγίας μπορεί να έχουν παίξει σημαντικό ρόλο (Najjar et al., 2014).

Το Heartmate III έχει κατασκευαστεί με πλήρη μαγνητική αιώρηση για να μετριάσει τον κίνδυνο θρόμβωσης της αντλίας και συναφών θρομβοεμβολικών προβλημάτων. Αυτός ο σχεδιασμός εξαλείφει την απαίτηση για μηχανικά ρουλεμάν, βελτιώνοντας έτσι τη βιοσυμβατότητα περιορίζοντας τις επιπτώσεις της διατμητικής δύναμης. Η δοκιμή Momentum 3 περιλάμβανε την τυχαία ανάθεση 1028 ασθενών με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια είτε για να λάβουν ένα Heartmate III ή το Heartmate II LVAD. Σε διάστημα 2 ετών, η εμφάνιση ύποπτης ή επιβεβαιωμένης θρόμβωσης αντλίας ήταν 1,4% σε ασθενείς με συσκευή Heartmate III, σε σύγκριση με 13,9% σε ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε συσκευή Heartmate II. Τα ποσοστά εγκεφαλικού ήταν 9,9% και 19,9% αντίστοιχα (Mehra et al., 2019).

4.2.1 Διάγνωση θρόμβωσης αντλίας

Η έγκαιρη ανίχνευση της θρόμβωσης της αντλίας είναι ζωτικής σημασίας λόγω των σημαντικών επιπτώσεων που προκύπτουν από μια μη διάγνωση. Συχνές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αυξημένη ισχύ της αντλίας LVAD, ανωμαλίες ροής, ενδείξεις αιμόλυσης που προκύπτει από ταραχώδη ροή αίματος ή ενδείξεις και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) έχουν αποδειχθεί ότι είναι ένας δείκτης υψηλής απόκρισης ακόμη και για τις πιο αρχικές φάσεις της θρόμβωσης της αντλίας. Αυξημένα επίπεδα LDH μεγαλύτερα από το τριπλάσιο του ανώτατου ορίου και/ή αυξημένα επίπεδα ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα που υπερβαίνουν τα 40 mg/dL υποδηλώνουν την παρουσία θρόμβωσης της αντλίας. Το υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να ανιχνεύσει έμμεσες ενδείξεις θρόμβωσης, όπως μεγέθυνση στο άνοιγμα της αορτικής βαλβίδας, σημαντική αντίστροφη ροή αίματος μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας και/ή αυξημένη πίεση στη δεξιά κοιλία κατά τη συστολή. Η απουσία διαφοροποίησης στο μόσχευμα εκροής στην αξονική τομογραφία θώρακα είναι επίσης ενδεικτική της θρόμβωσης αντλίας (Shah et al., 2014).

Μελέτες οι οποίες περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της τελοδιαστολικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας χρησιμοποιώντας ηχοκαρδιογραφία σε προοδευτικά υψηλότερες ταχύτητες συσκευής (μετρούμενες σε περιστροφές ανά λεπτό), μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να εξεταστεί η πιθανότητα απόφραξης της συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD). Σε μια μελέτη που εξέτασε 17 ασθενείς με συσκευές Heartmate II και ύποπτη θρόμβωση αντλίας, ανακαλύφθηκε ότι όταν η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας δεν μειώθηκε παρά την αύξηση της ταχύτητας LVAD, μαζί με αυξημένα επίπεδα LDH, ήταν πολύ ακριβής δείκτης απόφραξης ροής (Uriel et al., 2012).

Τελικά, ο δεξής καθετηριασμός (RHC) μπορεί να ανιχνεύσει αυξημένες πιέσεις στη δεξιά πλευρά της καρδιάς, που μπορεί να υποδηλώνει θρόμβωση αντλίας. Από την άλλη πλευρά, ο αριστερός καθετηριασμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιοριστεί εάν υπάρχει ροή αντίθεσης μέσω της αντλίας και στο μόσχευμα εκροής (Goldstein et al., 2013).

4.3 Αντιπηκτική αγωγή

Λόγω των συχνών περιστατικών θρόμβωσης των LVAD και θρομβοεμβολικών συνεπειών, τόσο λίγο μετά την επέμβαση όσο και κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση, είναι απαραίτητη η χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας.

4.3.1 Άμεση μετεγχειρητική φάση

Κατά την αρχική περίοδο μετά τη χειρουργική επέμβαση, οι συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας Μεταμόσχευσης Καρδιάς και Πνεύμονα (ISHLT) συνιστούν την έναρξη ενδοφλέβιας μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) εντός 48 ωρών από την εμφύτευση μιας συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD). Το εύρος χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης στόχου (APTT) είναι 40 έως 60 δευτερόλεπτα. Ξεκινώντας από την τρίτη ημέρα μετά το χειρουργείο, συνιστάται η σταδιακή αύξηση της δόσης της UFH προκειμένου να επιτευχθεί APTT εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους των 60 έως 80 δευτερολέπτων. Αυτή η διαδικασία θα πρέπει να συνεχιστεί έως ότου οι τιμές της διεθνούς κανονικοποιημένης αναλογίας (INR) πέσουν εντός του επιθυμητού εύρους μετά την έναρξη της θεραπείας με ανταγωνιστές βιταμίνης K. Αυτές οι συστάσεις λαμβάνουν υπόψη τις συσκευές HeartMate II, καθώς και άλλες φυγοκεντρικές συσκευές. Ωστόσο, η εφαρμογή αυτών των προτάσεων στην πράξη ποικίλλει σημαντικά. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη που εξέτασε μια ομάδα 418 ασθενών στους οποίους είχαν εμφυτευθεί συσκευές HeartMate II ως προσωρινό μέτρο μέχρι να μπορέσουν να κάνουν μεταμόσχευση καρδιάς, διαπιστώθηκε ότι 122 (29%) από αυτούς τους ασθενείς δεν έλαβαν UFH. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη) κατά τη μετάβαση στη βαρφαρίνη (Feldman et al., 2013; Slaughter et al., 2010).

Οι ασθενείς που δεν έλαβαν UFH είχαν συγκρίσιμο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων την τρίτη ημέρα μετά την επέμβαση. Οι ασθενείς που δεν έλαβαν UFH παρουσίασαν σημαντικά λιγότερα προβλήματα αιμορραγίας τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση. Λόγω του παρατηρητικού χαρακτήρα αυτής της μελέτης και της καθιερωμένης προπηκτικής επίδρασης που εμφανίζεται λίγο μετά την έναρξη των ανταγωνιστών της βιταμίνης K, η οποία προκαλείται από τη μείωση των επιπέδων πρωτεΐνης C και S, δεν είναι σκόπιμο να υποστηριχθεί μια τέτοια προσέγγιση. Η προηγουμένως παρατηρηθείσα αύξηση της εμφάνισης θρόμβωσης αντλίας έχει ωθήσει την έναρξη της μελέτης PREVENT. Ο σκοπός αυτού του πειράματος ήταν η αξιολόγηση μεθόδων για τη μείωση αυτού του κινδύνου, όπως η στενή

παρακολούθηση σχεδίων αντιπηκτικής θεραπείας. Σε αυτήν την πολυκεντρική προοπτική έρευνα, στο 95% των ασθενών χορηγήθηκε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) ως θεραπεία γεφύρωσης. Με την ενσωμάτωση προτάσεων σχετικά με την τεχνική εμφύτευσης και την ταχύτητα της αντλίας, το αποτέλεσμα ήταν ένα χαμηλό ποσοστό θρόμβωσης αντλίας για 3 μήνες, το οποίο ήταν 2,9% (Feldman et al., 2013; Slaughter et al., 2010).

4.3.2 Μακροπρόθεσμη διαχείριση

Η μακροχρόνια διαχείριση ασθενών με LVAD περιλαμβάνει τη χρήση των ανταγωνιστών της βιταμίνης K (VKA) ως το κύριο αντιπηκτικό φάρμακο για την πρόληψη της θρόμβωσης της αντλίας. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν ότι οι ασθενείς με συσκευές συνεχούς ροής στοχεύουν στην επίτευξη των επιπέδων στόχου INR 2,0–3,0. Ωστόσο, είναι προβληματική η διατήρηση της θεραπευτικής Διεθνούς Ομαλοποιημένης Αναλογίας (INR) σε ασθενείς που χρησιμοποιούν συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD). Έρευνες έχουν δείξει ότι πάνω από το 50% των ατόμων που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη χρειάζεται να προσαρμόσουν τη δόση βαρφαρίνης μετά την εγκατάσταση LVAD. Επιπλέον, οι ασθενείς με LVAD έχουν βρεθεί ότι περνούν λιγότερο χρόνο εντός του θεραπευτικού εύρους σε σύγκριση με ασθενείς του γενικού πληθυσμού που λαμβάνουν VKA (Argiriou et al., 2014).

Δεν αποτελεί έκπληξη ότι υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων INR και της πιθανότητας θρομβωτικών επεισοδίων. Το υψηλότερο ποσοστό αυτών των συμβάντων καταγράφεται για εύρος INR κάτω από 1,5. Επιπλέον, η έρευνα έδειξε ότι οι ασθενείς με LVAD που έχουν θρόμβωση αντλίας είχαν σημαντικά μικρότερη χρονική διάρκεια εντός του θεραπευτικού εύρους INR τους δύο μήνες πριν από το συμβάν, σε σύγκριση με εκείνους που δεν ανέπτυξαν θρόμβωση αντλίας. Η εξέταση της φαρμακευτικής αγωγής με ηπαρίνη μπορεί να είναι μια επιλογή για ασθενείς με LVAD με υποθεραπευτικά επίπεδα INR, προκειμένου να γεφυρωθεί το χάσμα. Ιστορικά, η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) έχει χρησιμοποιηθεί για αυτόν τον συγκεκριμένο στόχο. Με την πάροδο του χρόνου, η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) έγινε όλο και πιο επιθυμητή λόγω της αποτελεσματικότητάς της στη διαχείριση ασθενών εκτός νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών προβλημάτων όταν υπάρχει πιθανή επικάλυψη με τα θεραπευτικά επίπεδα INR. Για να ελαχιστοποιηθεί η ανάγκη

για γεφύρωση, η πιο αποτελεσματική προσέγγιση είναι η μείωση του ορίου για τις υποθεραπευτικές τιμές INR. Μια πρόσφατη μικρή μελέτη παρατήρησης εξέτασε τη χρήση μιας συγκεκριμένης μεθόδου, όπου οι ασθενείς με συσκευές υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (LVADs) δεν μεταβαίνονταν σε άλλη θεραπεία εκτός εάν οι τιμές διεθνούς κανονικοποιημένης αναλογίας (INR) ήταν χαμηλότερες από 1,8. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν μικρότερες ποσότητες ενοξαπαρίνης (0,5 mg/kg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως) ή φονταπαρινόξη (2,5 mg χορηγούμενη μία φορά την ημέρα). Η αντιπηκτική επίδραση, που αξιολογήθηκε με χρήση φυσικής θρομβοελαστογραφίας (n-TEG), και τα κλινικά αποτελέσματα ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), ενοξαπαρίνη ή φονταπαρινόξη (Grabska et al., 2020; Cosgrove et al., 2019).

Η δοκιμή INR με μηχανήμα stick, δηλαδή με μια φορητή συσκευή χρησιμοποιούμενη από τον ασθενή μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, έχει τη δυνατότητα να ενισχύσει την αντιπηκτική φροντίδα προσφέροντας μια πιο βολική εναλλακτική λύση, η οποία θα μπορούσε ενδεχομένως να ενισχύσει τη συμμόρφωση. Ωστόσο, η τρέχουσα γνώση σχετικά με τη δοκιμή INR με μηχανήμα stick σε ασθενείς με LVAD είναι περιορισμένη. Μια πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη σε πολλά κέντρα εξέτασε τη σκοπιμότητα της δοκιμής INR με μηχανήμα stick σε μια ομάδα 279 ασθενών με LVAD. Δεν εντοπίστηκαν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των τιμών INR με stick και του πλάσματος, ειδικά όταν αξιολογήθηκαν εντός χρονικού πλαισίου μικρότερου των 4 ωρών. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτές οι αναλύσεις διεξήχθησαν αναδρομικά και δεν αξιολόγησαν τον αντίκτυπο της δοκιμής INR με μηχανήμα stick στην έκβαση των ασθενών με LVAD (Schettle et al., 2018).

4.3.3 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Σύμφωνα με τις συναινετικές οδηγίες, συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης (σε δόση 81-325 mg την ημέρα) εντός 24 έως 72 ωρών μετά την εμφύτευση μιας βοηθητικής συσκευής αριστερής κοιλίας (LVAD). Ωστόσο, η αναγκαιότητα της αντιαιμοπεταλιακής φαρμακευτικής αγωγής καθώς και η χρήση ανταγωνιστών της βιταμίνης K (VKA) εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συνεχούς συζήτησης. Αυτό αποδεικνύεται από ένα ευρύ φάσμα σχημάτων αντιαιμοπεταλιακής φαρμακευτικής αγωγής που χρησιμοποιούνται σε διάφορες εγκαταστάσεις και συσκευές, όπως φαίνεται από μια συστηματική ανασκόπηση που περιελάμβανε 24 κυρίως μελέτες παρατήρησης. Είναι πιθανό ότι αυτή η ποικιλομορφία προκαλείται από ανησυχία για

αιμορραγικά συμβάντα όταν η αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή συνδυάζεται με VKA σε άτομα που είναι ήδη επιρρεπή στο επίκτητο σύνδρομο Von Willebrand και έχουν μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων (Kreuziger, Kim & Wieselthaler, 2015; Netuka et al., 2017).

Ορισμένες μελέτες απέχουν εντελώς από τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, ενώ άλλες συνιστούν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία που συνδυάζει ασπιρίνη είτε με διπυριδαμόλη είτε με κλοπιδογρέλη. Οι ασθενείς με αξονικές συσκευές που έλαβαν συνδυασμό ασπιρίνης και διπυριδαμόλης είχαν σημαντικά μειωμένη εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο ασπιρίνη (10% έναντι 19%, σχετικός κίνδυνος 0,50, διάστημα εμπιστοσύνης 95% 0,36-0,68). Τα ποσοστά επίπτωσης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 6% και 10% αντίστοιχα. Το ποσοστό θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που δεν έλαβαν ασπιρίνη ήταν 14%, το οποίο δεν ήταν σημαντικά υψηλότερο από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη (σχετικός κίνδυνος [RR] 1,43, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,81–2,5). Ωστόσο, είναι σημαντικό να ερμηνεύονται αυτά τα αποτελέσματα προσεκτικά λόγω της άνισης κατανομής της έντασης του INR, των χαρακτηριστικών του ασθενούς και των χαρακτηριστικών της συσκευής σε όλες τις μελέτες. Η ευρωπαϊκή έρευνα TRACE περιελάμβανε 101 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μονοθεραπεία VKA για τις συσκευές τους HeartMate II. Μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 2 ετών, τα ποσοστά ανεξαρτησίας από αιμορραγία, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και θρόμβωση αντλίας μετά την έναρξη ήταν 81%, 96%, 94% και 94%, αντίστοιχα. Με βάση αυτή τη μελέτη παρατήρησης, οι συγγραφείς προσδιόρισαν ότι η μη χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αιμορραγίας, διατηρώντας παράλληλα τα ποσοστά εγκεφαλικού επεισοδίου και θρόμβωσης αντλίας που ήταν συγκρίσιμα με προηγούμενες δοκιμές (Kreuziger, Kim & Wieselthaler, 2015; Netuka et al., 2017).

4.3.4 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα

Υπήρξε αρκετό ενδιαφέρον και για τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα (NOAC) σε ασθενείς με LVAD. Μία μεμονωμένη μελέτη 7 ασθενών δεν έδειξε αύξηση των θρομβωτικών επιπλοκών και χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας με τη δαβιγατράνη σε σύγκριση με την ασενοκουμαρόλη. Αντίθετα, μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη δοκιμή 30 ασθενών με LVAD σε δαβιγατράνη και φαινπροκοκουμόνη τερματίστηκε πρόωρα λόγω πολλών θρομβοεμβολικών επεισοδίων

στην ομάδα που λάμβανε δαβιγατράνη. Έτσι, για λόγους ασφαλείας τα NOAC δεν συνιστώνται επί του παρόντος ως αντιπηκτική αγωγή πρώτης γραμμής σε LVAD (Renzo Y. Loyaga-Rendon et al., 2021)

4.4 Αντιμετώπιση θρόμβωσης αντλίας

Η πιο αποτελεσματική στρατηγική διαχείρισης για τη θρόμβωση της αντλίας LVAD δεν έχει ακόμη καθοριστεί πλήρως. Η αύξηση του εύρους INR, η έναρξη υψηλής δόσης ασπιρίνης ή ενός δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου ή η εισαγωγή ενδοφλέβιας ηπαρίνης έχει προταθεί ως αρχική θεραπευτική προσέγγιση για σταθερούς ασθενείς με ισχυρή υποψία θρόμβωσης αντλίας. Η αντικατάσταση της αντλίας θεωρείται η προτιμώμενη θεραπευτική επιλογή όταν η συντηρητική θεραπεία για τη θρόμβωση της αντλίας ήταν ανεπιτυχής. Εναλλακτικά, σε ασθενείς με ανεκτό κίνδυνο αιμορραγίας, πολλές σύντομες σειρές περιστατικών και αναφορές περιστατικών έχουν τεκμηριώσει επιτυχή θεραπεία της θρόμβωσης αντλίας με τη χρήση θρομβολυτικών φαρμάκων. Υπάρχει έλλειψη έρευνας που να έχει εξετάσει την αποτελεσματικότητα και τις αρνητικές επιπτώσεις της συστηματικής ή κατευθυνόμενης από καθετήρα θρομβόλυσης με ανταλλαγή αντλίας σε άτομα με θρόμβωση αντλίας. Ως αποτέλεσμα, δεν είναι δυνατό να παρασχεθεί σαφής σύσταση για τη χρήση θρομβολυτικών φαρμάκων σε ασθενείς με LVAD. Αντίθετα, η απόφαση χρήσης τους θα πρέπει πάντα να εξετάζεται προσεκτικά από μια ομάδα ειδικών με διαφορετικούς τομείς εμπειρογνωμοσύνης, κατά περίπτωση (Stulak et al., 2013; Muthiah et al., 2013).

Συμπεράσματα

Δεδομένης της αυξημένης συχνότητας θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών προβλημάτων σε ασθενείς με βοηθητικές συσκευές αριστερής κοιλίας (LVAD), οι τρέχουσες αντιπηκτικές θεραπείες για αυτούς τους ασθενείς απέχουν ακόμη πολύ από το να είναι ιδανικές. Αυτό υπογραμμίζει την αναγκαιότητα ανάπτυξης πιο αποτελεσματικών και ασφαλών μεθόδων για την πρόληψη της πήξης του αίματος. Παρά τα ελκυστικά χαρακτηριστικά τους όπως η προβλέψιμη συμπεριφορά, η απλότητα στη χορήγηση με σταθερή δοσολογία και ο μειωμένος κίνδυνος αιμορραγίας, τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικά από τους Ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος σε ασθενείς με συσκευή υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD). Όπως αναφέρθηκε σε αυτήν την ανασκόπηση, ο λόγος για αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι η ανάπτυξη θρόμβων αίματος σε ασθενείς με συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD) προκαλείται κυρίως από την ενεργοποίηση της οδού επαφής. Αυτή η διαδικασία είναι μέρος του μηχανισμού άμυνας του οργανισμού έναντι ξένων ουσιών.

Όταν διαγνωστεί θρόμβωση αντλίας LVAD, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ότι η βέλτιστη προσέγγιση για φροντίδα είναι η αντικατάσταση της αντλίας LVAD. Ωστόσο, αυτή είναι μια χειρουργική θεραπεία που εισβάλλει στο σώμα και συνδέεται με σημαντικές ασθένειες και θάνατο. Ένας άλλος κρίσιμος τομέας για την πρόοδο στη φροντίδα των ασθενών με LVAD είναι ο εντοπισμός εναλλακτικών θεραπευτικών σχημάτων που μπορούν να αποτρέψουν την ανάγκη για επανεγχείρηση. Μια αποτελεσματική προσέγγιση σε αυτή την περίπτωση θα περιλαμβάνει είτε συστηματική είτε κατευθυνόμενη από καθετήρα θρομβόλυση. Αν και αρκετές αναφορές περιπτώσεων έχουν τεκμηριώσει ευνοϊκά αποτελέσματα με αυτήν τη μέθοδο, επί του παρόντος υπάρχει έλλειψη επιβεβαίωσης μέσω προοπτικών μελετών. Από τη σκοπιά μας, λαμβάνοντας υπόψη τη δική μας εμπειρία και τα διαθέσιμα δεδομένα, πιστεύουμε ότι η κατευθυνόμενη από καθετήρα ή η συστηματική θρομβόλυση θα πρέπει να θεωρείται ως βιώσιμη επιλογή για ασθενείς με αποδεκτό κίνδυνο αιμορραγίας, ως έσχατη λύση για να αποφευχθεί η ανάγκη ανταλλαγής αντλίας.

Τέλος, είναι απαραίτητο να αξιολογηθούν τεχνικές που εστιάζουν ρητά στη θεραπεία του επίκτητου συνδρόμου Von Willebrand και των συνοδών αγγειοδυσπλασιών στον πληθυσμό ασθενών με LVAD. Αυτό θα επιτρέψει στους κλινικούς γιατρούς να έχουν

ένα πιο αποτελεσματικό φάσμα θεραπειών διαθέσιμες σε περίπτωση αιμορραγικών προβλημάτων.

Βιβλιογραφία

- Abraham, W. T., Psotka, M. A., Fiuzat, M., Filippatos, G., Lindenfeld, J., Mehran, R., ... & O'Connor, C. M. (2020). Standardized definitions for evaluation of heart failure therapies: scientific expert panel from the Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium. *Heart Failure*, 8(12), 961-972.
- Agrawal, S., Garg, L., Shah, M., Agarwal, M., Patel, B., Singh, A., ... & Kapur, N. K. (2018). Thirty-day readmissions after left ventricular assist device implantation in the United States: insights from the nationwide readmissions database. *Circulation: Heart Failure*, 11(3), e004628.
- Argiriou, M., Kolokotron, S. M., Sakellaridis, T., Argiriou, O., Charitos, C., Zarogoulidis, P., ... & Zarogoulidis, K. (2014). Right heart failure post left ventricular assist device implantation. *Journal of thoracic disease*, 6(Suppl 1), S52.
- Atluri, P., Goldstone, A. B., Fairman, A. S., MacArthur, J. W., Shudo, Y., Cohen, J. E., ... & Woo, Y. J. (2013). Predicting right ventricular failure in the modern, continuous flow left ventricular assist device era. *The Annals of thoracic surgery*, 96(3), 857-864.
- Cantillon, D. J., Saliba, W. I., Wazni, O. M., Kanj, M., Starling, R. C., Tang, W. W., & Wilkoff, B. L. (2014). Low cardiac output associated with ventricular tachyarrhythmias in continuous-flow LVAD recipients with a concomitant ICD (LoCo VT Study). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(3), 318-320.
- Chapin, J. C., & Hajjar, K. A. (2015). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood reviews*, 29(1), 17-24.
- Cordtz, J., Nilsson, J. C., Hansen, P. B., Sander, K., Olesen, P. S., Boesgaard, S., & Gustafsson, F. (2014). Right ventricular failure after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device: early haemodynamic predictors. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 45(5), 847-853.
- Cosgrove, R. H., Basken, R. L., Smith, R. G., Hsu, C. H., Kazui, T., Martinez, B. K., ... & Khalpey, Z. (2019). Anticoagulant bridge comparison in mechanical circulatory support patients. *ASAIO Journal*, 65(1), 54-58.

Cowger, J., Sundareswaran, K., Rogers, J. G., Park, S. J., Pagani, F. D., Bhat, G., ... & Slaughter, M. S. (2013). Predicting survival in patients receiving continuous flow left ventricular assist devices: the HeartMate II risk score. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(3), 313-321.

De Jong, A., & Eikenboom, J. (2016). Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(3), 449-460.

Dewan, P., Jackson, A., Lam, C. S., Pfeffer, M. A., Zannad, F., Pitt, B., ... & McMurray, J. J. (2020). Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 22(5), 898-901.

Du, J., Wang, J., Xu, T., Yao, H., Yu, L., & Huang, D. (2023). Hemostasis strategies and recent advances in nanomaterials for hemostasis. *Molecules*, 28(13), 5264.

Estep, J. D., Starling, R. C., Horstmanshof, D. A., Milano, C. A., Selzman, C. H., Shah, K. B., ... & ROADMAP Study Investigators. (2015). Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(16), 1747-1761.

Feldman, D., Pamboukian, S. V., Teuteberg, J. J., Birks, E., Lietz, K., Moore, S. A., ... & Rogers, J. (2013). The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 32(2), 157-187.

Ferreira, J. P., Ouwerkerk, W., Tromp, J., Ng, L., Dickstein, K., Anker, S., ... & Zannad, F. (2020). Cardiovascular and non-cardiovascular death distinction: the utility of troponin beyond N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Findings from the BIOSTAT-CHF study. *European journal of heart failure*, 22(1), 81-89.

Goldstein, D. J., John, R., Salerno, C., Silvestry, S., Moazami, N., Horstmanshof, D., ... & Jorde, U. (2013). Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 32(7), 667-670.

- Grabska, J., Schlöglhofer, T., Gross, C., Maw, M., Dimitrov, K., Wiedemann, D., ... & Moscato, F. (2020). Early detection of pump thrombosis in patients with left ventricular assist device. *ASAIO Journal*, 66(4), 348-354.
- Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2020). Epidemiology of heart failure. *European journal of heart failure*, 22(8), 1342-1356.
- Haimed, A., & Bercovitz, R. S. (2024). Mechanisms of hemostasis. In *Hemostasis Management of the Pediatric Surgical Patient* (pp. 3-21). Academic Press.
- Hasin, T., Topilsky, Y., Schirger, J. A., Li, Z., Zhao, Y., Boilson, B. A., ... & Kushwaha, S. S. (2012). Changes in renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(1), 26-36.
- Holley, C. T., Fitzpatrick, M., Roy, S. S., Alraies, M. C., Cogswell, R., Souslian, L., ... & John, R. (2017). Aortic insufficiency in continuous-flow left ventricular assist device support patients is common but does not impact long-term mortality. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36(1), 91-96.
- Hu, J., Mondal, N. K., Sorensen, E. N., Cai, L., Fang, H. B., Griffith, B. P., & Wu, Z. J. (2014). Platelet glycoprotein Iba ectodomain shedding and non-surgical bleeding in heart failure patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices. *The Journal of heart and lung transplantation*, 33(1), 71-79.
- Ishigami, J., Trevisan, M., Lund, L. H., Jernberg, T., Coresh, J., Matsushita, K., & Carrero, J. J. (2020). Acceleration of kidney function decline after incident hospitalization with cardiovascular disease: the Stockholm CREAAtinine Measurements (SCREAM) project. *European journal of heart failure*, 22(10), 1790-1799.
- Karampini, E., Bierings, R., & Voorberg, J. (2020). Orchestration of primary hemostasis by platelet and endothelial lysosome-related organelles. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40(6), 1441-1453.
- Kirklin, J. K., Naftel, D. C., Pagani, F. D., Kormos, R. L., Stevenson, L. W., Blume, E. D., ... & Young, J. B. (2015). Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(12), 1495-1504.

- Kirklin, J. K., Pagani, F. D., Kormos, R. L., Stevenson, L. W., Blume, E. D., Myers, S. L., ... & Naftel, D. C. (2017). Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36(10), 1080-1086.
- Kreuziger, L. B., Kim, B., & Wieselthaler, G. M. (2015). Antithrombotic therapy for left ventricular assist devices in adults: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(6), 946-955.
- Leebeek, F. W., & Eikenboom, J. C. (2016). Von Willebrand's disease. *New England Journal of Medicine*, 375(21), 2067-2080.
- Lippi, G., & Favaloro, E. J. (2018). Hemostasis practice: state-of-the-art. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 3.
- Lund, L. H., Khush, K. K., Cherikh, W. S., Goldfarb, S., Kucheryavaya, A. Y., Levvey, B. J., ... & Stehlik, J. (2017). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report—2017; focus theme: allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36(10), 1037-1046.
- Maltais, S., Kilic, A., Nathan, S., Keebler, M., Emani, S., Ransom, J., ... & PREVENT Study Investigators. (2017). PREVENTion of HeartMate II pump thrombosis through clinical management: the PREVENT multi-center study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36(1), 1-12.
- Mehra, M. R., Canter, C. E., Hannan, M. M., Semigran, M. J., Uber, P. A., Baran, D. A., ... & Zuckermann, A. (2016). The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 35(1), 1-23.
- Mehra, M. R., Uriel, N., Naka, Y., Cleveland Jr, J. C., Yuzefpolskaya, M., Salerno, C. T., ... & Goldstein, D. J. (2019). A fully magnetically levitated left ventricular assist device. *New England Journal of Medicine*, 380(17), 1618-1627.
- Mondal, N. K., Li, T., Chen, Z., Chen, H. H., Sorensen, E. N., Pham, S. M., ... & Wu, Z. J. (2017). Mechanistic insight of platelet apoptosis leading to non-surgical bleeding

among heart failure patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices. *Molecular and cellular biochemistry*, 433, 125-137.

Muthiah, K., Robson, D., Macdonald, P. S., Keogh, A. M., Kotlyar, E., Granger, E., ... & Hayward, C. S. (2013). Thrombolysis for suspected intrapump thrombosis in patients with continuous flow centrifugal left ventricular assist device. *Artificial organs*, 37(3), 313-318.

Najjar, S. S., Slaughter, M. S., Pagani, F. D., Starling, R. C., McGee, E. C., Eckman, P., ... & HVAD Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. (2014). An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(1), 23-34.

Netuka, I., Litzler, P. Y., Berchtold-Herz, M., Flecher, E., Zimpfer, D., Damme, L., ... & EU TRACE Investigators. (2017). Outcomes in HeartMate II patients with no antiplatelet therapy: 2-year results from the European TRACE Study. *The Annals of thoracic surgery*, 103(4), 1262-1268.

Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., ... & Van Der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 74(10), 1037-1147.

Randi, A. M., & Laffan, M. A. (2017). Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(1), 13-20.

Ross, H. J., Law, Y., Book, W. M., Broberg, C. S., Burchill, L., Cecchin, F., ... & Stout, K. K. (2016). Transplantation and mechanical circulatory support in congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 133(8), 802-820.

Schettle, S., Schlöglhofer, T., Zimpfer, D., Schima, H., Kaufmann, F., Salimbangon, A., ... & Stulak, J. (2018). International analysis of LVAD point-of-care versus plasma INR: a multicenter study. *ASAIO Journal*, 64(6), e161-e165.

Schwinger, R. H. (2021). Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 11(1), 263.

Scridon, A. (2022). Platelets and their role in hemostasis and thrombosis—From physiology to pathophysiology and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 12772.

Seferovic, P. M., Jankowska, E., Coats, A. J. S., Maggioni, A. P., Lopatin, Y., Milinkovic, I., ... & Vardas, P. (2020). Task Force of the HFA Atlas, and the ESC Atlas of Cardiology leadership, developed in collaboration with the National Heart Failure Societies of the ESC member and ESC affiliated member countries. The Heart Failure Association Atlas: rationale, objectives, and methods. *Eur J Heart Fail*, 22(4), 638-645.

Shah, P., Mehta, V. M., Cowger, J. A., Aaronson, K. D., & Pagani, F. D. (2014). Diagnosis of hemolysis and device thrombosis with lactate dehydrogenase during left ventricular assist device support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(1), 102-104.

Masaki Izumo. (2021)Value of Echocardiography in the Treatment of Patients With Acute Heart Failure, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8:74 0439.

Angelos C. Mitsas , Mohamed Elzawawi , Sophie Mavrogeni , Michael Boekels , Asim Khan , Mahmoud Eldawy , Ioannis Stamatakis , Dimitrios Kouris , Baraa Daboul , Oliver Gunkel , Boris Bigalke , Ludger van Gisteren , Saif Almaghrabi and Michel Noutsias (2022). Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: A Narrative Review on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Regimens—From a Cardiologist’s View. *The Journal of Clinical Medicine*, 11(23), 7041.

Slaughter, M. S., Naka, Y., John, R., Boyle, A., Conte, J. V., Russell, S. D., ... & Pagani, F. D. (2010). Post-operative heparin may not be required for transitioning patients with a HeartMate II left ventricular assist system to long-term warfarin therapy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 29(6), 616-624.

Stevenson, L. W., & Couper, G. (2007). On the fledgling field of mechanical circulatory support. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(8), 748-751.

Renzo Y. Loyaga-Rendon, Toshinobu Kazui , Deepak Acharya. (2021). Antiplatelet and anticoagulation strategies for left ventricular assist devices. *Annals of Traditional Medicine*.

Stulak, J. M., Cowger, J., Haft, J. W., Romano, M. A., Aaronson, K. D., & Pagani, F. D. (2013). Device exchange after primary left ventricular assist device implantation: indications and outcomes. *The Annals of thoracic surgery*, 95(4), 1262-1268.

The Data and Clinical Coordinating Center (2015). University of Alabama at Birmingham. *INTERMACS Quarterly Statistics*.

Uriel, N., Morrison, K. A., Garan, A. R., Kato, T. S., Yuzefpolskaya, M., Latif, F., ... & Jorde, U. P. (2012). Development of a novel echocardiography ramp test for speed optimization and diagnosis of device thrombosis in continuous-flow left ventricular assist devices: the Columbia ramp study. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(18), 1764-1775.

Varshney, A. S., DeFilippis, E. M., Cowger, J. A., Netuka, I., Pinney, S. P., & Givertz, M. M. (2022). Trends and outcomes of left ventricular assist device therapy: JACC focus seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(11), 1092-1107.

Volterrani, M., Perrone, V., Sangiorgi, D., Giacomini, E., Iellamo, F., Degli Esposti, L., & a LHUs Study Group (see Appendix). (2020). Effects of hyperkalaemia and non-adherence to renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor therapy in patients with heart failure in Italy: a propensity-matched study. *European journal of heart failure*, 22(11), 2049-2055.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>

