



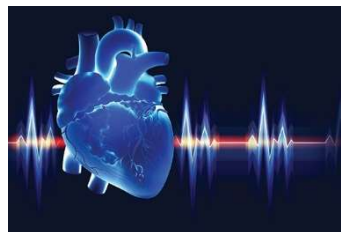
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



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

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

---



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**«Αντιθρομβωτική αγωγή σε συσκευές υποβοήθησης της αριστερής  
κοιλίας»**

**υπό**

**Κακουλλή Α. Σοφίας**

Νοσηλευτικής Λειτουργού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

**«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»**

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2025



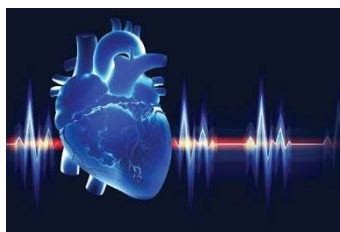
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



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

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

---



**«Antithrombotic treatment in left ventricular assist devices»**

«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:

Σοφία Α. Κακουλλή

**ΣΟΦΙΑ Α. ΚΑΚΟΥΛΛΗ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ**

*ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

**Επιβλέπων:**

Ξανθόπουλος Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Ξανθόπουλος Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής,  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2. Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήματος Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Πάντσιος Χρήστος, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
Λάρισας

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: «Antithrombotic treatment in left ventricular assist devices»**

## Ευχαριστίες

*Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της μεταπτυχιακής εργασίας κύριο Ξανθόπουλο Ανδρέα για την πραγματοποίηση της μεταπτυχιακής εργασίας με θέμα « Αντιθρομβωτική αγωγή σε συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας».*

*Επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κύριο Θεόδωρο Χριστοδουλίδη, ειδικό καρδιολόγο και εργοδότη μου στην Κύπρο για την βοήθεια που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού μου προγράμματος και της μεταπτυχιακής εργασίας.*

*Σοφία Κακουλλή*

## Περίληψη

Η πιο κάτω διπλωματική εργασία πραγματεύεται με το θέμα της αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς με συσκευές υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (LVAD) αποτελώντας ένα αναπόσπαστο κομμάτι στους ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Πιο αναλυτικά, η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων επιπλοκών που σχετίζονται με την αιμοσυμβατότητα βελτιώθηκε αλλά παραμένει ακόμη σε ψηλά επίπεδα από την τοποθέτηση της συσκευής LVAD. Αρχικά, εξέλιξη των συσκευών υποβοήθησης αριστερής κοιλίας οδήγησε στη συσκευή τρίτης γενιάς Heart Mate 3 (HM 3) η οποία περιλαμβάνει ένα πλήρως μαγνητικά αιωρούμενο ρότορα. Ο μηχανισμός αυτός σε συνδυασμό με τη χρήση αντιθρομβωτικής θεραπείας έχει περιορίσει με επιτυχία τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης αντλίας και εγκεφαλικού επεισοδίου. Ωστόσο, δεν έχει σημειωθεί δραματική μείωση στα αιμορραγικά επεισόδια. Επιπρόσθετα, οι αντιθρομβωτικές στρατηγικές, δηλαδή η αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της διαχείρισης του LVAD, με πρωταγωνιστή τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Πιο συγκεκριμένα, ο ανταγωνιστής βιταμίνης Κ στοχεύει να επιδιώξει την ασφάλεια και την πρόοδο των ασθενών ώστε να μειώσει τα επεισόδια αιμορραγίας εξαλείφοντας τους αντιαιμοπεταλιακούς παραγόντες. Τα νεότερα αντιπηκτικά (DOACs) και οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5 inhibitors) είναι νεότερες προσθήκες φαρμάκων για την εξομάλυνση των θρομβώσεων. Εντούτοις, δεν έχουν ακόμη ερευνηθεί εκτεταμένα με αποτέλεσμα να μην χρησιμοποιούνται από τους ειδικούς καρδιολόγους. Η μελέτη που εκτείνεται πιο κάτω είναι μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που βασίζεται σε σύγχρονες μελέτες στοχεύοντας να παρουσιάζει τις τρέχουσες εξελίξεις όσον αφορά τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με LVAD. Εν κατακλείδι, χρήζει αμέριστης ανάγκης να ερευνηθούν εις βάθος σε πρακτικό κομμάτι οι νέες αναδυόμενες θεραπείες.

**Λέξεις - κλειδιά:** αντιθρομβωτική θεραπεία σε LVAD, αντιπηκτική θεραπεία, αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, αιμορραγικές επιπλοκές σε LVAD, συσκευές υποβοήθησης αριστερής κοιλίας.

## Abstract

The following thesis deals with the issue of antithrombotic treatment in patients with left ventricular assist devices (LVADs), which are an integral part of patients with advanced heart failure. More specifically, the incidence of adverse complications related to hemocompatibility has improved but still remains at high levels since the placement of the LVAD device. Initially, the evolution of left ventricular assist devices led to the third-generation device Heart Mate 3 (HM 3) which includes a fully magnetically levitated rotor. This mechanism in combination with the use of antithrombotic therapy has successfully reduced the increased risk of pump thrombosis and stroke. However, there has been no dramatic reduction in bleeding episodes. In addition, antithrombotic strategies, namely anticoagulant and antiplatelet therapy, are the cornerstone of LVAD management, with vitamin K antagonists as the mainstay. More specifically, the vitamin K antagonist aims to achieve patient safety and progress in order to reduce bleeding episodes by eliminating antiplatelet agents. The newer anticoagulants (DOACs) and phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) are newer additions of drugs to normalize thrombosis. However, they have not yet been extensively researched and as a result are not used by cardiologists. The study presented below is a literature review based on modern studies aiming to present current developments in the management of antithrombotic treatment in LVAD patients. In conclusion, there is an urgent need to investigate in depth the new emerging therapies in a practical aspect.

**Key words:** antithrombotic therapy in LVAD, anticoagulation therapy, antiplatelet therapy, bleeding complications in LVAD, LVAD.

## Πίνακας Περιεχομένων

|                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Ευχαριστίες .....                                                                                                    | I   |
| Περίληψη .....                                                                                                       | II  |
| Abstract .....                                                                                                       | III |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ                                                                                                         |     |
| Εισαγωγή.....                                                                                                        | IV  |
| Κεφάλαιο 1 <sup>ο</sup> .....                                                                                        | 1   |
| 1.1.1 Ιστορική αναδρομή και εξέλιξη των συσκευών υποβοήθησης<br>αριστερής κοιλίας.....                               | 1   |
| 1.1.2 Σοβαρότητα χρήσης της συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας στην<br>Καρδιακή Ανεπάρκεια τελικού σταδίου ..... | 3   |
| 1.2 Κύριοι στόχοι της Διπλωματικής Εργασίας .....                                                                    | 4   |
| 1.2.1 Σκοπός .....                                                                                                   | 4   |
| 1.2.2 Μέθοδος .....                                                                                                  | 4   |
| Κεφάλαιο 2 <sup>ο</sup> .....                                                                                        | 5   |
| 2.1 Επιπτώσεις του LVAD στην αιμόσταση .....                                                                         | 5   |
| 2.1.1 Επίκτητο σύνδρομο von Willebrand (VWF) .....                                                                   | 5   |
| 2.1.2 Δυσλειτουργία αιμοπεταλίων .....                                                                               | 6   |
| 2.2 Θρόμβωση - Θρομβοεμβολικές επιπλοκές .....                                                                       | 6   |
| 2.2.1 Θρόμβωση αντλίας .....                                                                                         | 7   |
| 2.2.2 Εγκεφαλικά επεισόδια .....                                                                                     | 8   |
| 2.3 Αιμορραγικές επιπλοκές .....                                                                                     | 10  |
| 2.3.1 Γαστρεντερική αιμορραγία (GIB) .....                                                                           | 11  |
| 2.4 Λοιμώξεις .....                                                                                                  | 14  |
| 2.5 Αορτική ανεπάρκεια (AI) .....                                                                                    | 17  |
| 2.6 Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (RVF) .....                                                                            | 18  |

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Κεφάλαιο 3 <sup>ο</sup> .....                                               | 20 |
| 3.1 Σύγκριση μελετών για την αντιθρομβωτική θεραπεία σε LVAD ασθενείς ..... | 20 |
| 3.1.2 Μελέτη MOMENTUM 3 .....                                               | 23 |
| Κεφάλαιο 4 <sup>ο</sup> .....                                               | 25 |
| 4.1 Αντιθρομβωτικές στρατηγικές σε LVAD .....                               | 25 |
| 4.1.1 Αντιπηκτική θεραπεία-Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ .....                   | 25 |
| 4.1.2 Νεότερα αντιπηκτικά (DOACs) .....                                     | 27 |
| 4.1.3 Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5 inhibitors) .....      | 28 |
| 4.1.4 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία .....                                      | 28 |
| Κεφάλαιο 5 <sup>ο</sup> .....                                               | 30 |
| 5.1 Συζήτηση .....                                                          | 30 |
| 5.2 Συμπέρασμα .....                                                        | 31 |
| Περιεχόμενα εικόνων .....                                                   | 32 |
| Βιβλιογραφία .....                                                          | 34 |

## Εισαγωγή

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (HF) είναι μια αυξανόμενη παγκόσμια επιδημία με αυξανόμενη συχνότητα και σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Κατά κοινή ομολογία, υπολογίζεται πως περισσότεροι από τριανταπέντε εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από την συγκεκριμένη ασθένεια παγκοσμίως. Η μεταμόσχευση καρδιάς (HTX) παραμένει η τυπική θεραπεία αναφοράς για ασθενείς που εξελίσσονται σε HF τελικού σταδίου. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης οργάνων δωρητών, η μεταμόσχευση καρδιάς είναι δυνατή μόνο σε πολύ περιορισμένο αριθμό ασθενών. Η μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού είναι ένας τρόπος βελτίωσης της κυκλοφορίας του αίματος στο σώμα με μια αντλία καρδιάς που ονομάζεται συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας (LVAD). Αρχικά, τα LVADs εισήχθησαν ως γέφυρα προς ανάκαμψη (BTR) και γέφυρα προς μεταμόσχευση (BTT) για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας στη λίστα αναμονής. Είναι κοινά παραδεκτό πως οι συσκευές έχουν εξελιχθεί για να γίνουν μια κοινή θεραπεία για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, εντούτοις δεν αποτελούν υποκατάστατο καρδιάς [1,2].

Το LVAD μπορεί να χρησιμοποιηθεί για βραχυπρόθεσμη υποστήριξη ως γέφυρα για μεταμόσχευση (BTT). Πιο αναλυτικά, η συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας βοηθάει έναν ασθενή να επιβιώσει έως ότου υπάρξει διαθέσιμη καρδιά για μεταμόσχευση ή να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία προορισμού (DT), παρέχοντας μακροχρόνια υποστήριξη σε ασθενείς που θεωρούνται ακατάλληλοι για μεταμόσχευση καρδιάς [4].

Τις τελευταίες δεκαετίες, αυτές οι συσκευές έχουν αναδειχθεί ως μια επιτυχημένη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια ειδικά για εκείνους που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας ως γέφυρα προς μεταμόσχευση. Σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές, το 2016 υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση με θεραπεία LVAD περίπου 40% των ασθενών [1,2]. Στις ΗΠΑ, περίπου 500.000 ασθενείς πάσχουν από προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Ως αποτέλεσμα των πλεονεκτημάτων των LVADs, περίπου 20.000 ασθενείς στις ΗΠΑ υποβλήθηκαν σε εμφύτευση LVAD την τελευταία δεκαετία. Σύμφωνα με την μελέτη REMATCH το 2001, ήταν η πρώτη δοκιμή που τυχαιοποίησε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου που δεν ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση και ήταν προς εμφύτευση LVAD ή

συμβατική ιατρική θεραπεία. Αυτή η μελέτη έδειξε σημαντικό όφελος επιβίωσης καθώς και βελτιωμένη ποιότητα ζωής για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με LVAD.

Οι συσκευές υποβοήθησης αριστερής κοιλίας είναι μηχανικές αντλίες που βοηθούν την καρδιά να αντλεί αίμα σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, αυξάνουν την καρδιακή λειτουργία παροχετεύοντας αίμα από την κορυφή της αριστερής κοιλίας μέσω ενός σωληνίσκου εισροής και αντλώντας το στην ανιούσα αορτή μέσω ενός μοσχεύματος εκροής. Όλες οι συσκευές απαιτούν έναν εξωτερικό ελεγκτή και μια πηγή ρεύματος που είναι συνδεδεμένη στο LVAD μέσω μιας διαδερμικής γραμμής μετάδοσης κίνησης με σήραγγα. Ακόμη, οι νεότερες συσκευές LVAD χρησιμοποιούν μια περιστροφική αντλία συνεχούς ροής. Σε σύγκριση με προηγούμενες χρησιμοποιούμενες παλμικές συσκευές, οι νεότερες έχουν πολλαπλά οφέλη όπως βελτιωμένη αιμοδυναμική, ενδοοργανική λειτουργία και ποιότητα ζωής, μικρότερο μέγεθος συσκευής και μεγαλύτερη αντοχή [2].

Παρά τα σημαντικά οφέλη που έχουν τα LVADs, η χρήση τους απαιτεί στενή παρακολούθηση και διαχείριση, καθώς μπορεί να προκαλέσουν επιπλοκές όπως λοιμώξεις, θρομβώσεις, εγκεφαλικά επεισόδια και αιμορραγίες όπως κυρίως γαστρεντερική αιμορραγία [2,5,6,42].

Μετά την εμφύτευση τους απαιτείται αντιθρομβωτική θεραπεία για ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επιπλοκών. Ακόμα, οι LVADs της τρίτης γενιάς με την φυγόκεντρη αντλία και τον μαγνητικό ρότορα, μπορούν να παρουσιάσουν αιμοστατικές επιπλοκές αλλά σε χαμηλότερο βαθμό [1,5,7]. Επομένως, η τοποθέτηση μιας τέτοιας συσκευής στο κυκλοφορικό σύστημα έχει ως αποτέλεσμα μια αλλοιωμένη αιματολογική ισορροπία ως συνέπεια των αλληλεπιδράσεων αίματος-αντλίας, των αλλαγών στην αιμοδυναμική, στην ρεολογία και στην ταυτόχρονη ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή κατά την εμφύτευση της [1]. Αξίζει να αναφερθεί ότι η αντιθρομβωτική αγωγή περιλαμβάνει τη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων, όπως η βαρφαρίνη και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων για παράδειγμα την ασπιρίνη. Τα συγκεκριμένα φάρμακα βοηθούν στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων ελαττώνοντας τις επικίνδυνες επιπλοκές λόγω χάρη εγκεφαλικά επεισόδια ή θρομβώσεις. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εξετάσεις αίματος για να διασφαλιστεί ότι τα επίπεδα των φαρμάκων είναι εντός των επιθυμητών ορίων.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

#### 1.1.1. Ιστορική αναδρομή και εξέλιξη των συσκευών υποβοήθησης αριστερής κοιλίας

Τα LVADs υποστηρίζουν τη λειτουργία της καρδιάς αφαιρώντας αίμα από την αριστερή κοιλία μέσω της κάνουλας εισροής και χρησιμοποιώντας μια αντλία για την εκτόξευση του αίματος στην αορτή μέσω της κάνουλας εξόδου. Ο σχεδιασμός του LVAD έχει εξελιχθεί σημαντικά από τότε που εμφυτεύθηκαν οι πρώτες πειραματικές συσκευές στα τέλη της δεκαετίας του 1960 ως γέφυρα για μεταμόσχευση καρδιάς. Η εξελικτική πορεία των συσκευών περιλαμβάνει την ανθεκτικότητα, την άνεση και την ασφάλεια παρόλα αυτά δεν εξαλείφθηκε ο κίνδυνος της θρόμβωσης και της αιμορραγίας [5].

Τα χαρακτηριστικά των συσκευών LVAD είναι η ταχύτητα, η ροή και η ισχύ. Η μηχανή τροφοδοτείται από δύο μπαταρίες, έχει επίσης μια μονάδα ισχύος η οποία μπορεί να φορτίσει τη συσκευή και το δείκτη παλμικότητας. Στην περίπτωση που υπάρξει χαμηλός δείκτης τότε ίσως να υπάρχει χαμηλή προφόρτιση ή μειωμένη εγγενή συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας. Στον αντίποδα, αν η ένδειξη είναι υψηλή τότε υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπερφόρτωσης όγκου ή αυξημένη εγγενή συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας. Η ταχύτητα της αντλίας και ο δείκτης παλμικότητας σχετίζονται αντιστρόφως [47].

Η Novacor (World Heart Corp., Oakland, CA, USA) συσκευή υποβοήθησης αριστερής κοιλίας ήταν η πρώτη εμφυτεύσιμη LVAD -πρώτης γενιάς- που χρησιμοποιήθηκε ως γέφυρα προς μεταμόσχευση. Στην πορεία, το 2003 εισάχθηκε μια άλλη συσκευή για προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, η HeartMate XVE (εικόνα 1), (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA, USA) για θεραπεία προορισμού. Σύμφωνα με την μελέτη REMATCH που πραγματοποιήθηκε το 2001 για την συγκεκριμένη συσκευή, ήταν η πρώτη μελέτη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου που δεν ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση αλλά ως θεραπεία προορισμού. Τα θετικά αποτελέσματα ήταν η μακρόχρονη επιβίωση και η βελτίωση ποιότητας ζωής. Οι συνέπειες περιλάμβαναν μειωμένη αντοχή και υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, θρόμβωση αντλίας, λοιμώξεων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων [5].

Σε σύγκριση με τους Cikes et al, οι συσκευές HeartMate XVE είχαν παλμική ροή, ήταν χειροκίνητες αντλίες, ήταν μεγαλύτερες σε μέγεθος και όγκο. Άρα λοιπόν είχαν μειωμένη ανθεκτικότητα και μέτρια βελτίωση στην ποιότητας ζωής και επιβίωσης. Για χρόνια απαιτούσαν μόνο αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία οι συσκευές λόγω μιας ειδικά επικαλυμμένης εσωτερικής επιφάνειας επαφής με το αίμα που περικλείει μια θρομβοανθεκτική επίστρωση ηπαρίνης ελαχιστοποιώντας την ενεργοποίηση και τη φλεγμονή των αιμοπεταλίων [8]. Μετά το HeartMate XVE -συσκευή πρώτης γενιάς- ακολούθησαν συσκευές δεύτερης και τρίτης γενιάς, οι οποίες ήταν μικρότερες, πιο ανθεκτικές και ικανές να παρέχουν συνεχή ροή αίματος.

Το HM 2 (Abbott Laboratories, Σικάγο, IL, ΗΠΑ) (εικόνα 2), ένα LVAD δεύτερης γενιάς, με συνεχή ροή, με αξονικό ρότορα και ρουλεμάν μηχανικής επαφής είναι η πιο χρησιμοποιούμενη συσκευή παγκοσμίως, ακολουθούμενο το HeartWare HVAD (HeartWare Inc., Framingham, MA, ΗΠΑ), επίσης ένα LVAD με φυγόκεντρη ροή που έχει αναρτημένο ρότορα μέσω ενός παθητικού μαγνητικού και υδροδυναμικού ρουλεμάν που εξαλείφει την τριβή, τη θερμότητα και φθορά εξαρτημάτων [1,8]. Αυτές οι δυο συσκευές ήταν μικρότερες, πιο ανθεκτικές με βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης [8]. Ο σχεδιασμός συνεχούς ροής τους συσχετίστηκε με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο και η χρήση τους συνήθως απαιτούσε πιο επιθετική αντιθρομβωτική θεραπεία τόσο με ασπιρίνη όσο και με βαρφαρίνη [8,9]. Συσχετίστηκαν επίσης με υψηλότερα ποσοστά γαστρεντερικής αιμορραγίας και αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών σε σχέση με τις συσκευές πρώτης γενιάς, πιθανόν λόγω αυξημένης διατμητικής τάσης στα κυκλοφορούντα στοιχεία του αίματος [9].

Η τρίτη και πιο πρόσφατη γενιά LVAD δηλαδή το HM 3 (εικόνα3) και το HeartWare HVAD, χρησιμοποιεί φυγόκεντρες και όχι αξονικές αντλίες. Οι φυγόκεντρες αντλίες δεν διαθέτουν τα ρουλεμάν επαφής που συνδέουν τους περιστρεφόμενους ρότορες με το περίβλημα της αντλίας, ένα σχέδιο που σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά τόσο της θρόμβωσης όσο και της αιμόλυσης της αντλίας [5]. Το HM 3 LVAD (Abbott, Chicago, IL, USA), που πλέον έχει αντικαταστήσει την HM 2 και HVAD έχει σχεδιαστεί για να βελτιώνει την αιμοσυμβατότητα (θρόμβωση αντλίας, εγκεφαλικά επεισόδια) μειώνοντας την διατμητική πίεση στα κυκλοφορούντα στοιχεία του αίματος [8]. Ο ρότορας της φυγόκεντρης συσκευής ανυψώνεται πλήρως μαγνητικά επιτρέποντας σταθερά ευρείες διαδρομές ροής αίματος και διαθέτει επίσης έναν εγγενή παλμό που προορίζεται να ενισχύσει την έκπλυση [8,10]. Σύμφωνα με τους Schmitt JD et al. [11] ασθενείς με

LVAD HM 3 επιτυγχάνουν βελτιωμένο κλινικό αποτέλεσμα και μειωμένη θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς με προηγούμενες συσκευές. Επίσης, τα αιμορραγικά και ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια παραμένουν συχνές επιπλοκές στις συγκεκριμένες συσκευές [12]. Η χρήση του HM 3 έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια και σύμφωνα με την τελευταία αναφορά του INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), το 2021 αντιπροσώπευε το 92,7% των LVAD που εμφυτεύτηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες [13].

### **1.1.2. Σοβαρότητα χρήσης της συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας στην Καρδιακή Ανεπάρκεια τελικού σταδίου.**

Οι συσκευές LVAD υποβοηθούν την κανονική λειτουργία της καρδιάς, βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών μειώνοντας τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας και αυξάνοντας την αντοχή τους. Επιπλέον, χρησιμοποιούνται για βραχυπρόθεσμη υποστήριξη ως γέφυρα για μεταμόσχευση (BTT) δηλαδή θεωρείται μέσω επιβίωσης έως ότου υπάρξει διαθέσιμη καρδιά για μεταμόσχευση. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιείται ως θεραπεία προορισμού (DT) παρέχοντας μακροχρόνια υποστήριξη σε ασθενείς που θεωρούνται ακατάλληλοι για μεταμόσχευση καρδιάς και είναι πολύ βαριά άρρωστοι [14]. Ακόμη, δίνει τη δυνατότητα στην καρδιά να αναπαύεται ώστε να ανακτήσει εν μέρη την κανονική λειτουργία της. Σε ασθενείς που έχουν ορισμένη καρδιακή ανάκαμψη, η συσκευή μπορεί να αφαιρεθεί και είναι πιθανό να μην χρειαστεί εγχείρηση εμφύτευσης καρδιάς. Σε αυτή την περίπτωση, οι συσκευές χρησιμοποιούνται ως γέφυρα προς την ανάκαμψη (BTR) [14]. Η συγκεκριμένη συσκευή είναι μια πλήρως μαγνητικά ανυψωμένη αντλία χωρίς τριβή, σχεδιασμένη με ευρείες διαδρομές ροής αίματος και παλμό στην αντλία λόγω σταθερών αλλαγών στην ταχύτητα του ρότορα. Μακροπρόθεσμα έχει βελτιωθεί μειώνοντας τη θρόμβωση της αντλίας και μειώνοντας τα εγκεφαλικά επεισόδια, αλλά επηρέασε μέτρια μόνο τις αιμορραγικές επιπλοκές. Ωστόσο, η χρήση τους απαιτεί στενή παρακολούθηση και διαχείριση, καθώς μπορεί να προκαλέσουν επιπλοκές όπως λοιμώξεις, θρόμβους αίματος και αιμορραγίες [2,5,6].

Αμέσως μετά την εμφύτευση LVAD, απαιτείται αντιθρομβωτική θεραπεία. Ο καθορισμός μιας θεραπευτικής τακτικής ελαχιστοποιεί τους κινδύνους θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επιπλοκών και είναι χρήσιμος για καλύτερη

επίτευξη των αποτελεσμάτων των ασθενών [5]. Ταυτόχρονα, το θέμα αυτό αποτελεί πεδίο ενεργούς έρευνας. Η παρακάτω μελέτη εξετάζει αναλυτικά τις στρατηγικές για την έναρξη και τη διατήρηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε λήπτες LVAD εστιάζοντας σε συσκευές φυγόκεντρης ροής.

## **1.2. Κύριοι στόχοι της Διπλωματικής Εργασίας**

### **1.2.1. Σκοπός**

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να ερευνήσει την αντιθρομβωτική αγωγή στις συσκευές υποβοήθησης αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου επικεντρώνοντας στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της, σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα. Παράλληλα, τονίζεται η σημασία της παρακολούθησης αυτών των ασθενών για τυχόν επιπλοκές απ' αυτές τις συσκευές.

### **1.2.2. Μέθοδος**

Η εργασία βασίζεται στη βιβλιογραφική ανασκόπηση με αναζήτηση βιβλιογραφίας από PubMed από το 2016 έως το 2024. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: αντιθρομβωτική θεραπεία σε LVAD, αντιπηκτική θεραπεία, αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αιμορραγικές επιπλοκές σε LVAD, συσκευές υποβοήθησης αριστερής κοιλίας.

Για τη εκπόνηση της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν ποιοτικές αναλύσεις των άρθρων που ανακτήθηκαν. Στόχος της συγκεκριμένης ανασκόπησης είναι η επιτυχής διαχείριση μιας ολοκληρωμένης εικόνας στην αντιθρομβωτική θεραπεία των LVADs.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### 2.1. Επιπτώσεις του LVAD στην αιμόσταση

#### 2.1.1. Επίκτητο σύνδρομο von Willebrand (VWF)

«Το VWF είναι μια μεγάλη πολυμερής γλυκοπρωτεΐνη που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία από τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε σημεία αγγειακής βλάβης. Στην κυκλοφορία, το VWF συνδέεται με την υποενδοθηλιακή μήτρα του τραυματισμένου αγγειακού τοιχώματος και μεσολαβεί ώστε τα αιμοπετάλια να προσκολληθούν και να συσσωματωθούν στο σημείο προκειμένου να επιτευχθεί αιμόσταση και σχηματισμός πρωτογενούς βύσματος αιμοπεταλίων»[15]. Ο παράγοντας von Willebrand (vWF) είναι ένα πολυμερές υψηλού μοριακού βάρους αρχικά δεσμεύει τον παράγοντα VIII και ακολούθως, χρησιμεύει ως σημαντικός ρυθμιστής στην αιμόσταση [17]. Επιπλέον, ο παραπάνω παράγοντας «προωθεί τη συσσώρευση αιμοπεταλίων όταν υπάρχουν συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης, που προκαλούνται από το σχεδιασμό αντλίας συνεχούς ροής των LVAD» [2]. Αν η αύξηση της διατμητικής τάσης περάσει κάποια επίπεδα, προκαλούνται δομικές αλλαγές στο σχήμα των μορίων του VWF, με αποτέλεσμα να υπάρξει πρωτεολυτική διάσπαση από το ADAMTS13 (ένζυμο μεταλλοπρωτεάσης που διασπά τον παράγοντα VWF). Όσον αφορά τους ασθενείς με LVADs και με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας, ο μηχανισμός του επίκτητου συνδρόμου von Willebrand αναπτύσσεται όταν η ροή του αίματος εκτίθεται σε μια ασυνήθιστα αυξημένη διατμητική τάση. Θεωρείται ότι αυτή η κατάσταση παρουσιάζεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών και όχι σε όλους τους ασθενείς με LVAD. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγήσει την αιμορραγική τους τάση. Τα μειονεκτήματα του VWF είναι άμεσα μετά την εμφύτευση του LVAD και επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την εκφύτευση του [2].

Επιπρόσθετα, το VWF αναφέρει ότι διευθετεί την αγγειογένεση και παράλληλα, η δυσλειτουργία του VWF έχει συνδεθεί σε μεγάλο βαθμό με την ανάπτυξη αγγειοδυσπλασίας, ειδικότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς [16]. Ο συνδυασμός των δύο προαναφερθεισών καταστάσεων έχει πιθανότητα να κάνει τους ασθενείς με LVAD συνεχούς ροής πιο επιρρεπείς στη γαστρεντερική αιμορραγία[2,9]. Βιβλιογραφικά δεν

έχει συσχετιστεί σε επαρκή βαθμό αν υπάρχει σχέση μεταξύ της νόσου von Willebrand και των αιμορραγικών επιπλοκών [2].

### **2.1.2. Δυσλειτουργία αιμοπεταλίων**

Τα αιμοπετάλια παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην πρωτοπαθή αιμόσταση. Μετά από αγγειακό τραυματισμό, τα αιμοπετάλια προσκολλώνται τοποθετούνται την ίδια στιγμή αμέσως στην εξωκυτταρική μήτρα μέσω της αλληλεπίδρασης τους με τον VWF (μέσω του υποδοχέα αιμοπεταλίων GP Ib-IX-V). Σε χαμηλούς ρυθμούς διάτμησης, η προσκόλληση των αιμοπεταλίων εμπεριέχει βασικά τη σύνδεση με το κολλαγόνο, τη φιβρονεκτίνη και τη λαμίνη. Εντούτοις, σε υψηλότερους ρυθμούς διάτμησης, η συνεργασία ανάμεσα στη γλυκοπρωτεΐνη Ibα του υποδοχέα της επιφάνειας των αιμοπεταλίων (GPIbα) και του VWF έχει εξαιρετική σημασία για την ελάττωση των αιμοπεταλίων ταχείας ροής. Η αυξημένη διατμητική τάση μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή του υποδοχέα GPIbα, η οποία έχει ερευνηθεί ότι συσχετίζεται με αιμορραγία σε ασθενείς με συσκευές LVAD συνεχούς ροής [1,2].

### **2.2. Θρόμβωση - Θρομβοεμβολικές επιπλοκές**

Τα LVADs έχουν αναδειχθεί δικαίως ως μια επιτυχημένη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Παρόλα τα πλεονεκτήματα των LVADs, η χρήση τους συνδέεται με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών. Περισσότερο από το ένα τρίτο των ασθενών εμφανίζουν συνήθως θρόμβωση της αντλίας, θρομβοεμβολικά συμβάντα και αιμορραγία, είτε μετεγχειρητική, είτε μη χειρουργική κυρίως γαστρεντερική. Ακολουθούν οι λοιμώξεις, η αορτική ανεπάρκεια και η ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας [1,18,19]. ‘Οι πιο συνηθισμένες ταξινομήσεις που χρησιμοποιούνται για αυτές τις επιπλοκές περιγράφονται από το μητρώο INTERMACS’ [1].

Η θρόμβωση της αντλίας LVAD όπως προαναφέρθηκε είναι μια σημαντική επιπλοκή μετά την εμφύτευση LVAD, η οποία προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η θρόμβωση αντλίας ορίζεται από το σχηματισμό θρόμβου αίματος σε οποιοδήποτε ή σε

όλα τα μέρη του συστήματος LVAD, συμπεριλαμβανομένου του σωληνίσκου εισροής τιτανίου, του στροφέα αντλίας και του μοσχεύματος εκροής [1].

Ο θρόμβος ενδέχεται να προέλθει είτε από την ίδια την αντλία είτε να φτάσει στην αντλία περνώντας από τον αριστερό κόλπο ή την αριστερή κοιλία ή από τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες μέσω διαφραγματικής επικοινωνίας. Η θρόμβωση αντλίας οδηγεί σε δυσλειτουργία της αντλίας με αποτέλεσμα την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και τις εμβολικές επιπλοκές όπως το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο[2].

Παρόλο που η θρόμβωση θεωρείτο σχετικά σπάνια επιπλοκή, στη μελέτη REMATCH, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των θρομβώσεων στις συσκευές HM 2. Η αιτιολογία των αυξημένων θρομβώσεων δεν ήταν ξεκάθαρη, όμως ως πιθανή αιτία θεωρήθηκε η ανεπαρκής χρήση αντιπηκτικών. Η συσκευή HM 3 δημιουργήθηκε για να μειώσει τον κίνδυνο θρόμβωσης, καθώς ελαχιστοποιεί την διατμητική τάση [13], γεγονός που αποδείχτηκε στην μελέτη MOMENTUM 3 [2].

### **2.2.1 Θρόμβωση αντλίας**

Η θρόμβωση της αντλίας, ιδιαίτερα αν δεν διαγνωστεί έγκαιρα, μπορεί να οδηγήσει σε πληθώρα προβλημάτων. Τα προβλήματα που δημιουργούνται είναι η αυξημένη ισχύ της αντλίας LVAD, οι ανωμαλίες στη ροή και τα σημεία αιμόλυσης που προκαλούνται από μη ελαττωμένη ροή αίματος ή σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.

«Η θρόμβωση μπορεί να εμφανιστεί μέσα στο σωλήνα εισροής του LVAD, στο περίβλημα της αντλίας ή στο σωληνίσκο εκροής και του μοσχεύματος καθώς και εντός της αριστερής κοιλίας ή της αορτικής ρίζας»[5]. Οι θρόμβοι ενδέχεται να εμβολιστούν σε διάφορα σημεία του σώματος όπως ο εγκέφαλος ή να παραμείνουν μέσα στα διάφορα σημεία της αντλίας που έχουν προαναφερθεί.

Επίσης, στα πρώιμα στάδια της θρόμβωσης της αντλίας παρουσιάζονται αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) που έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ευαίσθητος δείκτης. Τα επίπεδα LDH μεγαλύτερα από 3 φορές από το ανώτατο όριο ή και τα επίπεδα ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα μεγαλύτερα από 40 mg/dL υποδηλώνουν θρόμβωση αντλίας [2]. Επιπλέον, η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων

LDH έχει φανεί ότι αποτελεί μια απλή μέθοδο πρόβλεψης του κινδύνου θρόμβωσης της αντλίας, όπως έχει αποδειχτεί σε μια μελέτη με ασθενείς με HM 2. Η τακτική αυτή μπορεί να θεωρηθεί χρήσιμη και στους ασθενείς με αντλίες άλλου τύπου [3].

Ένας άλλος τρόπος αποκάλυψης ένδειξης θρόμβωσης αντλίας είναι με την ηχοκαρδιογραφία (ECHO), με την αύξηση μέτρησης του ανοίγματος αορτικής βαλβίδας, σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας ή και αυξημένη συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας. Θρόμβωση αντλίας δείχνει και με την έλλειψη σκιαγραφικού στο μόσχευμα εκροής στην αξονική τομογραφία θώρακος.

Επιπλέον και ο καθετηριασμός δεξιάς καρδιάς θα μπορούσε να αποκαλύψει αυξημένες πιέσεις στην δεξιά πλευρά που θα φανερώνουν θρόμβωση αντλίας, όπως και ο καθετηριασμός αριστερής καρδιάς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ή τον αποκλεισμό της παρουσίας ροής αντίθεσης στην αντλία και στο μόσχευμα εκροής [2,4].

Η διαχείριση της θρόμβωσης της αντλίας LVAD δεν έχει θεσπιστεί στον απόλυτο βαθμό. Η αύξηση της αντιπηκτικής αγωγής για παράδειγμα η άνοδος του INR ή δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα ή αρχή της ενδοφλέβιας ηπαρίνης έχει αποδειχθεί ως η καλύτερη στρατηγική διαχείρισης σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με υψηλή υποψία θρόμβωσης αντλίας [4].

### **2.2.2 Εγκεφαλικά επεισόδια**

Σύμφωνα με την ανάλυση INTERMACS που πραγματοποιήθηκε το 2017, οι πιθανότητες εγκεφαλικού επεισοδίου από ασθενείς με LVAD είναι αυξημένες κατά 20 φορές σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό [20]. Απόρροια αυτής της συνθήκης είναι το μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας και απόκτησης σοβαρής αναπηρίας εφόσον το 18% των ασθενών ανακοινώνουν ότι πεθαίνουν από κάποιο πρωτοπαθές νευρολογικό συμβάν [21].

Νευρολογικά συμβάντα όπως τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και οι ενδοκρανιακές αιμορραγίες εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με LVAD οι οποίοι αν παρουσιάσουν κάποιο νευρολογικό περιστατικό έχουν συνήθως καταστροφικές συνέπειες σε αντίθεση με τους ασθενείς που παρουσιάσουν αιμορραγικά συμβάντα [1].

Σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2017, 1110 ασθενείς με LVAD βρήκαν τα εξής αποτελέσματα. Αρχικά, το 9,8% είχαν νευρολογικά συμβάντα με 0,08 συμβάντα ανά ασθενή ανά έτος. Συγκρίθηκαν οι ασθενείς με συσκευές HeartWare και HM 2. Επιπρόσθετα, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και η ενδοκρανιακή αιμορραγία εμφανίστηκαν περισσότερο σε ασθενείς με την συσκευή HeartWare (17% και 15% ) έναντι με την συσκευή HeartMate (9% και 2%) αντίστοιχα. Ακόμη, έχουν αναφερθεί υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας μετά από ενδοκρανιακά αιμορραγικά επεισόδια από τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια (μέσο ποσοστό θνησιμότητας 71% έναντι 31%, αντίστοιχα). Εν κατακλείδι, τα νευρολογικά συμβάντα βλάπτουν σοβαρά την ποιότητα ζωής και μπορούν να αναστείλουν την ικανότητα του ασθενούς να χειριστεί το LVAD ή να ζήσει ανεξάρτητα [22].

Σε μια άλλη διερευνητική μη παρεμβατική πιλοτική μελέτη παρατήρησης με κλινική παρακολούθηση, διερευνήθηκε ο κίνδυνος μικροεμβολικών σημάτων (MES) για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με HM 3 σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποστηρίζονταν με HeartWare. Τα κύρια ευρήματα αυτής τη μελέτης είναι πρώτο, η παρουσία MES εξαρτιόταν από την κατάσταση πήξης με υψηλότερο μέσο αριθμό MES σε ασθενείς με μονοθεραπεία VKA. Δεύτερο, η MES δεν έδειξε καμία συσχέτιση με επεισόδια εγκεφαλοαγγειακής έκβασης ή θάνατο σε ασθενείς με μακροχρόνια υποστήριξη LVAD.

Συγκρίνοντας τις δύο συσκευές, αυξήθηκε ο κίνδυνος με υψηλότερο αριθμό MES σε ασθενείς με HM 3, λόγω του μικρότερου χρόνου εμφύτευσης της δηλαδή των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, της στεφανιαίας νόσου και της λήψης στατινών βελτιώνοντας την αιμοσυμβατότητα σ' αυτούς. Επίσης, αυξημένος κίνδυνος για MES παρουσιάστηκε σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού και με εμφάνιση μεγάλης αιμορραγίας μετά την εμφύτευση λόγω τροποποιημένων αντιπηκτικών. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, οι ασθενείς με LVAD που ήταν σε μονοθεραπεία με VKA σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν σε VKA και ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη είχαν αυξημένο αριθμό MES.

Εντούτοις, στην δοκιμή MOMENTUM 3 του 2019, οι δέκτες του HM 3 έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (0,04 έναντι 0,11 συμβάντων ανά ασθενή-έτος) και θρόμβωσης αντλίας (0,01 έναντι 0,12 συμβάντων ανά ασθενή-έτος), από τους αποδέκτες του HM 2 επιδρώντας στη σημαντικά βελτιωμένη επιβίωση.

Πιο συγκεκριμένα, το 5,1% των ληπτών του HM 3 είχαν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και το 1,0% εμφάνισε θρόμβωση αντλίας σε συνιστώμενο σχήμα ασπιρίνης 81–325 mg ημερησίως και βαρφαρίνης τιτλοδοτημένη σε διεθνές κανονικοποιημένο λόγο (INR) 2,0–3,0 [23].

Μπορεί να αμφισβητηθεί, εάν η μονοθεραπεία με VKA αυξάνει τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικές επιπλοκές, οι οποίες μπορεί να είναι κλινικής σημασίας, διότι η αντιμετώπιση της αντιθρομβωτικής θεραπείας έχει υποστηρίξει το HM 3 σε αρκετές μελέτες.

Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες διαστρωματοποιημένες με αντιθρομβωτική αγωγή.

Παρά τις βελτιώσεις στην τεχνολογία LVAD, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που σχετίζεται με το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι σημαντική. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να μειωθεί ο κίνδυνος αυτής της καταστροφικής επιπλοκής.

## 2.3 Αιμορραγικές επιπλοκές

Μια άλλη σημαντική και συχνή επιπλοκή είναι η αιμορραγία, συνήθως εμφανίζεται μετά την εμφύτευση του LVAD. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς χρειάζονται αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική θεραπεία αμέσως μετά την εμφύτευση. Η ενδεικτική φαρμακευτική αγωγή προδιαθέτει αιμορραγικές επιπλοκές [19].

Έχοντας υπόψη τα πιο πάνω, τον πρώτο μήνα μετά την εμφύτευση του LVAD, το 31% με 44% των ασθενών νοσηλεύονται τουλάχιστον μία φορά. Αυτό το ποσοστό αυξάνεται στο 60% στους 6 μήνες μετά την εμφύτευση του. Οι κύριοι λόγοι της νοσηλείας είναι αρχικά, η ύπαρξη υψηλού κινδύνου λοιμώξεων λόγω της συνεχούς παρουσίας της υποδόριας γραμμής μετάδοσης κίνησης με δυσκολία στην εξάλειψη τους -θα αναφερθεί αναλυτικά παρακάτω- και έπειτα, οι συγκεκριμένοι ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς στον κίνδυνο θρόμβωσης αντλίας. Για την αποσόβηση της θρόμβωσης χορηγείται επιθετική αντιπηκτική θεραπεία -ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης-, όμως αυτό έχει την προδιάθεση για υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας σ' αυτούς του ασθενείς με επακόλουθο η

αιμορραγία να είναι μια μείζων επιπλοκή που να αντιπροσωπεύει την πιο κοινή αιτία εισαγωγής τους στο νοσοκομείο καθώς πλέον είναι και η πιο συχνή [1,2,24].

Όσον αφορά, τα LVADs συνεχούς ροής έχουν καλύτερα οφέλη στην επιβίωση και μείωσαν σχεδόν στο 50% τις επιπλοκές. Παρόλα αυτά, η αιμορραγία παραμένει μια ανεπιθύμητη ενέργεια με τις συγκεκριμένες συσκευές τρίτης γενιάς.

### **2.3.1 Γαστρεντερική αιμορραγία (GIB)**

Η γαστρεντερική αιμορραγία συνδέεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αυτό κατατρώγει την ποιότητα ζωής των ασθενών που υποστηρίζονται από τις σύγχρονες συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας συνεχούς ροής. Ο κίνδυνος εμφάνισης της κατά την πρώιμη περίοδο εμφύτευσης του LVAD είναι ψηλός, άσχετα αν υπάρχει περίπτωση να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή.[5,18,24]. Επίσης, υπάρχει η δυνατότητα να επηρεάσει αρνητικά την υποψηφιότητα τους για μεταμόσχευση καρδιάς [18].

Μια ανασκόπηση του 2022, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι στους ασθενείς με συσκευές LVAD συνεχούς ροής, η αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορα σημεία της γαστρεντερικής οδού με την πιο συχνή υποκείμενη παθολογία να είναι οι αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες που εντοπίζονται στην ανώτερη γαστρεντερική οδό [18]. Ακόμη, ο αυξημένος επιπολασμός της γαστρεντερικής αιμορραγίας (GIB) σ' αυτούς τους ασθενείς οφείλεται στη φυσιολογία του ίδιου του LVAD, στη χρήση αντιπηκτικών, καθώς και σε συν νοσηρότητες των ασθενών. Για την διαχείριση της επιπλοκής περιλήφθηκαν φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές στρατηγικές [18,24]. Άρα λοιπόν, σχετικά με την σοβαρότητα της αιμορραγίας εκτός από τα γενικά μέτρα, η άμεση σωστή διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής είναι απαραίτητο να συζητείται ανά περίπτωση με τον καρδιολόγο. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ISHLT [36], προτείνουν τη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε περίπτωση κλινικά σημαντικής αιμορραγίας. Διερευνώντας, έχει παρατηρηθεί πως δεδομένα που αφορούν τη χρήση της μετάγγισης αιμοπεταλίων για την αναστροφή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε κρίσιμες αιμορραγίες επείγουσας χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με LVAD είναι μηδαμινά [10].

Όσον αφορά την τελευταίας γενιάς συσκευή, τα θρομβωτικά επεισόδια φαίνεται να είναι λιγότερα, το ίδιο και οι GIB, και αυτό μπορεί να οφείλεται στην συνταγογράφηση χαμηλότερων δόσεων των αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Εντούτοις, εξακολουθεί να υπάρχει ένας σημαντικός υπολειπόμενος κίνδυνος GIB σε ασθενείς με HM 3, παρ' όλα αυτά παραμένει η ανάγκη για καλύτερες στρατηγικές για τη μείωση της GIB [18].

Οι νέες συσκευές LVAD συνεχούς ροής εμφανίζουν συχνότερα γαστρεντερική αιμορραγία σε αντίθεση με αυτές της παλιάς γενιάς συσκευές που η αναφορά στην συγκεκριμένη αιμορραγία αναφέρθηκε λιγιστές φορές. Από την άλλη πλευρά, η αφαίρεση του LVAD λόγω μεταμόσχευσης καρδιάς φανερώνει ότι ελαττώνει σημαντικά το ποσοστό τέτοιων συμβάντων [18,25].

Πολλοί μηχανισμοί έχουν καθοριστεί σε σχέση με την GIB σε ασθενείς με LVAD συνεχούς ροής. Λόγω ψηλού διατημητικού στρες και χαμηλής παλμικής πίεσης λόγω συνεχούς ροής, προωθούν την ανάπτυξη μιας επίκτητης νόσου von Willebrand, τον σχηματισμό αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών (AVM) και την συσχέτιση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών θεραπειών [18,26].

Όπως προαναφέρθηκε, η χρόνια χρήση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων θέτει σε κίνδυνο αιμορραγικά επεισόδια, για παράδειγμα την γαστρεντερική αιμορραγία σε ασθενείς με LVAD συνεχούς ροής που παρουσιάζουν ψηλά ποσοστά αιμορραγίας. Επιπλέον, αρκετοί ασθενείς με LVAD συνεχούς ροής με GIB προβάλλουν υποθεραπευτικό ή φυσιολογικό INR τη στιγμή της αιμορραγίας. Η συντηρητική θεραπεία δεν είναι ο μοναδικός παράγοντας που οδηγεί σε αυτό το γεγονός [18].

Μια άλλη μελέτη αναφέρει κάποιους παράγοντες που γιατρεύουν το επίκτητο σύνδρομο von Willebrand για παράδειγμα τα συμπυκνώματα VWF/FVIII ή VWF. Αυτά έχουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση της γαστρεντερικής αιμορραγίας. Τα δεδομένα των συγκεκριμένων παραγόντων στον πληθυσμό με LVAD είναι περιορισμένα. Το προφυλακτικό συμπύκνωμα VWF έχει διαπιστωθεί ότι προλαμβάνει την αγγειοδυσπλαστική γαστρεντερική αιμορραγία στη νόσο von Willebrand [2].

Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επισημανθεί ότι τα συμπυκνώματα VWF (/FVIII) δεν έχουν ακόμη καταχωριστεί για χρήση σε ασθενείς με LVAD με επίκτητο σύνδρομο von Willebrand και απαιτούν επιβεβαίωση σε προοπτικές δοκιμές [2].

Η συσκευή HM 3 λόγω των χαμηλών στροφών που λειτουργεί ανά λεπτό και της πλήρως μαγνητικής αιώρησης της, βοηθάει την αιμοσυμβατότητα, ελαττώνει το κυκλοφορικό διατμητικό στρες και προοδεύει το προφίλ αιμορραγίας αυτών των ασθενών [10]. Βέβαια, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη διατήρηση των πολυμερών υψηλού μοριακού βάρους VWF σε ασθενείς με HM 3 σε σύγκριση με τα HM 2 LVAD. [23].

Η δοκιμή MOMENTUM 3 έδειξε ότι οι λήπτες του HM 3 είχαν χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας που απαιτούσαν μετάγγιση, καθώς και χαμηλότερα ποσοστά γαστρεντερικής αιμορραγίας και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν HM 2 [23].

Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός καίριων αιμορραγικών συμβάντων, γαστρεντερικών αιμορραγιών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με HM 3 είναι 43,7%, 24,5% και 4,9% αντίστοιχα. Τα γεγονότα συνέβησαν στο πλαίσιο των υψηλών και χαμηλών τιμών INR, ποσοστά 30% και 10% αντίστοιχα σε έξι έως εικοσιτεσσάρων μηνών μετά την εμφύτευση της συσκευής [23].

Πολλές διαστάσεις που αφορούν, παραμένουν ασαφείς για την GIB μετά την εμφύτευση LVAD. Πρώτη διάσταση σχετίζεται με το πολύπλοκο παθοφυσιολογικό μηχανισμό του φαινομένου που περιορίζει την ικανότητα πρόληψης ή σωστής αντιμετώπισης αυτών των συμβάντων. Δεύτερος παράγοντας αφορά τις πολλαπλές επιλογές θεραπείας. Οι περισσότερες μελέτες που ερευνούν την αποτελεσματικότητα των θεραπειών αυτών εξακολουθούν να είναι σε μεγάλο βαθμό διφορούμενες χωρίς να υπάρχουν διαθέσιμες τυχαιοποιημένες δοκιμές. Τρίτος λόγος, τα περισσότερα δεδομένα GIB προέρχονται από τα LVAD παλαιότερης γενιάς, τα οποία δεν είναι διαθέσιμα σήμερα. Επιπρόσθετα, προκύπτει ανάγκη στην αξιολόγηση νέων μελετών για τα LVAD (HM 3) που αφορούν αυτό το είδος αιμορραγίας και τις λιγότερες θρομβώσεις [18].

Η γαστρεντερική αιμορραγία εξακολουθεί να είναι ένας σημαντικός περιορισμός των LVAD συνεχούς ροής με απόρροια τη συχνή νοσηλεία και την χειροτέρευση της ποιότητας ζωής των ασθενών λαμβάνοντας υγειονομική περίθαλψη. Καθώς, η τεχνολογία των νέων αντλιών επιδρά άμεσα και έμμεσα στη μείωση της GIB, είναι απαραίτητο να κατανοηθεί καλύτερα ο μηχανισμός της GIB και η διερεύνηση σε νέες επιλογές θεραπείας.

Ανακεφαλαιώνοντας, το HM 3 έδειξε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης θρόμβωσης αντλίας και θρομβοεμβολικών συμβάντων. Ωστόσο, χρειάζεται να διερευνηθεί

περαιτέρω σε μελλοντικές μελέτες, στρατηγικές πρωτογενούς πρόληψης για την GIB κυρίως στους ασθενείς με ψηλότερο κίνδυνο για GIB.

Σύμφωνα με την μελέτη των Stulak et al., έδειξε πως πιθανόν με την μείωση ή διακοπή αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας μπορεί να μειώνονται τα ποσοστά GIB. Απεναντίας, ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων αυξάνεται σε ασθενείς με τις συσκευές HM 3 [18]. Άλλη μελέτη παρατήρησης από τους Lim et al., ανέδειξε πως πάνω από το ένα δεύτερο των ληπτών του HM 3 με την διακοπή της ασπιρίνης, παρουσίασε χαμηλότερα ποσοστά GIB. Εντούτοις, δεν διαφάνηκε σημαντική διαφορά στην θνησιμότητα και θρομβοεμβολικά συμβάντα [18].

Παρόμοια μελέτη των Marshall et al. ανέφερε επίσης μειωμένο ποσοστό αιμορραγίας και θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που έλαβαν περιορισμένη αντιθρομβωτική θεραπεία -είτε διακοπή της ασπιρίνης, της βαρφαρίνης ή και των δύο-, συγκρίνοντας αυτούς που έλαβαν τυπικό αντιθρομβωτικό σχήμα [41]. Συνοπτικά, οι ασθενείς που εισάγονται για GIB και έχουν ένα INR πάνω από τον στόχο τους είναι αναγκαία η λήψη βαρφαρίνης μέχρι να αντιμετωπιστεί επιτυχώς η αιμορραγία και το INR να επιτρέψει στην ενδεδειγμένη τιμή. Εστιάζοντας τα παραπάνω, οποιαδήποτε αντιμετώπιση με την βαρφαρίνη είναι απαραίτητο να είναι προσεκτική, επειδή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο το θρομβοεμβολικών συμβάντων. Συνεπώς, είναι άρρηκτη ανάγκη να χορηγείται προσεχτικά λαμβάνοντας υπόψη σύμφωνα με τις κλινικές περιπτώσεις.

Ανακεφαλαιώνοντας, ένα εργαλείο για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου ανάπτυξης GIB μετά το LVAD σύμφωνα με τα προεμφυτευτικά χαρακτηριστικά θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στη διαδικασία στρωματοποίησης πριν από την εμφύτευση LVAD, στην ανάγκη για πιθανή πρωτογενή προφυλακτική θεραπεία και στην ένταση της αντιπηκτικής αγωγής που απαιτεί ένας συγκεκριμένος ασθενής.

## **2.4 Λοιμώξεις**

Είναι γεγονός ότι οι λοιμώξεις προκαλούν σημαντικές επιπλοκές στους ασθενείς που επιβιώνουν τους πρώτους έξι μήνες με την υποστήριξη LVAD συνεχούς ροής έχοντας ως αποτέλεσμα την πιο συχνή αιτία θανάτου. Επίσης, οι λοιμώξεις κάνουν πιο ευάλωτους τους συγκεκριμένους ασθενείς [19]. Προσθέτοντας, οι μολύνσεις έχουν συσχετιστεί με

αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας και αιμορραγικών συμβάντων [28]. Τα ποσοστά των λοιμώξεων που σχετίζονται με το LVAD κυμαίνονται από 30 έως 50% και θεωρούνται ψηλά [19].

Σύμφωνα με τα δεδομένα του μητρώου INTERMACS, η πνευμονία, η σήψη και οι λοιμώξεις στο σημείο εξόδου της γραμμής μετάδοσης κίνησης προκαλούν μολυσματικές επιπλοκές σε ασθενείς που υποστηρίζονται με LVADs [44]. Οι μολύνσεις στο εσωτερικό της αντλίας και οι μολύνσεις στη θήκη (pocket infections) δεν συμβαίνουν συχνά.

Όσον αφορά τους ασθενείς με τις συσκευές HeartWare, έδειξε πως οι λοιμώξεις ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με τους ασθενείς με συσκευές HeartMate. Η χαμηλή συχνότητα των λοιμώξεων σε ασθενείς με HeartWare οφειλόταν κατά πάσα πιθανότητα στο ότι η συγκεκριμένη συσκευή εμφυτεύτηκε εντός του περικαρδιακού χώρου χωρίς να απαιτείται θήκη αντλίας. Επιπλέον, υπήρχε ψηλός κίνδυνος ανάπτυξης μόλυνσης στο αίμα με αποτέλεσμα σήψη κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

Τα αίτια των λοιμώξεων στις γραμμές μετάδοσης κίνησης οφείλονται σε ποικίλους παράγοντες και σε παράγοντες που αφορούν τους ίδιους ασθενείς όπως την παχυσαρκία, την διατροφική κατάσταση, την ηλικία, καθώς και συν νοσηρότητες όπως τον σακχαρώδη διαβήτη, την χρόνια νεφρική νόσο και την κατάθλιψη [19,44]. Είναι φανερό ότι για την ανάπτυξη λοιμώξεων συμβάλλει ταυτόχρονα και ο τρόπος διάνοιξης και ακινητοποίησης της γραμμής μετάδοσης κίνησης μέσω χειρουργικής τεχνικής με τη διαδικασία αγκύρωσης. Οι λοιμώξεις μπορεί να είναι είτε επιφανειακές είτε βαθύτερες κατά μήκος της διαδρομής της γραμμής μετάδοσης κίνησης, με την πιθανότητα αποστήματος εξαπλώνοντας τη μόλυνση μέσα στο κοιλιακό τοίχωμα [19]. Επομένως, για την αποφυγή των λοιμώξεων η εκπαίδευση του ασθενή χρειάζεται να είναι υποχρεωτική για τη σωστή διαδικασία περιποίησης του τραύματος και για την αποφυγή τραυματισμού.

Υπάρχουν κάποιοι αιτιολογικοί οργανισμοί που προκαλούν τις λοιμώξεις και σχετίζονται με τα LVADs. Αυτοί είναι κυρίως δερματικοί οργανισμοί, όπως ο σταφυλόκοκκος (*staphylococcus epidermidis* και *staphylococcus aureus*) και το κορυνοβακτήριο (*corynebacterium*) ακολουθούμενα από ψευδομονάδα και εντεροβακτήριο, οι οποίοι γίνονται ακόμη πιο εμφανή σε μεγαλύτερη διάρκεια υποστήριξης με LVAD. Η εξάλειψή τους είναι δύσκολη και χρονοβόρα [19].

Σε περίπτωση υποψίας για λοίμωξη πραγματοποιούνται κάποιες συγκεκριμένες διαγνωστικές εξετάσεις, όπως η έγκαιρη καλλιέργεια παροχέτευσης από το σημείο

εξόδου της γραμμής μετάδοσης κίνησης, τρία σετ αιμοκαλλιεργειών, ακτινογραφία θώρακος και υπερηχοκαρδιογράφημα. Επισημαίνεται ότι, το υπερηχοκαρδιογράφημα και η αξονική τομογραφία χρησιμοποιούνται συχνά για τη διάγνωση συλλογής υγρού γύρω από τη γραμμή μετάδοσης κίνησης, την αντλία ή την θήκη της αντλίας και τη χρήση πλοήγησης αναρρόφησης ή καθαρισμού [19]. Ανάλογα με την περιοχή εμφάνισης, τη σοβαρότητα και τον αιτιολογικό μικροοργανισμό της λοίμωξης στους ασθενείς με LVAD δίνεται η κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία [44].

Στην παρούσα στιγμή δεν υπάρχει κάποια επίσημη συναίνεση για τη θεραπεία των λοιμώξεων στη γραμμή μετάδοσης κίνησης, ούτε για την αρχική αντιβιοτική θεραπεία αλλά και για την διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, τα περισσότερα κέντρα χρησιμοποιούν δύο έως τέσσερις εβδομάδες αντιμικροβιακής θεραπείας με ή χωρίς χειρουργικό καθαρισμό για τις συγκεκριμένες λοιμώξεις [19].

Η τρέχουσα συνιστώμενη εμπειρική επιλογή αντιβιοτικού για αυτούς που εντοπίζονται στα πρώιμα στάδια λοίμωξης της γραμμής μετάδοσης είναι η δοξυκυκλίνη, με χορήγηση 100 mg δύο φορές την ημέρα, για 14 ημέρες και γίνεται η κατάλληλη επιλογή αντιβιοτικού με βάση τα αποτελέσματα της καλλιέργειας. Ένα άλλο σχήμα περιλαμβάνει την σιπροφλοξασίνη, 500 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με τη δοξυκυκλίνη με 100 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα, για 10 ημέρες. Μπορεί οι δύο εβδομάδες αντιμικροβιακής θεραπείας να είναι αρκετές για επιφανειακή λοίμωξη της γραμμής μετάδοσης, όμως σε πιο βαθιά ή εκτεταμένη λοίμωξη της γραμμής μετάδοσης-κυρίως αυτές που σχετίζονται με βακτηριαιμία- να απαιτείται παρατεταμένη ενδοφλέβια αντιμικροβιακή θεραπεία και χειρουργικός καθαρισμός. Σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάσει σημεία συστηματικής λοίμωξης, είναι καλύτερο να υπάρξει ενδονοσοκομειακή θεραπεία [19].

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, οι λοιμώξεις φαίνεται ότι είναι μια συχνή και σημαντική επιπλοκή κυρίως τους πρώτους μήνες μετά την εμφύτευση LVAD. Γνωρίζοντας τους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να τις προκαλέσουν, η σωστή περιποίηση του τραύματος μπορεί να προλάβει αυτή την επιπλοκή.

## 2.5 Αορτική ανεπάρκεια (ΑΙ)

Η εκ νέου αορτική ανεπάρκεια μετά την εμφύτευση LVAD θεωρείται καίριο εμπόδιο στη μακρόχρονη υποστήριξη, με περισσότερο από το 30% των ασθενών να καταλήγει σε μέτρια ή χειρότερη ΑΙ μετά από 2 χρόνια [31]. Στον ερευνητικό χώρο, η αορτική ανεπάρκεια πιστεύεται ότι προκαλείται από τη διαβάθμιση πίεσης που δημιουργείται από τη συσκευή σε όλη την κολποκοιλιακή κοιλότητα επιφέροντας το φραγμό της κολποκοιλιακής κολπίτιδας και της τελικής σύζευξης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανακυκλοφορία του όγκου του αίματος, την αυξημένη εργασία της αντλίας και την έξαρση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η συσκευή HM 3 είναι ικανή για τεχνητή παλμικότητα, παρόλα αυτά μένει αδιερεύνητο ο βαθμός που προστατεύει την de novo ΑΙ. Η αορτική ανεπάρκεια στη συσκευή LVAD, έχει πολυπαραγοντικό μηχανισμό και σχετίζεται με διακυμάνσεις στη ροή του αίματος και την πίεση στην αορτική ρίζα. Με την ύπαρξη λανθασμένης γωνιάς μεταξύ του μοσχεύματος εκροής LVAD και της ανιούσας αορτής, ίσως επιφέρει εξασθένηση της αορτικής ρίζας, διαστολή και κακή προσαρμογή της αορτικής βαλβίδας. Ακόμη ένας μηχανισμός που συμβάλλει στην ανάπτυξη της ΑΙ σε ασθενείς με LVAD είναι η αλλαγή στο αορτικό τοίχωμα λόγω διατμητικής τάσης και υψηλών διαστολικών πιέσεων στον αυλό. Με την ανάπτυξη της στους ασθενείς με LVAD, είναι ξεκάθαρο πως η βαλβιδική ανεπάρκεια ελαττώνει την απόδοση της αντλίας και μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας [19].

Οι πλείστες δημοσιευμένες μελέτες καλύπτουν την ανάπτυξη ΑΙ σε ασθενείς που υποστηρίζονται με τη συσκευή HM 2. Αντίθετα, μια πρόσφατη μελέτη από τη Γερμανία γνωστοποίησε ότι η αορτική ανεπάρκεια φαίνεται να είναι πολύ σπάνια σε ασθενείς που υποστηρίζονται με το HeartWare. Η συγκεκριμένη μελέτη, μετά από μια διάμεση διάρκεια υποστήριξης LVAD 408 ημερών, το 24% των ασθενών είχαν ίχνη ή ήπια ΑΙ και ένας ασθενής ανέπτυξε μέτρια ΑΙ. Κανένας από τους ασθενείς δεν ανέπτυξε σοβαρή ΑΙ ή και να χρειάστηκε χειρουργική ή άλλη διαδικαστική παρέμβαση της ΑΙ [30].

## 2.6 Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (RVF)

Η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας θεωρείται επίσης μια σοβαρή επιπλοκή και σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή θρομβοεμβολικών συμβάντων [28] καθώς παρέχεται μηχανική υποστήριξη από το LVAD μόνο στην αριστερή κοιλία [19]. Εμφανίζεται σε περίπου 11% των ασθενών μετά την τοποθέτηση του LVAD. Μπορεί να προκύψει από μηχανικές αιτιολογίες όπως την μετατόπιση διαφράγματος προς τα αριστερά λόγω υψηλής ταχύτητας αντλίας ή μετατόπιση προς τα δεξιά λόγω χαμηλής ταχύτητας αντλίας, από υπερφόρτωση όγκου, πνευμονική υπέρταση ή εγγενή κοιλιακή ανεπάρκεια. Μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν RVF ξαφνικά μετά την εισαγωγή LVAD. Κάποιοι λήπτες πιθανόν να είχαν κάποιο βαθμό δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, η RVF δεν γίνεται εμφανής παρά μόνο μετά την επέμβαση όταν υπάρχει μια προφανής ανισορροπία μεταξύ της πρόσφατα υποστηριζόμενης αριστερής κοιλίας και της αποτυχημένης δεξιάς κοιλίας. Η αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, η αυξημένη πνευμονική αγγειακή αντίσταση και οι πιέσεις της πνευμονικής αρτηρίας με μειωμένες ροές LVAD και RV καρδιακή παροχή υποδηλώνουν οξεία RVF.

Οι προσβεβλημένοι ασθενείς χρειάζονται εντατική ιατρική θεραπεία με στόχο την πρόληψη της υποξίας, της πνευμονικής αγγειοσύσπασης και την βελτιστοποίηση της παροχής οξυγόνου στην καρδιά, εστιάζοντας στους αιτιολογικούς παράγοντες [19]. Οι θεραπείες που απευθύνονται στο μονοπάτι του μονοξειδίου του αζώτου (NO)-γουανυλικής κυκλάσης (GC)-κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) πιθανόν αν έχουν όφελος για τους ασθενείς με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια μετά την τοποθέτηση LVAD. Συγκεκριμένα, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5i (PDE-5i) όπως η σιλντεναφίλη έχει φανεί από μετα-αναλύσεις ότι είναι ωφέλιμες στους ασθενείς μετά την τοποθέτηση LVAD μέσω της βελτίωσης των αιμοδυναμικών χαρακτηριστικών της αριστερής κοιλίας [43]. Οι διεγέρτες της sGC, όπως το vericiguat, έχουν χαρακτηριστικά που ενδεχομένως να είναι χρήσιμοι σε ασθενείς μετά την τοποθέτηση LVAD, χρειάζονται όμως περισσότερα δεδομένα για την εφαρμογή τους [43].

Επίσης, εάν η φαρμακευτική αγωγή δεν είναι επαρκής μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσωρινή υποστήριξη της RV και να διατηρηθεί μέχρι την επαναφορά της λειτουργίας

της. Σε αντίθετη περίπτωση, ο ασθενής χρειάζεται μακροχρόνια RVAD, ολική τεχνητή καρδιά ή μεταμόσχευση καρδιάς [29].

Συνοψίζοντας, τα ποσοστά επιπλοκών και θνησιμότητας των ασθενών παραμένουν υψηλά. Παρά τις τεχνολογικές εξελίξεις και βελτιώσεις στις συσκευές LVAD, η καλή λειτουργία της δεξιάς κοιλίας έχει μεγάλη σημασία για μια επιτυχή θεραπεία με LVAD, βελτιώνοντας την επιβίωση του ασθενούς [33].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### 3.1 Σύγκριση μελετών για την αντιθρομβωτική θεραπεία σε LVAD ασθενείς

Η συσκευή HM 3 είναι η συσκευή τελευταίας γενιάς και χρησιμοποιείται στους ασθενείς με HF τελικού σταδίου. Η συσκευή έχει ερευνηθεί εκτενώς σε μια μελέτη των τελευταίων 9 χρόνων χρήσης της. Η αναδρομική μελέτη των Boburg et al., αξιολόγησε τα ποσοστά επιβίωσης και τις επιπλοκές της συσκευής HM 3 πριν και μετά την έξοδο των ασθενών από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Tübingen της Γερμανίας. Η έρευνα εξέτασε όλους τους ασθενείς με εμφύτευση HM 3 από το Σεπτέμβριο του 2015 ως Ιούνιο του 2024 που εντάχθηκαν 48 ασθενείς στην μελέτη με μέση ηλικία  $56,1 \pm 10,6$  έτη [32].

Η παρακολούθηση των ασθενών με LVAD γινόταν στα εξωτερικά ιατρεία κάθε τρεις με έξι μήνες. Στην περίπτωση που έπρεπε να εισαχθεί ο ασθενής, η διάγνωση καταγραφόταν. Επίσης, η πιο κοινή ένδειξη για εμφύτευση LVAD ήταν η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια σε 25 ασθενείς. Οι 35 από τους 48 ασθενείς υποβλήθηκαν σε εμφύτευση LVAD ως γέφυρα προς μεταμόσχευση, 5 ως γέφυρα προς απόφαση, ένας ασθενής ως θεραπεία γέφυρας προς ανάκαμψη και επτά ως θεραπεία προορισμού [32].

Συνολικά, το 85,4% των ασθενών έλαβαν εξιτήριο μετά την εμφύτευση. Η κύρια αιτία ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας ήταν η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, ακολουθούμενη από εγκεφαλικό επεισόδιο, κοιλιακή αιμορραγία και πολυοργανική ανεπάρκεια. Ένας ασθενής είχε επιτυχή μεταμόσχευση καρδιάς, είκοσι έξι ασθενείς εξακολούθουσαν και λάμβαναν υποστήριξη LVAD και 11 ασθενείς είχαν πεθάνει. Η κύρια αιτία θνησιμότητας μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ήταν η σήψη, η οποία εμφανίστηκε στο 9,8% των ασθενών, έπειτα, η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας με 4,9%. Άλλες αιτίες θανάτου δεν αφορούσαν το LVAD-καρκίνωμα ήπατος και καρκίνωμα παγκρέατος- και μια αιτία θανατηφόρου εγκεφαλικού. Επομένως, η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας ήταν η κύρια αιτία θανάτου πριν την έξοδο από το νοσοκομείο και αμέσως μετά ήταν η σήψη μετά την έξοδο από το νοσοκομείο [32]. Αξίζει να αναφερθεί πως υπήρξαν επανεισαγωγές στο νοσοκομείο με κύρια αιτία τις λοιμώξεις από το σημείο οδηγού. Δεν υπήρξαν επιπλοκές σχετιζόμενες με θρόμβωση και επίσης, δεν χρειαζόταν επανεγχείρηση για αντικατάσταση LVAD κατά την παρακολούθηση [32].

Η συχνότερη επιπλοκή μετά την εμφύτευση LVAD ήταν η μετεγχειρητική αιμορραγία με αποτέλεσμα να γίνει επαναθωρακοτομή. Η μετεγχειρητική οξεία νεφρική βλάβη ήταν μια από τις κύριες επιπλοκές σ' αυτούς τους ασθενείς με απόρροια την εκτενέστερη παραμονή στο νοσοκομείο.

Το σημαντικότερο σημείο της μελέτης ήταν η ενδονοσοκομειακή και η μακροχρόνια επιβίωση μετά την εμφύτευση του HM 3. Η δεύτερη αξιοσημείωτη γνωστοποίηση περιλάμβανε τις επιπλοκές που σχετίζονταν με το LVAD, όπως είναι η αιμορραγία, η μείζονα λοίμωξη, η αιμόλυση, η θρόμβωση και η δυσλειτουργία της συσκευής, το εγκεφαλικό επεισόδιο και οι αιτίες επανεισαγωγής στο νοσοκομείο [32]. Επομένως χρειάζονται περισσότερες πολυκεντρικές μελέτες για την αξιολόγηση της συσκευής HM 3.

Σύμφωνα με την μελέτη των Krim et al.[4] που δημοσιεύθηκε το 2021, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα την ασφάλεια της τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας στους ασθενείς μετά την εμφύτευση LVAD- διπλή ανταιοπεταλιακή θεραπεία και βαρφαρίνη (DAPT) και τη μονή ανταιοπεταλιακή θεραπεία (MART) με βαρφαρίνη - κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο. Αξίζει να αναφερθεί πως όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ασπιρίνη και βαρφαρίνη. Εκτός αυτού, η ανταιοπεταλιακή θεραπεία περιλάμβανε ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη και διπυριδαμόλη [4]. Ο τελικός αριθμός των ασθενών στην μελέτη ήταν 130. Οι εξήντα οκτώ ασθενείς έλαβαν DAPT (52%, Ομάδα 1) ενώ οι υπόλοιποι εξήντα δύο (48%, Ομάδα 2) έπαιρναν MART. Η μελέτη προσπάθησε να διερευνήσει διαφορές στα αιμορραγικά και θρομβοεμβολικά συμβάντα μεταξύ ασθενών που λάμβαναν βαρφαρίνη και DAPT(ομάδα 1) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν βαρφαρίνη και MART (ομάδα 2). Τα ποσοστά γαστρεντερικής αιμορραγίας (GIB), εγκεφαλικών επεισοδίων (ισχαιμικών και αιμορραγικών), θρόμβωσης αντλίας και θανάτου αξιολογήθηκαν σε ένα χρόνο για κάθε ομάδα. Η παρακολούθηση ξεκίνησε από τη στιγμή εξόδου του ασθενή από το νοσοκομείο ακολουθώντας τη αντιθρομβωτική θεραπεία του.

Η ομάδα 1 είχε περισσότερα επεισόδια γαστρεντερικής αιμορραγίας (36,92%) και ψηλά ποσοστά εγκεφαλικών επεισοδίων (ισχαιμικά (Ομάδα 1 = 8,8% έναντι ομάδας 2 = 6,5%, αιμορραγικά (Ομάδα 1 = 4,4% έναντι ομάδας 2 = 3,2%). Από την άλλη, τα ποσοστά θρόμβωσης της αντλίας ήταν ψηλότερα στην ομάδα 2 (Ομάδα 1 = 0% έναντι Ομάδας 2 = 6,5%). Όσον αφορά την θνησιμότητα, η ομάδα 1 τις πρώτες 30 μέρες εμφύτευσης της

συσκευής είχε χαμηλότερη επιβίωση (Ομάδα 1 = 5,9% έναντι Ομάδας 2 = 1,6%)[4]. Επίσης, τα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) στην ομάδα 1 ήταν ψηλότερα κατά την έξοδο όπως και το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν πρώτο, ψηλό επιπολασμό στη χρήση της τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας στους ασθενείς με LVAD περίπου 52%. Κατά δεύτερο, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά αιμορραγίας σε LVAD ασθενείς με DAPT σε σύγκριση με LVAD ασθενείς που λάμβαναν MAPT. Και τρίτο, τα αποτελέσματα φανέρωσαν ότι το DAPT μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θρόμβωσης αντλίας στον πρώτο χρόνο μετά την εμφύτευση όμως, αυτή η προστατευτική δράση φαινόταν να εξαφανίζεται μετά τον πρώτο χρόνο.

Αξίζει να αναφερθούν ορισμένοι περιορισμοί της μελέτης αυτής, όπως στη μη διαθεσιμότητα δεδομένων σχετικά με τη διάρκεια χρήσης του DAPT πριν από τη τοποθέτηση LVAD. Μετά από επεισόδιο γαστρεντερικής αιμορραγίας αν θα υπήρχε διακοπή ή αλλαγή αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας επειδή εν μέρη μπορεί και να επηρεάζει τα αποτελέσματα της μελέτης. Ακόμη και οι θρομβώσεις που παρουσιάστηκαν τον πρώτο χρόνο, μπορεί να επηρέασαν τα αποτελέσματα της μελέτης. Η μελέτη ήταν ανεπαρκής στην ανίχνευση σημαντικών διαφορών εγκεφαλικού επεισοδίου. Υπήρχε περιορισμός στον συνδυασμό αντιθρομβωτικών θεραπειών (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη έναντι ασπιρίνης και διπυριδαμόλης) για να μπορούν να συγκριθούν μεταξύ τους.

Συμπερασματικά, ο καθορισμός μιας βέλτιστης στρατηγικής αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με LVAD είναι κρίσιμος για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας και θρόμβωσης αντλίας ή εγκεφαλικού. Εν κατακλείδι, χρειάζεται περισσότερη μελέτη γι' αυτούς τους συνδυασμούς αντιθρομβωτικής θεραπείας στους ασθενείς με LVAD [4].

Μια άλλη μελέτη των Ravenberg et al. [37] είχε στόχο να διερευνήσει τον επιπολασμό και την προγνωστική αξία των μικροεμβολικών σημάτων για εγκεφαλικό επεισόδιο μεταξύ των συσκευών HM 3 και HeartWare. Στην έρευνα συμμετείχαν 62 μη νοσηλευόμενοι ασθενείς με LVAD και 31 υγιείς μάρτυρες. Έγινε παρακολούθηση των MES στις 90 και 180 μέρες. Εντοπίστηκαν MES σε 6 ασθενείς με HM 3, σε 3 ασθενείς με HeartWare και σε 3 υγιείς. Τα βασικά ευρήματα της μελέτης ήταν αρχικά, οι ασθενείς με LVAD που έπαιρναν μονοθεραπεία με VKA είχαν ψηλότερο αριθμό MES. Επιπρόσθετα, τα MES δεν ανέδειξαν καμία συσχέτιση με συμβάντα εγκεφαλοαγγειακής έκβασης ή θάνατο σε ασθενείς με μακροχρόνια υποστήριξη LVAD. Να προστεθεί πως ο

επιπολασμός και η ποσότητα των MES δεν μειώθηκαν στους ασθενείς με HM 3 συγκρίνοντας με τους ασθενείς με HeartWare. Αν και σε άλλη μελέτη αναφέρθηκε μειωμένη αιμοσυμβατότητα για τους λήπτες HM 3 [11].

Κατά συνέπεια, η μονοθεραπεία με VKA χωρίς άλλη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, υπέδειξε τον αυξημένο αριθμό των MES στους ασθενείς με LVAD. Θα ήταν παράβλεψη να μην αναφερθεί ότι η συσκευή HM 3, που είναι πιο πρόσφατη, δεν εμφυτεύθηκε όσο η συσκευή HeartWare για να μπορεί αξιολογηθεί καλύτερα με βάση τα χαρακτηριστικά και την κατάσταση πήξης της. Εντούτοις, δεν υπάρχει μια κλινική σαφήνεια λόγω μειωμένης συσχέτισης με MES. Άρα λοιπόν, χρειάζονται περισσότερες μακροχρόνιες μελέτες με επίκεντρο το αντιθρομβωτικό σχήμα.

### **3.1.2 Μελέτη MOMENTUM 3**

Η πρόθεση της πιο πρόσφατης μελέτης MOMENTUM 3, πολυκεντρικής μελέτης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας με HM 3, είχε σκοπό να προβάλει την εξής υπόθεση ότι αν αποκλειστεί η ασπιρίνη ως τμήμα του αντιθρομβωτικού σχήματος σε λήπτες με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια με συσκευή HM 3 είναι ασφαλές και μειώνει τα αιμορραγικά συμβάντα. Η έρευνα ARIES-HM3 σύγκρινε την ασπιρίνη των 100mg με εικονικό φάρμακο παράλληλα με VKA σε 628 ασθενείς εντός 7 ημερών από την εμφύτευση με HM 3. Στην έρευνα έλαβαν μέρος ασθενείς από τον Ιούλιο του 2020 έως τον Σεπτέμβριο του 2022 και η διάμεση παρακολούθηση διήρκεσε 14 μήνες [26].

Η μελέτη ανέδειξε πως στους 12 μήνες της δοκιμής, οι παραπάνω ασθενείς ήταν εν ζωή και χωρίς κάποιο αιμορραγικό συμβάν και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (74%) και στην ομάδα που χορηγείτο η ασπιρίνη (68%). Ακόμη, επιβεβαιώθηκε ότι δεν υπήρχε κάποια κατωτερότητα με το εικονικό φάρμακο. Συνεπώς, η αποτροπή της ασπιρίνης συσχετίστηκε με μειωμένα μη χειρουργικά αιμορραγικά συμβάντα, χωρίς να υπάρχει αύξηση στο εγκεφαλικό επεισόδιο ή σε άλλα θρομβοεμβολικά περιστατικά.

Η ARIES HM 3 χαιρέτησε την ανωτερότητα στην αποτροπή της ασπιρίνης με 34% περιορίζοντας τον κίνδυνο μείζονος μη χειρουργικής αιμορραγίας στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Προσθέτοντας στην ίδια έρευνα, ανέφερε μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

σχετίζονται τις με την αιμοσυμβατότητα και βελτιωμένη μακροπρόθεσμη επιβίωση σε σύγκριση με τις πιο παλιές αντλίες [8,35].

Σε αυτή τη μελέτη, αναδύθηκε ο περιορισμός που απέκλειε ασθενείς λόγω χειρουργικών επιπλοκών πριν τον αναμενόμενο χρόνο εμφάνισης τους. Ακόμη, αξιολογήθηκε η αποφυγή της ασπιρίνης στις αρχικές μέρες εμφύτευσης του LVAD. Συμπληρωματικά, τα ευρήματα μπορεί να αφορούν ειδικά την συγκεκριμένη συσκευή και να μην εφαρμόζονται σε όλο το φάσμα των LVADs.

Το συμπέρασμα της παραπάνω έρευνας είναι πως οι ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν υποστήριξη από πλήρως μαγνητικά ανυψωμένο LVAD, η αποφυγή της ασπιρίνης ως μέρος ενός αντιθρομβωτικού σχήματος που περιλαμβάνει VKA δεν ήταν κατώτερη από ένα σχήμα που περιέχει ασπιρίνη και συσχετίστηκε με μείωση των αιμορραγικών συμβάντων ενώ δεν αυξάνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Τα μειωμένα ποσοστά νοσηλείας, το κόστος περίθαλψης λόγω αιμορραγικών επιπλοκών προκύπτουν από την αποχή της ασπιρίνης [26].

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, υπολογίστηκε ότι για κάθε 100 ασθενείς που εμφυτεύτηκαν με τη μελέτη LVAD, η αποφυγή της ασπιρίνης απέτρεψε 14 μείζονα αιμορραγικά συμβάντα τον πρώτο χρόνο. Αυτό μεταφράζεται σε μείωση κατά 47% στις ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο και μείωση κατά 41% στο κόστος περίθαλψης για αιμορραγικές συναντήσεις. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η αποφυγή της ασπιρίνης προσφέρει σημαντική βελτίωση στα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν μια μελέτη LVAD.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### 4.1 Αντιθρομβωτικές στρατηγικές σε LVAD

Για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων και την ελαχιστοποίηση της επίπτωσης της αιμορραγίας στις αντλίες LVAD, απαιτείται προσεκτική αντιθρομβωτική αντιμετώπιση με αγωγή τόσο στην πρόιμη μετεγχειρητική φάση όσο και κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης. Στο παρελθόν οι παλμικές συσκευές απαιτούσαν μόνο ασπιρίνη ως αντιθρομβωτική θεραπεία. Μέχρι πρότινος η φαρμακευτική αγωγή μετά την εισαγωγή των LVADs συνεχούς ροής ήταν αντιπηκτική αγωγή εφόρου ζωής με ανταγωνιστή βιταμίνη Κ (VKA) παράλληλα με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες βασισμένα σε μη τυχαιοποιημένα στοιχεία [2,6].

Οι αντιπηκτικές και οι αντιαιμοπεταλιακές θεραπείες είναι η αγωγή που χορηγείται σήμερα. Παρόλα αυτά, δεν παρατηρείται σταθερότητα άποψης στη βιβλιογραφία όσον αφορά την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και τη χορήγηση αντιπηκτικών από το στόμα αντικαθιστώντας τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Επιπλέον, δεν διευκρινίζεται αν μπορεί να προστεθεί στην αντιπηκτική αγωγή οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 λαμβάνοντας υπόψη τις αντιθρομβωτικές τους επιδράσεις [6].

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του ISHLT του 2023, η θεραπεία που χορηγείται αμέσως μετά την εμφύτευση του LVAD καθορίζεται από τον κατασκευαστή. Σ' αυτό το κομμάτι υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το χρονοδιάγραμμα και τη δοσολογία του αντιπηκτικού σχήματος και της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Επομένως, λόγω αυτής της αβεβαιότητας, υπάρχει μια ανησυχία στην πρακτική της θεραπείας και έτσι τα κέντρα εμφύτευσης LVAD έχουν εφαρμόσει τις δικές τους κατευθυντήριες γραμμές για την αντιθρομβωτική θεραπεία (αυτών των συσκευών) [36].

#### 4.1.1 Αντιπηκτική θεραπεία-Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ

Οι ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ (VKA) ήταν και είναι ο βασικός παράγοντας θρομβωτικής προφύλαξης σε ασθενείς με LVAD από τότε που άρχισαν να χρησιμοποιούνται αυτές οι

συσκευές. Μπορεί να υπάρχουν περιορισμοί αυτής της κατηγορίας σχετικά με την μεταβλητή δόση, τη διατροφή ή αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, όμως σχεδόν όλοι οι ασθενείς θα χρειαστούν να πάρουν VKA [40].

Η αντιπηκτική αγωγή με την χορήγηση ηπαρίνης θα πρέπει να τονιστεί πως είναι το βασικότερο κομμάτι παρέμβασης σε όλους τους ασθενείς αμέσως μετά την εμφύτευση του LVAD επειδή ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο από θρομβώσεις και αιμορραγικά συμβάντα [1,34,39]. Στην περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάσει θρομβοπενία από την ηπαρίνη, χρησιμοποιούνται οι άμεσοι αναστολείς θρομβίνης, όπως η μπιβαλιρουδίνη και η αργκατροβάνη [39]. Ακολούθως, η μέγιστη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με VKAs από το στόμα επιβάλλεται ξεκινώντας εντός των πρώτων δύο έως πέντε ημερών -κατά τη διεγχειρητική περίοδο και στη μονάδα εντατικής θεραπείας- για πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων και σταματά η ηπαρίνη όταν οι ενδείξεις είναι επιτυχείς [34]. Ο VKA στοχεύει σε μια διεθνή ομαλοποιημένη αναλογία (INR) δύο έως τρία και θεωρείται τυπικό θεραπευτικό εύρος για τα LVADs [8,46]. Η παραπάνω διαδικασία είναι καθοριστική για την εξασφάλιση αποτελεσμάτων της αντλίας [8].

Για τις αντλίες HM 2, το αρχικό αντιθρομβωτικό σχήμα περιλάμβανε ασπιρίνη, διπυριδαμόλη και ανταγωνιστές βιταμίνης K (βαρφαρίνη) με στόχο INR δύο έως τρία. Παρόλα αυτά σταμάτησε η διακοπή της διπυριδαμόλης από τους κλινικούς γιατρούς λόγω συχνής αιμορραγίας που εντόπιζαν και έτσι παρέμειναν με το σχήμα ασπιρίνης και βαρφαρίνης [8]. Το ίδιο σχήμα ακολουθήθηκε και με τη συσκευή HeartWare HVAD. Παρότι, οι φυγόκεντρες αντλίες αποδείχθηκαν ανώτερες από τις συσκευές αξονικής ροής, όσον αφορά την GI και τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με την αιμοσυμβατότητα, ο στόχος της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Αναλογίας (INR) δεν έχει αλλάξει και διατηρείται μεταξύ δύο και τρία. Εξάλλου, ελάχιστα κέντρα έχουν μειώσει τον στόχο της INR σε δύο με δυόμιση για ασθενείς με φυγόκεντρες αντλίες, χωρίς να έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητας της στρατηγικής [39]. Εάν τα επίπεδα του INR είναι κάτω από δύο, συνιστάται γεφύρωση με ενδοφλέβια ηπαρίνη. Η μέτρηση τόσο του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης όσο και του παράγοντα Χα χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της δόσης ηπαρίνης [39].

Αναφορικά, η ‘τεκαρφαρίνη ένας νέος VKA θεωρείται μια εναλλακτική λύση που μεταβολίζεται από την καρβοξυλεστεράση αντί για το σύστημα κυτοχρώματος P450, μπορεί να προσφέρει καλύτερο θεραπευτικό εύρος’ [8,46]. Σχεδιάζεται στο παρόν στάδιο

η δοκιμή TECH-LVAD, για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της τεκαρφαρίνης σε ασθενείς με LVAD, με στόχο τη βελτίωση του θεραπευτικού εύρους και τη μείωση των κινδύνων αιμορραγίας [46].

Μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, είναι απαραίτητος ο έλεγχος του INR τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα. Έχει παρατηρηθεί ότι η αυτοεξέταση του INR στο σπίτι είναι δυνατή και πιθανό να αυξήσει τον μέσο χρόνο στο θεραπευτικό εύρος [39].

Ιδιαίτερα σημαντικό είναι σε περιόδους με χαμηλότερο INR ή σε περιόδους γεφύρωσης με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή LMWH, ο ασθενής να χρειάζεται στενή παρακολούθηση για τυχόν θρόμβωση αντλίας ή θρομβοεμβολικά επεισόδια [39].

#### **4.1.2 Νεότερα αντιπηκτικά (DOACs)**

Τα DOACs αναστέλλουν τη θρομβίνη ή τον παράγοντα Χα και υπάρχουν λίγες μελέτες που διερεύνησαν τα νεότερα αντιπηκτικά στα LVADs. Μια έρευνα με τριάντα HVAD ασθενείς με χορήγηση δαβιγατράνης έναντι βαρφαρίνης, αύξησε τις θρομβωτικές επιπλοκές πιθανόν λόγω χαμηλών δόσεων του DOAC [38,40]. Σε μια άλλη μελέτη με ασθενείς με HM 2 και HVAD έλαβαν απιξαμπάνη και ριβαροξαμπάνη μετά από την αποτυχία της βαρφαρίνης. Με τη συγκεκριμένη αγωγή δεν παρουσιάστηκε αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης αντλίας ή αιμορραγικές επιπλοκές όπως εμφανίστηκαν με την βαρφαρίνη. Ωστόσο, δύο τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκριναν την απιξαμπάνη με τη βαρφαρίνη σε σταθερούς ασθενείς με HM 3. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν αύξηση της θρόμβωσης, θανάτους καθώς και χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγικών επιπλοκών με DOAC στους 6 μήνες [38,40].

Την δεδομένη στιγμή η χρήση των νέων αντιπηκτικών δεν συνιστάται [39]. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που συνιστούν την νέα φαρμακευτική αγωγή στα LVADs. Άρα λοιπόν είναι απαραίτητο να υπάρξουν περισσότερες και καλά υποστηριζόμενες μελέτες που θα ερευνούν σε βάθος την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά των DOACs σε ασθενείς με HM 3 LVAD.

#### **4.1.3 Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5 inhibitors)**

Οι αναστολείς PDE-5 είναι μία πιθανή θεραπεία για τη μείωση του κινδύνου θρόμβωσης. Σύμφωνα με μια αναδρομική μελέτη, η χρήση PDE-5 αναστολέων μετά την τοποθέτηση LVAD σχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου θρόμβωσης και εγκεφαλικών επεισοδίων. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί της μείωσης της θρόμβωσης είναι η μείωση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων μέσα από τη δράση των φαρμάκων καθώς και η βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων όπως η συσταλτικότητα της δεξιάς κοιλίας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι το όφελος ως προς τη μείωση θρομβώσεων ισχύει τόσο για τη συσκευή ροής όσο και για τη νεότερη συσκευή φυγόκεντρης ροής (HM 3). Η χρήση αυτή των PDE-5 δεν έχει προς το παρόν τεκμηριωθεί από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες [45].

#### **4.1.4 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία**

Σχετικά με την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, οι κατευθυντήριες οδηγίες του ISHLT το 2023, όπως η αντιπηκτική αγωγή έτσι και η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι υποχρεωτικό να ξεκινάει εντός των πρώτων δύο έως πέντε ημερών [34]. Η δοσολογία της ασπιρίνης είναι μεταξύ 81mg και 325 mg ημερησίως ανάλογα με την πρακτική του κάθε κέντρου, καθώς επίσης μπορεί να δοθεί επιπρόσθετη δόση σύμφωνα με τις συστάσεις των συγκεκριμένων κατασκευαστών των συσκευών. Σε περίπτωση αλλεργίας ή αντένδειξης της δεν δίνεται στον ασθενή [36].

Υπάρχουν διάφορες απόψεις σχετικά με τον συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και VKA λόγω των ποικίλων σχημάτων της από τα διάφορα κέντρα. Ο φόβος για αιμορραγικά επεισόδια με τον συνδυασμό των δυο αντιθρομβωτικών στρατηγικών κυρίως σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς στο επίκτητο σύνδρομο von Willebrand και δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων. Εντούτοις, υπάρχουν μελέτες για την αποφυγή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, ενώ σε άλλες μελέτες παρουσιάζεται διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δηλαδή ο συνδυασμός ασπιρίνης με διπυριδαμόλη ή κλοπιδογρέλη [2].

Η αιμορραγία στις συσκευές HM 2 φάνηκε να είναι μια συχνή επιπλοκή. Σε μελέτες παρατήρησης, σ' αυτούς τους ασθενείς διερευνήθηκε πως θα ήταν ασφαλέστερο η αποφυγή ασπιρίνης [8]. Μπορεί η αποφυγή της ασπιρίνης να μειώσει την συχνότητα της αιμορραγίας αλλά οι μελέτες ανέδειξαν την αύξηση κινδύνου θρόμβωσης της αντλίας [8,40]. Για τις HVAD συσκευές, αναλύσεις δοκιμών έδειξαν πως η χαμηλή δόση ασπιρίνης -81mg ημερησίως- βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση αντλίας και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Έτσι, οι συστάσεις των κατασκευαστών ήταν η χρήση ασπιρίνης πάνω από 81mg ημερησίως [40]. Ενώ για τους ασθενείς με συσκευή HM 3, με την πρόσφατη ανάλυση που προαναφέρθηκε (MOMENTUM 3) η δόση ασπιρίνης που λήφθηκε είτε 81 mg ή 325 mg δεν παρουσίασε κάποια διαφορά στα θρομβωτικά ή αιμορραγικά επεισόδια [23,40]. Αυτή η μελέτη αντιτίθεται στην χορήγηση ασπιρίνης σε HM 3 συσκευές [23,40]. Καταλήγοντας στο συμπέρασμα, η χρήση ασπιρίνης δεν συνεισφέρει θετικά στη μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Συνοψίζοντας, χρειάζονται περισσότερες έρευνες για την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στις συσκευές HM 3 οι οποίες χρησιμοποιούνται σήμερα που θα ερευνούν αν η ασπιρίνη εγκυμονεί κινδύνους προς στον ασθενή. Εν κατακλείδι, οι έρευνες για την αντιθρομβωτική θεραπεία είναι αναγκαίες και χρίζουν αδιάλειπτης ανάγκης λόγω των συνεχόμενων νέων θεραπειών και τεχνολογιών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>

### 5.1 Συζήτηση

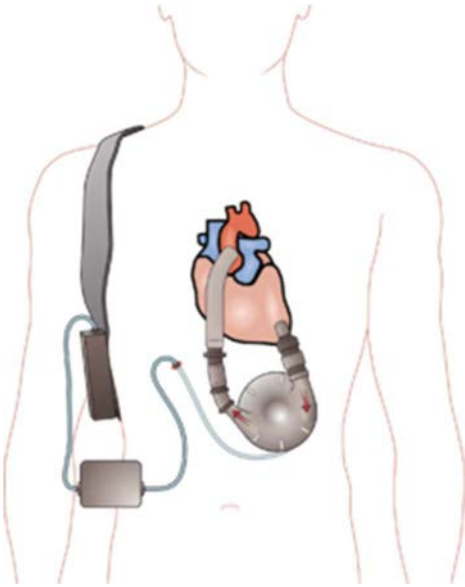
Η αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με LVAD είναι σημαντική για τη πρόληψη των θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών καθώς και στη βελτίωση της λειτουργίας της συσκευής. Η εντατική αντιθρομβωτική θεραπεία με συνδυασμό την αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης αντλίας εντούτοις προκαλεί αιμορραγικές επιπλοκές κυρίως τις γαστρεντερικές. Επομένως, είναι αδήριτη η ανάγκη για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με LVAD για να καθοριστεί το βέλτιστο αντιθρομβωτικό σχήμα και να εντοπιστεί η πιο αποτελεσματική ισορροπία μεταξύ θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών.

Σ' αυτή την βιβλιογραφική ανασκόπηση, έγινε σύγκριση μελετών για την έναρξη και διατήρηση αντιθρομβωτικής θεραπείας στους ασθενείς με LVAD και τις επιπλοκές που μπορεί να παρουσιαστούν απ' αυτήν. Στις μελέτες συμπεριλήφθηκαν ο ανταγωνιστής βιταμίνης Κ (βαρφαρίνη) με συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ή χωρίς αυτόν, με αποτέλεσμα να υπάρξουν διφορούμενες απόψεις για τη σωστή αντιθρομβωτική στρατηγική στους ασθενείς με LVAD (HM 3). Η χορήγηση των DOACs σαν εναλλακτικών αντιπηκτικών του VKA, είναι ανεπαρκή στην θεραπεία, καθώς στις λίγες μελέτες που έγιναν, φάνηκε πως αύξησαν τις θρομβωτικές επιπλοκές. Άρα λοιπόν, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να δείξουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα τους στους ασθενείς με LVAD και τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5. Η πιο πρόσφατη μελέτη, MOMENTUM 3, είχε στόχο να αποδείξει την αποφυγή της ασπιρίνης στη θεραπεία της HM 3, που πλέον είναι η συσκευή τελευταίας γενιάς LVAD για τη μείωση αιμορραγικών επιπλοκών. Ενώ, ο VKA αποδείχθηκε πως αποτελεί την κατάλληλη αντιπηκτική θεραπεία από τις πρώτες μέρες τοποθέτησης του LVAD χωρίς την παρουσία σημαντικών επιπλοκών. Παρ' όλα αυτά η ανάγκη για αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία πέρα των VKA είναι θέμα συνεχούς συζήτησης.

## 5.2 Συμπέρασμα

Ανακεφαλαιώνοντας όσα αναφέρθηκαν παραπάνω καταλήγεται το συμπέρασμα ότι τη τελευταία δεκαετία έχει εξελιχθεί σημαντικά και αναμένονται περισσότερες εξελίξεις για την τοποθέτηση των LVADs. Επιπρόσθετα, αποτελούν ένα θεμελιώδες κομμάτι στη βελτίωση της μακροζωίας και στην ποιότητα ζωής στους ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Λόγω της αυξανόμενης συχνότητας εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και της επακόλουθης αυξανόμενης χρήσης των συσκευών, απαιτούνται εξατομικευμένες στρατηγικές θεραπείας και διαχείρισης. Πέρα απ' αυτό, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κατάλληλης αντιθρομβωτικής θεραπείας είναι ζωτικής σημασίας για την ευημερία των ληπτών LVAD. Εν κατακλείδι, η διερεύνηση περισσότερων τυχαιοποιημένων μελετών όσον αφορά τη διαχείριση της αντιπηκτικής θεραπείας και την ασφάλεια αυτής στους ασθενείς με LVAD είναι υποχρέωση να αποτελούν προτεραιότητα για τους καρδιολόγους.

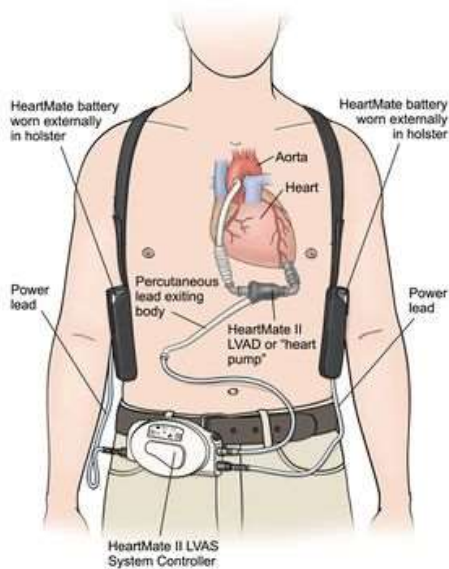
## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ



Εικόνα 1: Συσκευή HeartMate I

Πηγή:

[https://wikem.org/wiki/Left\\_ventricular\\_assist\\_device\\_complications#Thoratec\\_VAD\\_\(HeartMate\\_III\)](https://wikem.org/wiki/Left_ventricular_assist_device_complications#Thoratec_VAD_(HeartMate_III))



Εικόνα 2: Συσκευή Heartmate II

Πηγή:

[https://wikem.org/wiki/Left\\_ventricular\\_assist\\_device\\_complications#Thoratec\\_VAD\\_\(HeartMate\\_III\)](https://wikem.org/wiki/Left_ventricular_assist_device_complications#Thoratec_VAD_(HeartMate_III))



Εικόνα 3: Σύσκευή Heartmate III

Πηγή: Thoratec Corporation HEARTMATE 3™ LEFT VENTRICULAR ASSIST SYSTEM. Instructions for Use. Online Book.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Muslem R, Caliskan K, Leebeek FWG. Acquired coagulopathy in patients with left ventricular assist devices. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 429–40. DOI: 10.1111/jth.13933
2. Paul L. den Exter, Saskia L.M.A. Beeres, Jeroen Eikenboom, Frederikus A. Klok & Menno V. Huisman (2020): Anticoagulant treatment and bleeding complications in patients with left ventricular assist devices. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. DOI: 10.1080/14779072.2020.1773803
3. Thomas E. Hurst, Andrew Xanthopoulos, John Ehrlinger et al. Dynamic prediction of left ventricular assist device pump thrombosis based on lactate dehydrogenase trends. *ESC Heart Failure* 2019; 6: 1005–1014. DOI: 10.1002/ehf2.12473.
4. Selim R. Krim MD, Amanda Bennett MD, Michael Pfeffer MD, Patrick T. Campbell, MD, Steven Thai, PharmD, Brooke Baetz, PharmD, James Wever-Pinzon MD, Clement Eiswirth MD, Sapna Desai MD and Hector O. Ventura MD. Triple Antithrombotic Therapy in Patients with Left Ventricular Assist Devices. *Current Problems in Cardiology*. Volume 47, Issue 8, August 2022, 100940
5. Noah Weingarten, Cindy Song, Amit Iyengar, David Alan Herbst, Mark Helmers, Danika Meldrum, Sara Guevara-Plunkett, Jessica Dominic, Pavan Atluri. Antithrombotic therapy for durable left ventricular assist devices - current strategies and future directions. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (November-December 2022) 38(6):628-636 <https://doi.org/10.1007/s12055-022-01409-z>
6. Simone Helena Derzi, Omar Dewidar, Hind Sabri, Diem Tran, George A Wells. Antithrombotic therapy for durable left ventricular assist devices: protocol for a living systematic review with indirect comparison/network meta-analysis. *BMJ Open* 2024;14: e080110. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-080110>
7. Boburg R.S., Marinos S.L., Baumgaertner M., Rustenbach C.J., Salewski C., Doll I., Berger R., Schlensak C., Radwan M. Nine Years of Continuous Flow LVAD (HeartMate 3): Survival and LVAD-Related Complications before and after Hospital Discharge. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2024, 11, 301. <https://doi.org/10.3390/jcdd11100301>.
8. Maja Cikes MD, PhD, Melana Yuzefpolskaya MD, Finn Gustafsson MD, DMSc and Mandeep R. Mehra MD MSc. Antithrombotic Strategies with Left Ventricular Assist Devices. *Journal of Cardiac Failure* 00. 2024 1-7.
9. Bansal A, Uriel N, Colombo PC, et al. Effects of a fully magnetically levitated centrifugal-flow or axial-flow left ventricular assist device on von Willebrand factor: A prospective multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Aug;38(8):806-816. doi: 10.1016/j.healun.2019.05.006.
10. Ivan Netuka MD PhD, Tomáš Kvasnička MD PhD, Jan Kvasnička MD PhD, Ingrid Hrachovinová MD, et al. Evaluation of von Willebrand factor with a fully magnetically levitated centrifugal continuous flow left ventricular assist device in advanced heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Volume 35, Issue 7 P 860-867 July 2016.
11. Schmitto JD Pya Y, Zimpfer D Krabatsch T, Garbade J Rao V, et al. Long-term evaluation of a fully magnetically levitated circulatory support device for advanced heart failure-two-year results from the HeartMate 3 CE mark study. *Eur J Heart Fail* 2019 01; 21(1): 90–97. DOI: 10.1002/ejhf.1284
12. Lanfear AT Hamandi M, Fan J, DiMaio JM, George TJ. Trends in HeartMate 3: what we know so far. *J Card Surg*. 2020 Jan; 35(1): 180–7. DOI: 10.1111/jocs.14319
13. Yuzefpolskaya M, Schroeder SE, Houston BA, Robinson MR, Gosev I, Reyentovich A, Koehl D, Cantor R, Jorde UP, Kirklin JK, Pagani FD, D'Alessandro DA. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2022 Annual Report: focus on the 2018 Heart Transplant Allocation System. *Ann Thorac Surg*. 2023; 115: 311–327. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2022.11.023
14. [www.heartfailurematters.org](http://www.heartfailurematters.org).

15. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2067–2080
16. Randi AM, Laffan MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *J Thromb Haemost*. 2017;15(1):13–20.
17. Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, Ennezat PV, Cappleman S, Naka Y, Mancini D. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1207–1213. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.016
18. Yoav Hammer, Abbas Bitar and Keith D. Aaronson. Gastrointestinal bleeding on continuous-flow left ventricular assist device therapy. *ESC Heart Failure* 2023; 10: 2214–2224. DOI: 10.1002/ehf2.14433
19. Mateja K. Jezovnik. Igor D. Gregoric Pavel Poredos. Medical complications in patients with LVAD devices. Vol. 14, N° 37 - 13 Feb 2017.
20. Acharya D, Loyaga-Rendon R, Morgan CJ, Sands KA, Pamboukian SV, Rajapreyar I, et al. INTERMACS analysis of stroke during support with continuous-flow left ventricular assist devices: risk factors and outcomes. *JACC Heart Fail*. 2017 Oct; 5(10): 703–11. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.06.014
21. Willey JZ, Gavalas MV, Trinh PN, Yuzefpolskaya M, Garan AR, Levin AP, et al. Outcomes after stroke complicating left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35(8): 1003–9. doi: 10.1016/j.healun.2016.03.014.
22. Sung M Cho, Nader Moazami, Jennifer A Frontera. Stroke and Intracranial Hemorrhage in HeartMate II and HeartWare Left Ventricular Assist Devices: A Systematic Review. *Neurocrit Care*. 2017 Aug; 27(1):17-25. Doi: 10.1007/s12028-017-0386-7.
23. Mandeep R. Mehra, M.D., Nir Uriel, M.D., Yoshifumi Naka, M.D., Joseph C. Cleveland, Jr., M.D., Melana Yuzefpolskaya, M.D., Christopher T. Salerno, M.D., Mary N. Walsh, M.D et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device-Final Report. *N Engl J Med* 2019; 380:1618-1627. DOI: 10.1056/NEJMoa1900486
24. Maltais S, Kilic A, Nathan S, et al. PREVENTion of Heartmate II pump thrombosis through clinical management: the PREVENT multi-center study. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(1):1–12. DOI: 10.1016/j.healun.2016.10.001 Gaspar Del Rio-Pertuz, Nandini Nair. Gastrointestinal bleeding in patients with continuous flow left ventricular assist devices: A comprehensive review. *Artif Organs*. 2023 Jan; 47(1):12-23. Doi: 10.1111/aor.14432.
25. Snehal R Patel, Kyung Taek Oh, Tolulope Ogriki, Daniel Sims, J Julia Shin, Shivank Madan, Omar Saeed, Daniel J Goldstein, Ulrich P Jorde. Cessation of Continuous Flow Left Ventricular Assist Device-Related Gastrointestinal Bleeding After Heart Transplantation. *ASAIO J*. 2018 Mar/Apr; 64(2):191-195. Doi: 10.1097/MAT.0000000000000624.
26. Mandeep R. Mehra, Ivan Netuka, Nir Uriel, et al. Aspirin and Hemocompatibility Events With a Left Ventricular Assist Device in Advanced Heart Failure. The ARIES-HM3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Nov 11; 330(22):2171–2181. doi: 10.1001/jama.2023.23204
27. Grigoriy E Gurvits, Elena Fradkov. Bleeding with the artificial heart: Gastrointestinal hemorrhage in CF-LVAD patients. *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 14; 23(22):3945–3953. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.3945
28. Frontera JA, Starling R, Cho SM, et al. Risk factors, mortality, and timing of ischemic and hemorrhagic stroke with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36:673–83.
29. William L Holman, Deepak Acharya, Franjo Siric, Renzo Y Loyaga-Rendon. Assessment and management of right ventricular failure in left ventricular assist device patients. *Circ J* 2015; 79(3):478-86. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0093.
30. Saeed D, Westenfeld R, Maxhera B, Keymel S, Sherif A, Sadat N, Petrov G, Albert A, Lichtenberg A. Prevalence of De Novo Aortic Valve Insufficiency in Patients After HeartWare VAD Implantation with an Intermittent Low-Speed Algorithm. *ASAIO J*. 2016 Sep-Oct; 62(5):565-70. doi: 10.1097/MAT.0000000000000391.

31. Jason J. Han, MD, Michael A. Acker, MD, and Pavan Atluri, MD. Left Ventricular Assist Devices: Synergistic Model Between Technology and Medicine. Originally Published 10 December 2018. *Circulation*. Volume 138, Number 24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035566>
32. Rodrigo Sandoval Boburg, Spiros Lukas Marinos, Michael Baumgaertner, Christian Jörg Rustenbach, Christoph Salewski, Isabelle Doll, Rafal Berger, Christian Schlensak and Medhat Radwan. Nine Years of Continuous Flow LVAD (HeartMate 3): Survival and LVAD-Related Complications before and after Hospital Discharge. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2024, 11, 301. <https://doi.org/10.3390/jcdd11100301>.
33. Meineri M., Van Rensburg A.E., Vegas A. Right ventricular failure after LVAD implantation: Prevention and treatment. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2012, 26, 217–229. Doi: 10.1016/j.bpa.2012.03.006.
34. Jorde UP, Katz JN, Colombo PC, et al. Prevention of non-surgical bleeding by management of HeartMate II patients without anti-platelet therapy (PREVENT II) trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* Volume 39, Issue 8, August 2020, Pages 838-840. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.05.003>
35. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, et al. Five-year outcomes in patients with fully magnetically levitated vs axial-flow left ventricular assist devices in the MOMENTUM 3 randomized trial. *JAMA*. 2022;328(12):1233-1242. doi:10.1001/jama.2022.16197.
36. Diyar Saeed MD PhD, David Feldman MD PhD, Aly El Banayosy MD et al. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10- Year Update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Volume 42, Issue 7 E1-E222 July 2023.
37. Kim Kristin Ravenberg, Maria Magdalena Gabriel, Andrei Leotescu et al. Microembolic signal monitoring in patients with HeartMate 3 and HeartWare left ventricular assist devices: Association with antithrombotic treatment and cerebrovascular events. *Artificial Organs*. First published: 17 September 2022 <https://doi.org/10.1111/aor.14409>
38. Shah P, Looby M, Dimond M, et al. Evaluation of the hemocompatibility of the direct oral anticoagulant apixaban in left ventricular assist devices: the DOAC LVAD Study. *J Am Coll Cardiol HF* 2024. S2213-1779 (24)00333-0. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.04.013>.
39. Finn Gustafsson, Binyamin Ben Avraham, Ovidiu Chioncel, Tal Hasin et al. HFA of the ESC position paper on the management of LVAD-supported patients for the non-LVAD specialist healthcare provider Part 3: at the hospital and discharge. *ESC Heart Failure* 2021; 8: 4425–4443 Published online 28 September 2021 in Wiley Online Library ([wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)) DOI: 10.1002/ehf2.13590.
40. Ian B. Hollis, PharmD, Douglas L. Jennings, PharmD et al. An ISHLT consensus statement on strategies to prevent and manage hemocompatibility related adverse events in patients with a durable, continuous-flow ventricular assist device. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Volume 43, Issue 8, August 2024, Pages 1199-1234.
41. Marshall D, Sanchez J, Yuzefpolskaya M, Sayer GT, et al. Safety of reduced anti-thrombotic strategy in patients with HeartMate 3 left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2021; 40: 237–240.
42. Kittipibul V., Xanthopoulos A., Hurst Thomas E. et al. Clinical Courses of HeartMate II Left Ventricular Assist Device Thrombosis. *ASAIO J* 2020 Feb;66(2):153-159. doi: 10.1097/MAT.0000000000000952.
43. Filippou Triposkiadis, Andrew Xanthopoulos, John Skoularigis, Randall C. Starling. Therapeutic augmentation of NO-sGC-cGMP signalling: lessons learned from pulmonary arterial hypertension and heart failure. Accepted: 5 April 2022. *Heart Failure Reviews* <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10239-5>
44. Antonopoulos M., Bonios M.J., Dimopoulos S., Leontiadis E., Gouziout, A., Kogerakis N. et al. Advanced Heart Failure: Therapeutic Options and Challenges in the Evolving Field of Left Ventricular Assist Devices. *Journal Cardiovascular. Development and Disease*. 2024 Feb 16;11(2):61. doi: 10.3390/jcdd11020061.
45. Andrew Xanthopoulos MD PhD, Konstantinos Tryposkiadis, MSc, Filippou Triposkiadis MD et al. Postimplant Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors Use Is Associated with Lower Rates

- of Thrombotic Events After Left Ventricular Assist Device Implantation. Journal of the American Heart Association. 2020;9:e015897. DOI: 10.1161/JAHA.119.015897
46. Ameesh Isath, Michael Pfeffer & Mandeep R. Mehra. Advancing antithrombotic therapies for left ventricular assist devices: challenges, innovations, and future perspectives. FUTURE CARDIOLOGY <https://doi.org/10.1080/14796678.2025.2491196>
  47. Kevin Lu, Michael Holtz, Daniel Ostermayer, Jonathan Rakofsky, S. Lockett-Gatopoulos et al.,2023. Left ventricular assist device complications. [https://wikem.org/wiki/Left\\_ventricular\\_assist\\_device\\_complications](https://wikem.org/wiki/Left_ventricular_assist_device_complications)
  48. Thoratec Corporation HEARTMATE 3™ LEFT VENTRICULAR ASSIST SYSTEM. J Cardiovasc Dev Dis. 2024 Feb 16;11(2):61. doi:[10.3390/jcdd1102006](https://doi.org/10.3390/jcdd1102006) Εικόνες

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

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