

ΠΕΡΙΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ,¹ ΚΑΦΚΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ,³ ΕΛΕΝΑ ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ²

¹Καρδιολογική και ²Αναισθησιολογική Κλινική ΠΠΓΝ Ιωαννίνων και ³Καρδιολογική Κλινική ΚΑΤ Αθηνών

✉ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: Ιωάννης Γουδέβενος
Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων.
Τηλ.: +30 26510.99347, Fax: +30 26510.99676, E-mail: igoudev@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιθρομβωτική αγωγή διακρίνεται στην αντιαιμοπεταλιακή που περιορίζει ή αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την αντιπηκτική που εμποδίζει την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης με τελικό αποτέλεσμα τη μη παραγωγή θρομβίνης και ινώδους. Η κύρια και πιο σοβαρή παρενέργεια όλων των αντιθρομβωτικών παραγόντων είναι η αιμορραγία. Ο πίνακας 1 δείχνει τα αντιθρομβωτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως στη κλινική πράξη.

Οι συνηθέστερες ενδείξεις χορήγησης αντιπηκτικών όπως των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) ή των νέων από του στόματος (ΝΑΣΑ) είναι η κολπική μαρμαρυγή, οι μηχανικές καρδιακές βαλβίδες και η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (συνήθως ασπιρίνη με κλοπιδογρέλη ή με άλλο P2Y12 αναστολέα) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα ειδικά όταν ακολουθεί αγγειοπλαστική και εμφύτευση stent.

Πίνακας 1. Αντιθρομβωτικά Φάρμακα

I. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

1. Ασπιρίνη, Τριφλουσάλη
2. Ανταγωνιστές υποδοχέων P2Y12: Κλοπιδογρέλη, Πρασουγρέλη, Τικαγρελόρη, Κανγρελόρη*
3. Ανταγωνιστές υποδοχέων GP IIb/IIIa*: προφιμπράνη, επιφιμπρατίδη

II. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Παρεντερική χορήγηση

1. Έμμεσοι αναστολείς θρομβίνης*: Ηπαρίνη (μη κλασματοποιημένη, μικρού μοριακού βάρους (MMBH), συνθετική Fondaparinux)
2. Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης: Μπιβαλιρουδίνη

Από του στόματος χορήγηση

3. Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ
4. Άμεσοι Αναστολείς θρομβίνης(παράγοντα II): Δαμπικατράνη
5. Άμεσοι αναστολείς παράγοντα X: Ριβαροξαμπίνη, Απιξαμπίνη, Εντοξαμπίνη

Η περιεπνευματική αντιμετώπιση ασθενών που λαμβάνουν μακροχρόνια αντιθρομβωτική θεραπεία αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό γιατί πρόκειται για σύνθετο και σύνθετο πρόβλημα. Αυτό πηγάζει από το γεγονός ότι η συνέχιση των αντιθρομβωτικών περιεχειρητικά σχετίζεται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο που ούτως ή άλλως εγκυμονεί σε κάθε είδους επέμβαση ενώ η διακοπή τους αυξάνει το κίνδυνο για θρομβοεμβολικά ή ισχαιμικά συμβάντα, π.χ θρόμβωση στο stent.

Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 150.000 ασθενείς λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και από αυτούς το 10% το χρόνο θα χρειασθεί να την διακόψει προσωρινά για να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση.¹ Παρομοίως, στην χώρα μας διενεργούνται περίπου 20 000 αγγειοπλαστικές στεφανιαίων αρτηριών κάθε χρόνο (20% για δεύτερη ή τρίτη φορά).² Με αυτό το ρυθμό ο επιπολασμός των ασθενών με αγγειοπλαστική υπολογίζεται γύρω στο 3-5% του πληθυσμού. Περίπου 5-15% αυτών των ασθενών εκτιμάται ότι υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση εντός διετίας από την εμφύτευση του stent.² Οι Αμερικάνικες οδηγίες συνιστούν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη με κλοπιδογρέλη ή με πρασουγρέλη ή με τικαγρελόρη) για έναν τουλάχιστον χρόνο μετά τη τοποθέτηση του stent ανεξάρτητα του είδους (γυμνό ή επικαλυμμένο). Οι Ευρωπαϊκές οδηγίες διαφοροποιούνται ελαφρά και συνιστούν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά από εμφύτευση επικαλυμμένου stent για 6-12 μήνες, ενώ μετά από εμφύτευση γυμνού από 1 έως 12 μήνες. Το ερώτημα της ιδανικής διάρκειας της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά από εμφύτευση επικαλυμμένου stent παραμένει αναπάντητο και η ενδεχόμενη απάντηση θα επιλύσει το πρόβλημα της περιεχειρητικής διαχείρισης των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων.³

Το θέμα της περιεπνευματικής διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής αποτελεί αντικείμενο πολλαπλών δημοσιεύσεων.⁴⁻⁹ Παραπλήσιες αναλύσεις του θέματος έχουν δημοσιευθεί και στο παρόν περιοδικό.^{10,11} Οι κατευθυντήριες οδηγίες βασίζονται σε δεδομένα παρατήρησης

“ Η περιεπεμβατική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά αποτελεί περίπλοκο πρόβλημα καθώς υπάρχει έλλειψη υψηλής ποιότητας δεδομένων. Η επίτευξη της λεπτής ισορροπίας μεταξύ **αποτελεσματικότητας** και ασφάλειας παραμένει πρόκληση. ”



και όχι σε τυχαίοιμένες κλινικές μελέτες και είναι φυσικό οι περισσότερες συστάσεις να αποτελούν γνώμες ειδικών. Η είσοδος των νέων αντιπηκτικών (δαμπιγκατράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη) και αντιαιμοπεταλιακών (πρασουγρέλη, τικαγελόρη, κανγελόρη) καθιστούν το πρόβλημα ακόμη πιο σύνθετο.

Σε κάθε περίπτωση που ο γιατρός πρέπει να αποφασίσει για τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής περιεχειρητικά, πρώτα πρέπει να εκτιμήσει τον θρομβοεμβολικό/ισχαιμικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο και στη συνέχεια να απαντήσει σε τέσσερα ερωτήματα-σενάρια: 1) αν πρέπει να συνεχίσει χωρίς διακοπή την αντιθρομβωτική αγωγή, 2) αν πρέπει να τη διακόψει προσωρινά και πότε πριν την επέμβαση, **και στη περίπτωση που τη διακόψει 3) πότε θα εφαρμόσει θεραπεία ζεύξης και 4) πότε θα την ξαναρχίσει μετεχειρητικά.** Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να απαντήσει στα τέσσερα παραπάνω ερωτήματα με τρόπο που θα βοηθήσει τον κλινικό γιατρό στη λήψη αποφάσεων όταν καλείται να αντιμετωπίσει ανάλογες καταστάσεις.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΥ/ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η διαχείριση της αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής περιεχειρητικά στηρίζεται στη διασφάλιση ισορροπίας μεταξύ του κινδύνου για θρομβοεμβολικό ή ισχαιμικό επεισόδιο (συνήθως θρόμβωση στο stent) και του κινδύνου της αιμορραγίας. Για να απαντηθούν συνεπώς τα παραπάνω τέσσερα ερωτήματα είναι απαραίτητο να γίνει εκτίμηση του θρομβοεμβολικού/ισχαιμικού και του αιμορραγικού κινδύνου που διατρέχει ο ασθενής από την επέμβαση με ή χωρίς διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής.

Ο ασθενής που λαμβάνει αντιπηκτικά δύναται να διατρέχει υψηλό, ενδιάμεσο ή χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο (σχήμα 1). Υψηλός είναι ο κίνδυνος στις μηχανικές

Σχήμα 1. Περιεπεμβατικός θρομβοεμβολικός κίνδυνος σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά

| ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ΕΤΗΣΙΟΣ) | ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΒΑΛΒΙΔΑ | ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ | ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ |
|---------------------------|--|------------------------------|---|
| ΥΨΗΛΟΣ (>10%) | Μηχανική βαλβίδα στη θέση της μιτροειδούς Πρόσφατο (<6 μήνες) ΑΕΕ | CHADS ₂ Score 5-6 | Πρόσφατο επεισόδιο (<3 μήνες) Σαβάρη θρομβοφιλία Έλλειψη πρωτεϊνών C,S ή αντιθρομβίνης Ανιψωσολιπιδαιμικό σύνδρομο |
| ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΣ (5-10%) | Δίφυλλη αορτική με παράγοντες κινδύνου | CHADS ₂ score 3-4 | Επεισόδιο <3-12 μήνες Υποτροπιάζοντα επεισόδια Ενεργός καρκίνος |
| ΧΑΜΗΛΟΣ (<5%) | Δίφυλλη αορτική χωρίς παράγοντες κινδύνου | CHADS ₂ score 0-2 | Ιστορικό >12 μήνες |

βαλβίδες στη θέση της μιτροειδούς, σε κοιλιακή μαρμαρυγή με CHADS₂ score 5 ή 6 και σε πρόσφατη (<3 μήνες) φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.

Ο αιμορραγικός κίνδυνος εξαρτάται από το είδος της επέμβασης (πίνακας 2). Τα καρδιαγγειακά, ουρολογικά, ορθοπεδικά, κεφαλής, τραχήλου(θυροειδής) και με διάρκεια >45 λεπτά χειρουργεία χαρακτηρίζονται υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Ιδιαίτερα αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο διατρέχουν οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ειδικά όσοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση). Από τις ορθοπεδικές επεμβάσεις που είναι και οι πιο συχνές αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου θεωρούνται η αρθροπλαστική του ισχίου και οι ανοικτές διορθώσεις για κατάγματα ισχίου και μηρού. Για τα κατάγματα που αντιμετωπίζονται με ήλωση ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μικρότερος. Από τις ουρολογικές επεμβάσεις υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο διατρέχει η ολική προστατεκτομή **λόγω** καρκίνου του προστάτη. Οι εγχειρήσεις κοιλιάς για καρκίνο διατρέχουν ταυ-

Πίνακας 2. Διαβάθμιση αιμορραγικού κινδύνου ανάλογα με το είδος της επέμβασης

| |
|--|
| <p>ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΥ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Νευροχειρουργικές επεμβάσεις • Οπισθίου τμήματος του οφθαλμού • Καρδιακές (Bypass, αντικατάσταση βαλβίδας) |
| <p>ΥΨΗΛΟΥ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μεγάλες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις (ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, αορτο-λαγόνια ή -μηριαία παράκαμψη) • Ορθοπεδικές επεμβάσεις (ανοικτές εγχειρήσεις ισχίου, μηριαίου) • Ουρολογικές επεμβάσεις (προστατεκτομή ή κυστεκτομή για καρκίνο), • Πνευμονεκτομή • Μεγάλες εγχειρήσεις κοιλίας ή πυέλου για καρκίνο • Πολυπεκτομές • Περικαρδιοκέντηση • Βιοψία ήπατος ή νεφρού • Διαδερμικές εξαγωγές καλωδίων |
| <p>ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αφαίρεση ρινικών πολυπόδων, εγχειρήσεις διαφράγματος, ιγμορείων αφαίρεση παρωτίδων • Παρακεντήσεις μυελού, μυελογραφία • Επεμβάσεις στο θώρακα • Εγχειρήσεις κοιλίας • Διάφορες ορθοπεδικές (κατάγματα ισχίου ή μηριαίου που αποκαθίστανται με ήλωση) • Διάφορες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις (καρωτίδες) • Προστατεκτομή (διουρηθρική ή ολική) • Αναβάθμιση βηματοδοτικών συσκευών (διόρθωση θέσης πλεκτροδίου) |
| <p>ΧΑΜΗΛΟΥ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Στεφανιογραφίες, εμφύτευση βηματοδοτών, απινιδωτών, ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, κατάλυση πνευμονικών φλεβών • Διασωλήνωση τραχείας, Λαρυγγοσκόπηση, ένεση στις φωνητικές χορδές • Λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή, ή αποκατάσταση κήλης • Ουρολογικές (περιτομή, κυστεοσκόπηση χωρίς βιοψία) • Υστερεκτομή, λαπαροσκόπηση, απολίνωση σαλίγγων • Ενδοσκοπήσεις γαστρεντερικού με ή χωρίς βιοψία (εξαρτάται από τη βάση του πολύποδα), • Παρακεντήσεις θώρακα κοιλίας, αναρρόφηση αποστημάτων πυέλου ή κοιλίας, τοποθέτηση καθετήρων • Τοποθέτηση stent στα κοληφόρα • Πάγκρεας χωρίς σφιγκτηροτομή, • Διαστολή τραχήλου και απόξεση • Αιμορροϊδεκτομές • Μαστεκτομή και αφαίρεση μασχαλαίων λεμφαδένων • Αποκατάσταση υδροκίλης • Βρογχοσκόπηση με ή χωρίς βιοψία • Αρθροσκοπήσεις, παρακεντήσεις αρθρώσεων, επεμβάσεις καρπιαίου σωλήνα • Αποκατάσταση γόνατος, ισχίου και χειρουργεία σε ώμο, πόδι, χέρι • Δερματολογικές επεμβάσεις (για καρκίνο, αγγειοβριθείς σπίλοι) • Οφθαλμολογικές επεμβάσεις |
| <p>ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΟΥ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εξαγωγή ή καθάρισμα δοντιών • Βιοψίες δέρματος ή επιλεγμένες αφαιρέσεις δερματικού καρκίνου • Αφαίρεση καταρράκτη |

τόχρονα αυξημένο αιμορραγικό αλλά και θρομβωτικό κίνδυνο. Οι ενδοσκοπήσεις του γαστρεντερικού θεωρούνται χαμηλού κινδύνου επεμβάσεις αλλά αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία. Ο κίνδυνος ποικίλει ανάλογα με τον τύπο

της επέμβασης και επιπλέον εξαρτάται αν συνοδεύεται ή όχι από θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Η διαγνωστική γαστροσκόπηση δεν διατρέχει κίνδυνο για αιμορραγία εκτός και αν ακολουθήσει πολυπεδεκτομή (από 0.25 μέχρι 8%). Η ενδοσκοπική σφιγκτηρεκτομή κατά την ERCP μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία. Η κολονοσκόπηση είναι η πιο συχνή διαγνωστική και θεραπευτική εξέταση στη τρέχουσα κλινική πράξη. Η υπο κολονοσκόπηση πολυπεδεκτομή διατρέχει μικρό κίνδυνο για αιμορραγία (0.4% με 3.4%) που αυξάνει όταν το μέγεθος του πολύποδα είναι >1 cm. Η ενδοσκοπική βιοψία ή πολυπεδεκτομή μπορεί να προκαλέσει 2 ειδών αιμορραγίες. Μια κατά τη διάρκεια της επέμβασης που μπορεί να ελεγχθεί στον ίδιο χρόνο και μια όσιμη μέχρι 30 ημέρες. Η ασπιρίνη μπορεί να διατηρηθεί κατά τη διάρκεια της πολυπεδεκτομής και αρκετοί συνιστούν τη μη διακοπή και της κλοπιδογρέλης. Η αφαίρεση μικρών πολυπόδων με λαβίδες και όχι καυτηρίαση ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο της αιμορραγίας. Επεμβάσεις με μειωμένο αιμορραγικό κίνδυνο θεωρούνται όσες διαρκούν <45 λεπτά, η χολοκυστεκτομή, οι κήλες, οι διαδερμικές επεμβάσεις και οι μικροεπεμβάσεις γενικής χειρουργικής. Στον πίνακα 3 φαίνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε σχέση με το είδος της επέμβασης, σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες για τη περιεχειρητική διαχείριση ασθενούς που θα υποβληθεί σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Η περιεχειρητική εκτίμηση του ασθενή με ιστορικό αγγειοπλαστικής είναι περισσότερο σύνθετη από αυτή του στεφανιαίου ασθενή χωρίς αγγειοπλαστική λόγω της παρουσίας του stent και του κινδύνου που διατρέχει για θρόμβωση.^{12,13}

Ο καρδιολόγος στην προεχειρητική εκτίμηση υποψιφίου για μη καρδιακό χειρουργείο λαμβάνει υπόψη τη σοβαρότητα της εγχείρησης, τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς (πάνω ή κάτω από 4 METS) και τους καρδιακούς παράγοντες κινδύνου όπως το ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η καρδιακή ανεπάρκεια, το εγκεφαλικό επεισόδιο, ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης και η νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού > 2 mg/dL ή GFR <60 ml/min).^{12,13}

Χωρίς τον συμψηφισμό των συνυπαρχουσών παθήσεων οι χειρουργικές επεμβάσεις ανάλογα του κινδύνου για θάνατο, ή έμφραγμα μυοκαρδίου στις 30 ημέρες διακρίνονται σε χαμηλού (1%), ενδιάμεσου (1-5%) και υψηλού κινδύνου (>5%) (πίνακας 3).

Σε κάθε περίπτωση πρέπει να συνεκτιμάται ταυτόχρονα ο θρομβωτικός και ο αιμορραγικός κίνδυνος (αυξημένος ή μειωμένος). Η πρώτη μετεχειρητική ημέρα είναι η πιο επικίνδυνη για θρόμβωση στο stent με το 80% των θρομβώσεων να συμβαίνουν στις 10 μετεχειρητικές ημέρες. Σε αναδρομική ανάλυση 41 989 εγχειρήσεων που έγιναν σε ασθενείς με 122 484 stent (< 2 χρόνια) ο πε-

Πίνακας 3. Εκτίμηση χειρουργικού κινδύνου σύμφωνα με το είδος της εγχείρησης ή της παρέμβασης. Χαμηλού κινδύνου (<1%), Ενδιάμεσου κινδύνου (1-5%), Υψηλού κινδύνου (>5%)

| ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (<1%) | ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (1-5%) | ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (>5%) |
|--|--|---|
| Επιπολής επεμβάσεις (δέρματος) | Ενδοπεριπνευμονικές (Σπληνεκτομή, διάρθρωση βουβωνοκλήλης, χολοκυστεκτομή) | Εγχειρήσεις Αορτής ή μεγάλων αγγείων |
| Μαστός | Μεταμόσχευση νεφρού | Ανοικτή επαναγγείωση κάτω άκρων, ακρωτηριασμοί ή θρομβοεμβολεκτομές |
| Δόντια | Συμπτωματικές καρωτίδες (stent ή ενδαρτηρεκτομή) | Δωδεκαδάκτυλο ή πάγκρεας |
| Θυρεοειδής | Αγγειοπλαστική Περιφερικών αγγείων | Οισοφαγεκτομή, Ηπατεκτομή ή εγχείρηση στα χοληφόρα |
| Οφθαλμός | Ενδοαγγειακή διάρθρωση ανευρυσμάτων | Διάρθρωση ή διάτρηση παχέος εντέρου |
| Επιδιορθωτικές | Τραχήλου-Κεφαλής | Αφαίρεση επινεφριδίων |
| Ασυμπτωματικές καρωτίδες | Νευρολογικές ή ορθοπεδικές (ισχίου, σπονδυλικής στήλης) | Πνευμονεκτομή Ολική κυστεκτομή |
| Μικρές Γυναικολογικές | Μεγάλες Γυναικολογικές ή Ουρολογικές | Μεταμόσχευση ήπατος ή πνευμόνων |
| Μικρές Ορθοπεδικές (μηνίσκος) | Όχι μεγάλες ενδοθωρακικές | |
| Μικρές Ουρολογικές (δισυρτηρική προστατεκτομή) | Εξαίρεση μελανώματος | |

ριεγχειρητικός κίνδυνος για ισχαιμικά συμβάματα (ολική θνητότητα, έμφραγμα μυοκαρδίου, επαναγγείωση) στις 30 ημέρες ήταν αυξημένος τις πρώτες 6 εβδομάδες (11.6%), μειώθηκε μεταξύ 6 εβδομάδων και 6 μηνών (6.4%), 6 μηνών μέχρι 12 μηνών (4.25%) και σταθεροποιήθηκε αλλά δεν εξαλείφθηκε μετά τους 12 μήνες μέχρι τα 2 χρόνια (3.5%) από την τοποθέτηση του stent.¹⁴ Η ανάλυση έδειξε ότι οι παράγοντες κινδύνου για ισχαιμικά επεισόδια στις 30 ημέρες ήταν η μη προγραμματισμένη εγχείρηση, το ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου <6 μήνες και ο τροποποιημένος καρδιακός δείκτης >2 και όχι ο χρόνος από την εμφύτευση του stent. Από το ίδιο κέντρο άλλη ανάλυση συνέκρινε τη διαφορά κινδύνου μεταξύ 20 590 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μη καρδιακό χειρουργείο με 41 180 που δεν υποβλήθηκαν 24 μήνες μετά την τοποθέτηση stent τη χρονική περίοδο 1999-2009.¹⁵ Η διαφορά κινδύνου χειρουργείου έναντι μη χειρουργείου για το καταληκτικό σημείο έμφραγμα μυοκαρδίου, επαναγγείωση για τις χρονικές περιόδους <6 εβδομάδες, 6 εβδομάδες – 6 μήνες και > 6 μηνών ήταν 2.8%, 2% και 0.9% αντί-

στοιχα. Αυτό σημαίνει ότι η καθυστέρηση της εγχείρησης για 6 μήνες είναι το πιο βασικό για μείωση των ισχαιμικών συμβάντων. Τα νεότερης γενιάς stent έχουν συσχετισθεί με πολύ χαμηλά ποσοστά πρώιμης και όψιμης θρόμβωσης γι' αυτό και η σύσταση για χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για διάστημα όχι περισσότερο των 3-6 μηνών κερδίζει συνεχώς έδαφος.¹⁶ Ως κατάλληλο χρονικό παράθυρο για τη διενέργεια προγραμματισμένων μη-καρδιακών επεμβάσεων θεωρείται η περίοδος >6 εβδομάδες μετά την τοποθέτηση BMS, >1 χρόνο μετά από την τοποθέτηση 1ης γενιάς DES και >3 έως <6 μήνες μετά από τοποθέτηση 2ης γενιάς DES. Λόγω του καλύτερου θρομβωτικού προφίλ των 2ης γενιάς DES, πιθανότατα να γίνει αποδεκτή η μικρότερη διάρκεια, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (3-6 μήνες) καθώς και η επεμβατική αντιμετώπιση των ασθενών που έχουν λάβει αυτά τα stent, σε πιο σύντομο χρονικό διάστημα.³ Η πλειοψηφία των θρομβώσεων στο stent εκδηλώνεται σαν έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάρτηση του διαστήματος ST συνήθως τη πρώτη χειρουργική ημέρα. Λόγω του κινδύνου αιμορραγίας από τη χειρουργική τομή η θρομβόλυση αντενδείκνυται. Για το λόγο αυτό η θεραπεία εκλογής είναι η πρωτογενής αγγειοπλαστική. Οι υψηλού κινδύνου για θρόμβωση στο stent επεμβάσεις πρέπει να γίνονται σε νοσοκομεία με δυνατότητα αγγειοπλαστικής Σε κάθε προσέγγιση πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη οι κλινικές επιπτώσεις μιας θρομβωτικής ή αιμορραγικής επιπλοκής. Για παράδειγμα η θρόμβωση στο stent είναι θανατηφόρα στο 50% των περιπτώσεων, η θρόμβωση της μηχανικής βαλβίδας στο 15%, το δε εμβολικό εγκεφαλικό οδηγεί σε θάνατο ή αναπηρία στο 70% των περιπτώσεων. Παρομοίως, μια αιμορραγία του ΚΝΣ θα οδηγήσει σε αναπηρία.

1. ΜΗ ΔΙΑΚΟΠΗ-ΣΥΝΕΧΙΣΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Σε επεμβάσεις μικρού αιμορραγικού κινδύνου (εξαγωγή δοντιών, βιοψίες δέρματος, εγχείρηση καταρράκτη, μικροτραυματισμοί) δεν χρειάζεται διακοπή κανενός είδους αντιθρομβωτικής αγωγής (με την προϋπόθεση ότι το INR για τους ABK είναι σε θεραπευτικά όρια). Δεδομένα από μελέτες δείχνουν ότι και επεμβάσεις όπως η εμφύτευση βηματοδοτών, αυτόματων απινιδιστών αλλά και η κατάλυση των πνευμονικών φλεβών μπορεί να γίνει με ασφάλεια (λιγότερες αιμορραγίες) χωρίς διακοπή των ABK^{17,18} ή και των ΝΑΣΑ.¹⁹⁻²¹ Εκτός από τη μελέτη ROCKET AF στις υπόλοιπες μελέτες αποκλείονταν οι ασθενείς που είχαν προγραμματισθεί για κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής. Στη μελέτη ROCKET AF 89 ασθενείς υποβλήθηκαν σε κατάλυση και 321 είχαν ιστορικό κατάλυσης κολπικής μαρμαρυγής. Σε μελέτη 999 διαδοχικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε

κατάλυση δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ δαμπιγκατράνης (διακοπή 1 ημέρα πριν και επανέναρξη 2 ημέρες μετά) και βαρφαρίνης που δεν διεκόπη κατά την επέμβαση.²¹

Στις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών με stent υπό διπλή ανταιοπεταλιακή αγωγή και σε αυτούς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη δεν πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση ασπιρίνης. Σε επεμβάσεις χαμηλού και μετρίου αιμορραγικού κινδύνου, οι χειρουργοί ενθαρρύνονται να χειρουργούν υπό διπλή ανταιοπεταλιακή αγωγή όταν η τοποθέτηση του stent έχει γίνει πρόσφατα ή σε αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση στο stent ασθενείς. Η διπλή ανταιοπεταλιακή αγωγή δεν διακόπτεται σε αγγειογραφίες με ή χωρίς τοποθέτηση stent όχι μόνο στις στεφανιαίες αρτηρίες αλλά και στις καρωτίδες και στις διαδερμικές επεμβάσεις των αρτηριών των κάτω άκρων. Η μονοθεραπεία με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη (λίγα δεδομένα) δεν διακόπτεται σε εγχειρήσεις ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, αορτο-λαγόνιας ή – μηριαίας παράκαμψης ή καρωτιδικής ενδαρτηριακτομής. Επαρκή δεδομένα για την χορήγηση δόσης φόρτισης με ανταιοπεταλιακά κατά τις ενδοαγγειακές επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία απουσιάζουν.

2. ΔΙΑΚΟΠΗ-ΠΡΟΣΩΡΙΝΗ- ΤΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Η διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής εκθέτει τον άρρωστο σε αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια όσον αφορά τα αντιπηκτικά και για ισχαιμικά/θρόμβωση στο stent όσον αφορά τα ανταιοπεταλιακά, ακόμη και εάν δεν υποβάλλεται σε χειρουργείο.

Απόλυτες ενδείξεις για διακοπή κάθε αντιθρομβωτικής αγωγής είναι οι εγχειρήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού, η επισκληρίδιος αναισθησία διότι ακόμη και μικρές αιμορραγίες στα όργανα αυτά έχουν καταστρεπτικές συνέπειες. Όσον αφορά τον τρόπο νάρκωσης, θα πρέπει να ενθαρρύνονται οι αναισθησιολόγοι για τη χρήση ολικής νάρκωσης και όχι επισκληριδίου, ούτως ώστε πολλές επεμβάσεις να πραγματοποιούνται υπό ασπιρίνη. Για τις περιπτώσεις που θα χρειασθεί προσωρινή διακοπή αντιθρομβωτικών, κάτι που συμβαίνει στο κύριο όγκο των επεμβάσεων, οι χρόνοι διακοπής φαίνονται στο **πίνακα 3**. Η βαρφαρίνη πρέπει να διακόπτεται 5 ημέρες ενώ για την ασενοκουμαρόλη (Sintrom) που κατ' εξοχή χρησιμοποιείται στην Ελλάδα, αρκεί η διακοπή 3 ημερών πριν την εγχείρηση. Ο **πίνακας 4** δείχνει τους χρόνους διακοπής των ΝΑΣΑ στη περίπτωση στεφανιογραφίας/αγγειοπλαστικής ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Ανάλογοι είναι και οι χρόνοι για τις υπόλοιπες επεμβάσεις που συνιστάται προσωρινή

Πίνακας 4. Χρόνοι διακοπής των αντιθρομβωτικών πριν το χειρουργείο

| | |
|--|--|
| Κλασική Ηπαρίνη: | 4-6 ώρες |
| Μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη: | 24 ώρες η θεραπευτική και 12 ώρες η προφυλακτική δόσολογία |
| Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ: | 5 ημέρες (sintrom 3 ημέρες) |
| Νέα από του στόματος αντιπηκτικά: | Δαμπιγκατράνη 24 ώρες Ριβαροξαμπάνη και Απιξαμπάνη: 12 –24 ώρες |
| Σε νεφρική δυσλειτουργία οι περίοδοι είναι 36 και 24-36 ώρες αντίστοιχα | |
| Ασπιρίνη: | 5 ημέρες |
| Κλοπιδογρέλη, τικαγρελόρη: | 3-5 ημέρες |
| Πρασουγρέλη: | 7 ημέρες |
| Αναστολείς των υποδοχέων GP IIb/IIIa: | 4-6 ώρες |
| Κανγρελόρη: | 1-6 ώρες |

Πίνακας 5. Χρόνοι διακοπής των νέων από του στόματος αντιπηκτικών πριν από προγραμματισμένη στεφανιογραφία ή αγγειοπλαστική ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία

| ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ | ΔΑΜΠΙΓΚΑΤΡΑΝΗ | ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΑΝΗ | ΑΠΙΞΑΜΠΑΝΗ |
|--------------------|----------------|---------------|------------|
| GFR >80 ml/min | 24 h | 24 | 24 |
| GFR 50-80 ml/min | 36 | 24 | 24 |
| GFR 30-50 ml/min | 48 | 24 | 24 |
| GFR 15-30 ml/min | αντενδείκνυται | 36 | 36 |

Σε χειρουργεία υψηλού αιμορραγικού κινδύνου μεσολαβούν 4-5 χρόνοι ημίσειας ζωής μεταξύ της τελευταίας δόσης και της χειρουργικής επέμβασης, ενώ σε χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου 2-3 χρόνοι ημίσειας ζωής. Έτσι σε χειρουργεία υψηλού αιμορραγικού κινδύνου η δαμπιγκατράνη, η ριβαροξαμπάνη και η απιξαμπάνη για 72 ώρες, ενώ σε χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου για 48 ώρες

διακοπή τους. Η κλοπιδογρέλη και η τικαγρελόρη πρέπει να διακόπτονται για 3-5 ημέρες και η πρασουγρέλη για 7 ημέρες. Τα ίδια ισχύουν και για τους ασθενείς που θα υποβληθούν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

3. ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΖΕΥΞΗΣ

Ο στόχος της θεραπείας ζεύξης είναι να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο θρομβοεμβολής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, αφού η αντιθρομβωτική αγωγή διακόπτεται προσωρινά και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της αιμορραγίας σε επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Θεραπεία ζεύξης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά συνιστάται σε περιπτώσεις υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου (σχήμα 1) ανεξάρτητα του αιμορραγικού κινδύνου και υπό

σκέψη σε ενδιάμεσου θρομβοεμβολικού κινδύνου με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Αντίθετα δεν χρειάζονται θεραπεία ζεύξης οι χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου και οι ενδιάμεσου όταν διατρέχουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Οι κατηγορίες των ασθενών που θα υποβληθούν σίγουρα σε θεραπεία ζεύξης είναι αυτοί με μηχανική βαλβίδα, ιδιαίτερα στη μιτροειδή (ειδικά αν συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή ή καρδιακή ανεπάρκεια) όσον αφορά τα αντιπηκτικά, καθώς και αυτοί με τοποθέτηση stent, τις προηγούμενες 6 εβδομάδες (ειδικά αν προηγήθηκε έμφραγμα μυοκαρδίου <6μήνες) όσον αφορά τα αντιαιμοπεταλιακά. Πέρα από την χρονική περίοδο των 6 εβδομάδων, στην ομάδα υψηλού κινδύνου ανήκουν και οι ασθενείς με πολλά, επιμήκη (>60 mm) και αλληλεπικαλυπτόμενα stents, αγγειοπλαστική στο στέλεχος ή σε διακλαδώσεις και οι ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια σακχαρώδη διαβήτη και υποκείμενη νεοπλασία.²²

Σε γενικές γραμμές, σε έναν ασθενή που υποβάλλεται σε επέμβαση με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο μπορεί να συνεχιστεί με ασφάλεια η αντιθρομβωτική θεραπεία, ιδιαίτερα εάν ο ασθενής είναι υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Αντίθετα, ένας ασθενής που υποβάλλεται σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επέμβαση μπορεί να τα διακόψει προσωρινά εάν είναι χαμηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Η διαδικασία λήψης αποφάσεων είναι πιο δύσκολη κρίσιμη, σε ασθενείς με τρίου - υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια που υποβάλλονται σε επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

Η θεραπεία ζεύξης στη περιεγχειρητική διαχείριση των ABK μετά από τόσα χρόνια εμπειρίας δείχνει ότι δεν είναι απαραίτητη. Η περιεγχειρητική διαχείριση των ΝΑΣΑ λόγω των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (ταχεία έναρξη και λήξη δράσης) είναι πιο απλή και σπάνια θα χρειασθεί θεραπεία ζεύξης παρά την έλλειψη ικανών δεδομένων.

ΠΩΣ ΓΙΝΕΤΑΙ Η ΖΕΥΞΗ

Το σχήμα 2 δείχνει τον τρόπο που ακολουθείται στην κλινική μας όταν χρειασθεί θεραπεία ζεύξης σε ασθενή υπό αντιπηκτικά. Συνιστάται διακοπή της βαρφαρίνης 5 ημέρες (3 για την ασενοκουμαρόλη) πριν από την επέμβαση, INR <1.5, και έναρξη μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη. Για τους ασθενείς με μηχανική καρδιακή βαλβίδα, ή κολπική μαρμαρυγή, συνιστάται η χρήση ενοξαπαρίνης σε δόση 1mg/Kg, χορηγούμενη κάθε 12 ώρες, ή δαλτεπαρίνη σε δόση 100 IU/Kg, χορηγούμενη κάθε 12 ώρες. Για τους ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο συνιστάται ενοξαπαρίνη σε δόση 1.5 mg/Kg ή δαλτεπαρίνη σε μία δόση των 200 IU/kg μία φορά ημερησίως. Η έναρξη της ενοξαπαρίνης πρέπει να αρχίσει 36 ώρες μετά τη τελευ-

ταία δόση των ABK, περίπου 3 ημέρες πριν την εγχείρηση. Η τελική δόση (είτε ενοξαπαρίνη σε δόση 1 mg/Kg ή δαλτεπαρίνη σε δόση 100 IU/Kg θα πρέπει να χορηγείται 24 ώρες πριν από την επέμβαση. Το INR πρέπει να ελεγχθεί το πρωί της επέμβασης.

Ανασκόπηση 34 μελετών παρατήρησης και μιας τυχαίοποιημένης με σύνολο 7 169 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περιεπεμβατική θεραπεία ζεύξης με ηπαρίνη, έδειξε 1.0% πιθανότητα θρομβοεμβολής και 4.3% αιμορραγικής επιπλοκής στις 30 ημέρες.²³ Τα μη ενθαρρυντικά οφέλη από την θεραπεία ζεύξης έδειξε και μια σύγχρονη καταγραφή όπου από **7372 ασθενείς** (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 2 χρόνια) έγιναν 2803 διακοπές σε 2200 ασθενείς (30%). Η θεραπεία ζεύξης που έγινε με ΧΜΒΗ σε 665 (24%) ασθενείς συνοδεύτηκε με περισσότερες παρενέργειες και ειδικά αιμορραγίες (5.%) έναντι 1.3% αυτών που δεν **υποβλήθηκαν** θεραπεία ζεύξης.²⁴

Όσον αφορά για τα ΝΑΣΑ λόγω της ταχείας έναρξης δράσης (2-4 ώρες) και γρήγορης απομάκρυνσης από τη κυκλοφορία (12-24 ώρες) σπάνια θα χρειασθεί να εφαρμοσθεί θεραπεία ζεύξης. Στις τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες για την κολπική μαρμαρυγή στα δύο χρόνια παρακολούθησης, προσωρινή διακοπή (5-6 ημέρες) της βαρφαρίνης και των ΝΑΣΑ χρειάστηκε να γίνει στο 25%-33% των περιπτώσεων. Στις μελέτες **RE-LY και ROCKET AF** και **ARISTOTLE** έγιναν διακοπές **βαρφαρίνης** και **δαμπιγκατράνης, ριβαροξαμπάνης και απιξαμπάνης** σε 4591 (23%), 4692 (33%) και 5439 (30%) ασθενείς λόγω **εγχειρήσεων**. Θεραπεία ζεύξης με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη που ήταν στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντα γιατρού έγινε σε 16%, 9% και 11.7% των περιπτώσεων αντίστοιχα.^{25,26,27} Το ποσοστό των συμβάντων στις 30 ημέρες ήταν μικρό (<1%) και χωρίς διαφορά μεταξύ βαρφαρίνης και ΝΑΣΑ. Σε μια καταγραφή από τη Δρέσδη, 2 179 ασθενείς έπαιρναν μακροχρόνια θεραπεία με ΝΑΣΑ για κολπική μαρμαρυγή (81%), φλεβική θρομβοεμβολή (17%) και άλλες ενδείξεις (2%).²⁸ Σε περίοδο 18 μηνών 595 ασθενείς χρειάστηκε να υποβληθούν σε 863 προγραμματισμένες επεμβάσεις. Οι περισσότεροι ασθενείς έπαιρναν ριβαροξαμπάνη (76%), δαμπιγκατράνη (23.5%) και μόνο 0.5% απιξαμπάνη. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση χωρίς διακοπή της αντιπηκτικής θεραπείας δεν παρουσίασαν σοβαρές αιμορραγίες και μόνο <5% παρουσίασε μη σημαντική αιμορραγία.²⁷ Τουναντίον οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση με θεραπεία ζεύξης (συνήθως με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη) είχαν ίδια θρομβωτικά επεισόδια με εκείνους που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία ζεύξης (1.6% έναντι 0.8%) αλλά παρουσίασαν 5 φορές περισσότερες σοβαρές αιμορραγίες (2.7% έναντι 0.5%). Η διαχείριση των ΝΑΣΑ περιεπεμβατικά, δηλαδή πότε θα γίνει η διακοπή πρέπει να λάβει υπ' όψιν τη νεφρική λειτουργία και το είδος της επέμβασης (υψηλού ή όχι αιμορ-

Σχήμα 2. Αντιμετώπιση ασθενών υπο αντιπηκτική αγωγή που θα υποβληθούν σε μη καρδιακή χειρουργία



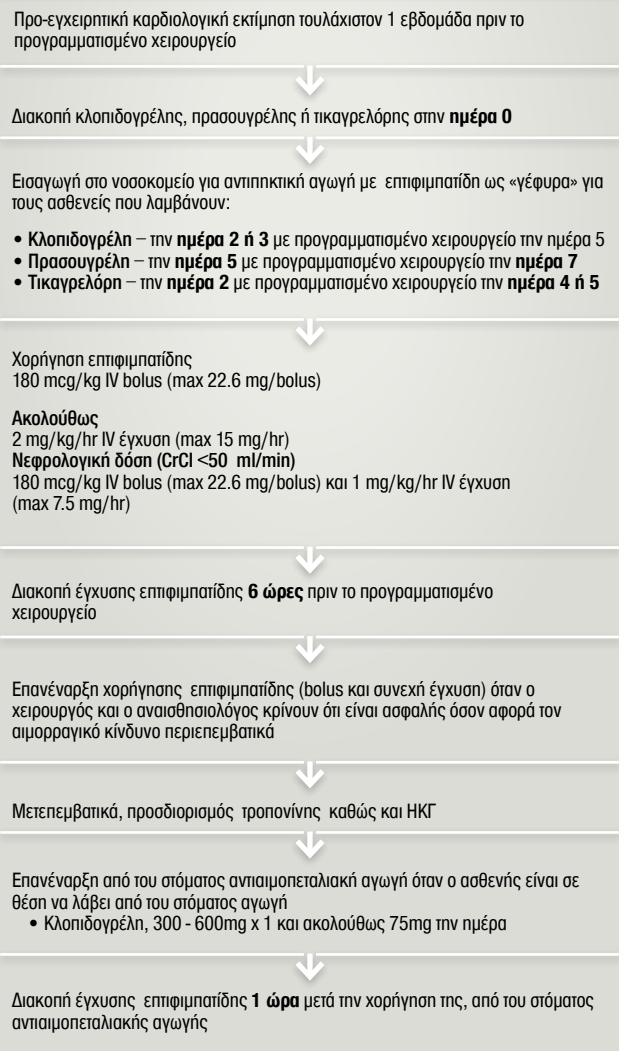
ραγικού κινδύνου (πίνακας 2,3,4).²⁹

Σαν θεραπεία ζεύξης στη προσωρινή διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών προτιμούνται οι ανταγωνιστές των υποδοχέων GP IIb/IIIa με αναστρέψιμη δράση και μικρό χρόνο ημισείας ζωής (περίπου 2 ώρες), όπως είναι η τιροφιμπάνη και η επιφιμπατίδη. Η ζεύξη με τιροφιμπάνη ή επιφιμπατίδη θα πρέπει να ξεκινά 72 ώρες πριν το χειρουργείο, να σταματήσει 4 ώρες πριν και να ξαναρχίσει 4 έως 6 ώρες μετά την επέμβαση. Το σχήμα 3 δείχνει το πρωτόκολλο θεραπείας που ακολουθείται στην κλινική μας. Η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι (0.1 μg/Kg/min για την τιροφιμπάνη, 2.0 μg/Kg/min για την επιφιμπατίδη). Δόση φόρτισης δεν συνιστάται. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min), συνιστάται μείωση της δόσης (0.05 μg/Kg/min για την τιροφιμπάνη, 1.0 μg/Kg/min για την επιφιμπατίδη) και πρωιμότερη διακοπή πριν το χειρουργείο (8-12 ώρες). Εναλλακτική επιλογή για θεραπεία ζεύξης ίσως αποτελέσει η μπιβαλιουρίνη και η κανγρελόρη. Η χορήγηση ηπαρίνης σαν θεραπεία ζεύξης δεν αποτελεί ασφαλή προφύλαξη από τη θρόμβωση του stent. Τελικά η απόφαση για τον χρόνο της επέμβασης είναι απολύτως εξατομικευμένη, ισορροπώντας μεταξύ κινδύνου θρόμβωσης στο stent, περιεγχειρητικής αιμορραγίας και καθυστέρησης της επέμβασης.

Το ερώτημα αν ο ασθενής που διακόπτει τα αντιθρομβωτικά πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία ζεύξης δεν μπορεί να απαντηθεί από μελέτες παρατήρησης ή μη τυχαίοις ανεξάρτητα από πόσο μεγάλες ή καλά σχεδιασμένες είναι.³⁰

Η ζεύξη έχει καταχωρηθεί στις λίστες των με καλές προθέσεις αλλά όχι και αναγκαίων περιεγχειρητικών θεραπειών και έχουμε φτάσει ίσως παραπέρα από ότι πρέπει.³⁰ Στο πεδίο όμως της περιεγχειρητικής ιατρικής όπου συνήθως κυριαρχεί η αβεβαιότητα για την βέλτιστη διαχείριση τίποτα δεν μπορεί να θεωρηθεί ως δεδομένο.

Σχήμα 3. Πρωτόκολλο θεραπείας ζεύξης με επιφιμπατίδη



4. ΕΠΑΝΕΝΑΡΞΗ

Βασική προϋπόθεση για επανέναρξη κάθε είδους αντιθρομβωτικής αγωγής είναι η επίτευξη επαρκούς αιμόστασης. Η επανέναρξη της κλασικής ή της χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης μπορεί να γίνει μέσα στις πρώτες 24 ώρες. Οι ABK σε δόση συντήρησης μπορεί να ξεκινήσουν το ίδιο απόγευμα είτε το επόμενο πρωί υπό συνεχή παρακολούθηση (μέτρηση aPTT). Μερικοί γιατροί προτιμούν διπλάσια δόση από τη δόση συντήρησης. Η θεραπεία με ηπαρίνη διακόπτεται όταν το INR είναι στο θεραπευτικό εύρος (περίπου 3-5 ημέρες αργότερα). Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά μπορούν να χορηγηθούν μέσα στις 12-24 ώρες (συνήθως το βράδυ μετά την επέμβαση). Πληροφορίες από τις μεγάλες μελέτες για επανέναρξη των ΝΑΣΑ δεν έχουν παρασχεθεί. Πιο αναλυτικά μπορεί να ξαναρχίσουν μέσα σε 24 ώρες για επεμβάσεις μικρού αιμορραγικού κινδύνου και μεταξύ 48 και 72 ωρών για επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.²⁸ Στη μελέτη RE LY η επανέναρξη της δαμπιγκατράνης μετά την επέμβαση έγινε μετά τη 1η, τη 2η μετά 2-5 και > 5 ημέρες σε ποσοστά 49%, 15%, 13% και 10% αντίστοιχα χωρίς όμως να γίνεται μνεία για επακόλουθα θρομβοεμβολικά ή αιμορραγικά συμβάματα. Να σημειωθεί ότι η χορήγηση των ΝΑΣΑ για πρόληψη θρόμβωσης στις ορθοπεδικές επεμβάσεις αρχίζει 12-24 ώρες μετεγχειρητικά σε δοσολογία 10mg. Η επανέναρξη θα γίνει 0-2 ώρες πριν τη επόμενη δόση της ΧΜΒ ηπαρίνη ή κατά το χρόνο διακοπής της ενδοφλέβιας χορηγούμενης ηπαρίνης.

Για περιπτώσεις ασθενών που αδυνατούν να σιτισθούν (μετεγχειρητικός ειλεός) συνιστάται θεραπεία ζεύξης με ηπαρίνη μέχρι την αλλαγή στα ΝΑΣΑ 48 -72 ώρες μετεγχειρητικά.

Σε ασθενείς με stent η επανέναρξη του δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού (συνήθως της κλοπιδογρέλης) πρέπει να γίνει με φόρτιση το συντομότερο δυνατό (<24 ώρες) και ανεξάρτητα από τη στρατηγική ζεύξης. Η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη δεν θα πρέπει να προτιμώνται στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο, δεδομένης της υψηλής πιθανότητας για αιμορραγικές επιπλοκές. Εάν η από του στόματος χορήγηση κλοπιδογρέλης δεν είναι εφικτή, θα πρέπει να σκεφτούμε μετεγχειρητική ζεύξη με ενδοφλέβιο παράγοντα. Το βασικό μειονέκτημα της ζεύξης με αναστολείς των υποδοχέων GP IIb/IIIa ή κανγρελόρης είναι η απαίτηση αρκετών ημερών νοσηλείας. Μελέτες με επαρκείς πληροφορίες για το κατά πόσον ο κίνδυνος των θρομβωτικών συμβάντων στην περίοδο του χειρουργείου συνδέεται κυρίως με τη διακοπή των ανταγωνιστών P2Y12 υποδοχέων ή της ασπιρίνης ή και των δυο μαζί δεν υπάρχουν.

ΝΕΑ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

Πληροφορίες για την περιεγχειρητική διαχείριση των νέων αντιαιμοπεταλιακών δεν υπάρχουν. Στη μελέτη TRITON TIMI 38 (σύγκριση πρασουγρέλης και κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) εμφύτευση βηματοδότη και αυτόματου απινιδωτή έγινε σε 40 και 28 ασθενείς αντίστοιχα. Μόνο ένας άρρωστος αιμορράγησε ήπια και ανήκε στην ομάδα της κλοπιδογρέλης. Στη μελέτη PLATO σε εμφύτευση βηματοδότη υποβλήθηκαν 84 από την ομάδα της τικαγρελόρης και 79 από την ομάδα της κλοπιδογρέλης. Δεν έχουμε πληροφορίες για πιθανόν αιμορραγίες ή ισχαιμικά επεισόδια για αυτές τις επεμβάσεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά αποτελεί περίπλοκο πρόβλημα καθώς υπάρχει έλλειψη υψηλής ποιότητας δεδομένων. Η επίτευξη της λεπτής ισορροπίας μεταξύ **αποτελεσματικότητας** και ασφάλειας δηλαδή μεταξύ θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου παραμένει μία πρόκληση για τους γιατρούς που καλούνται να διαχειρισθούν ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή υποψήφιους για χειρουργική επέμβαση. Η κατανόηση της ανάγκης διακοπής ενός αντιθρομβωτικού φαρμάκου και η προσαρμογή των θεραπευτικών στρατηγικών στον τύπο της επέμβασης αποτελούν το κλειδί στην εξισορρόπηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των αντιθρομβωτικών φαρμάκων στο συγκεκριμένο σενάριο. Οι καρδιολόγοι, οι χειρουργοί και οι αναισθησιολόγοι και κάθε γιατρός που συνταγογραφεί αντιπηκτικά που ανησυχούν για την περιεπεμβατική και μετεπεμβατική αιμορραγία, πρέπει να γίνουν γνώστες των πιθανών καταστροφικών κινδύνων από την πρώιμη διακοπή ή συνέχιση της αντιθρομβωτικής θεραπείας. Η ομάδα αυτή μετά από συνεκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς και της συγκεκριμένης επεμβατικής πράξης θα αποφασίσει πότε θα γίνει η διακοπή του φαρμάκου, πότε η έναρξη του και αν είναι αναγκαία η θεραπεία ζεύξης κατά το χρονικό διάστημα της διακοπής. Στο τέλος θα ενημερώσει τον ασθενή και θα ζητήσει την έγγραφη συγκατάθεσή του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:2 Suppl:e326Se350S. [Erratum, Chest 2012;141:1129.]

2. Καλαντζή Κ, Παπαθανασίου Α, Μπαμπάλη Θ, και συν. Επανανοσηλεία Μετά Από Αγγειοπλαστική των Στεφανιαίων Αρτηριών. *Ελλ Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2013, 54: 70-75
3. Goudevenos JA, Tselepis A. Dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents implantation: which regimens and for how long? *Angiology* 2015 in press
4. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *N Engl J Med* 2013; 368:2113-24.
5. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and non cardiac surgery. *Circulation* 2013;128:2785-98
6. Gandhi NK, Abdel-Karim AR, Banerjee S, Brilakis ES. Frequency and risk of noncardiac surgery after drug-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:972-976
7. Alshawabkeh LI, Banerjee S, Brilakis ES. Systematic review of the frequency and outcomes of non-cardiac surgery after drug-eluting stent implantation. *Hellenic J Cardiol* 2011;52:141–8
8. Korantzopoulos P, Letsas KP, Liu T, Fragakis N, Efremidis M, Goudevenos JA. Anticoagulation and antiplatelet therapy in implantation of electrophysiological devices. *Europace* 2011;13:1669–1680
9. Zaca V, Marcucci R, Parodi G, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing electrophysiology device surgery. **Europace 2015**
10. Σπυρόπουλος Α. Αντιμετώπιση ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά και χρήζουν προγραμματισμένης επεμβατικής αντιμετώπισης. *Heart Vessels & Brain. thrombosis & antithrombosis.* 2013; τεύχος 6: 18-29
11. Νικολάου Μαρία, Σωτηρίου Σ, Ρεντούκας Η. Αντιπηκτική αγωγή και θεραπεία ζεύξης. *Heart Vessels & Brain. thrombosis & antithrombosis.* 2012; τεύχος 2:66-71
12. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64. In Press
13. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal* 2014;35: 2383–2431
14. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310:1462-1472
15. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, et al. The incremental risk of noncardiac surgery on adverse cardiac events following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2730–9
16. Lo N, Kotsia A, Christopoulos G, et al. Perioperative complications after noncardiac surgery in patients with insertion of second-generation drug eluting stents. *Am J Cardiol* 2014;114: 230–5
17. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;368:2084-93
18. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:302-311
19. Arya MR, Ukaigwe A, Pandit A, et al. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin or Dabigatran in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;114:577-582
20. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:982-988
21. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J. Use of Dabigatran for Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Catheter Ablation for AF *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:460-466
22. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1134–40
23. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation.* 2012;126:1630-1639
24. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S et al. Use and Outcomes Associated with Bridging During Anticoagulation Interruptions in Patients with Atrial Fibrillation: Findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) *Circulation* 2015;131:488-494
25. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY randomized trial. *Circulation.* 2012;126:343–348.
26. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of Temporary Interruption of Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results from ROCKET AF. *Circulation* 2014;129: 1850-9.
27. Garcia DA, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban and warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014;124(25):3692-8.
28. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012;120(15): 2954-62.
29. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888–1896
30. Douketis DJ. Perioperative anticoagulation —are we at ‘a bridge too far’? *Nat. Rev. Cardiol.* advance online publication 3 February 2015;