

ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΕΣ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΝΑ ΥΠΟΒΛΗΘΟΥΝ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ STENT 2

ΑΡΘΡΟ

Η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαίες ενδοπροθέσεις (stents) παραμένει ελάχιστα καθορισμένη. Αξιοσημείωτο είναι ότι το χειρουργείο αποτελεί την πιο κοινή αιτία πρόωρης διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα και μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ωστόσο, η διατήρηση της αντιθρομβωτικής αγωγής κατά την περιεγχειρητική περίοδο για την ελαχιστοποίηση εμφάνισης ισχαιμικών επιπλοκών μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν ορισμένες συστάσεις σχετικά με την περιεγχειρητική αντιμετώπιση της αντιθρομβωτικής αγωγής αλλά στηρίζονται κυρίως στον θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενή και δεν εξετάζουν τον αιμορραγικό κίνδυνο της εκάστοτε χειρουργικής επέμβασης που αποτελεί και το κλειδί μεταξύ ισχαιμίας και αιμορραγίας. Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στην ανάγκη να δημιουργηθεί μια διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ καρδιολόγων, αναισθησιολόγων, αιματολόγων και χειρουργών για την επίτευξη σωστής περιεγχειρητικής διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής. Το παρόν άρθρο αποτελεί ενημέρωση για πρακτικές συστάσεις σχετικά με την διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων (χειρουργείο μετά από stenting 2) σε διαφορετικούς τύπους χειρουργείων συνυπολογίζοντας τόσο τον θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενή όσο και τον αιμορραγικό κίνδυνο της εκάστοτε επέμβασης. Οι καρδιολόγοι καθορίζουν τον θρομβωτικό κίνδυνο χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση "συνδυασμένου θρομβωτικού κινδύνου", ενώ οι χειρουργοί κατηγοριοποιούν τα χειρουργεία τους με βάση τον εγγενή αιμορραγικό κίνδυνο. Τέλος, στο παρόν άρθρο επιτεύθηκε μια διεπιστημονική συμφωνία σχετικά με την σωστή περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής για κάθε χειρουργική επέμβαση. (J Am Coll Cardiol Intv 2018;11:417-34) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation.

Κάθε χρόνο σχεδόν 1 εκατομμύριο ασθενείς υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ευρώπη (1,2). Από αυτούς το 15% υποβάλλεται σε κάποιου είδους διαγνωστική παρέμβαση και το 25 % σε χειρουργική επέμβαση από τον 1 μέχρι και τον 5 χρόνο μετά από την αγγειοπλαστική (3,4). Επιπλέον, υπολογίζεται ότι ~10 % των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή θα προχωρήσει σε κάπου είδους χειρουργική επέμβαση κάθε χρόνο (5). Η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής αναδεικνύει σημαντικές προκλήσεις και θέματα ασφαλείας. Από την μία μεριά, η διακοπή της αντιθρομβωτικής θεραπείας μπορεί να μειώνει τις αιμορραγικές επιπλοκές αλλά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων της απειλητικής για την ζωή θρόμβωσης των stents, εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (6-9). Από την άλλη μεριά, η διατήρηση της αντιθρομβωτικής αγωγής αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο και την ανάγκη μεταγγίσεων, δύο καθοριστικοί παράγοντες κακής πρόγνωσης (3-9).

Ο καθορισμός της ισορροπίας μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου απαιτεί όχι μόνο την κατανόηση του θρομβωτικού κινδύνου εκάστου ασθενή ,που τυπικά προσδιορίζεται από τον καρδιολόγο ,αλλά και τον καθορισμό του αιμορραγικού κινδύνου εκάστης επέμβασης ,που καθορίζεται από τον χειρουργό. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ,η διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής θα πρέπει να καθορίζεται από την συνεργασία καρδιολόγου –χειρουργού (10-12).Παρ’όλα αυτά , οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν δημιουργηθεί από καρδιολόγους οι οποίοι μπορεί να είναι λιγότερο ενημερωμένοι για τον εγγενή αιμορραγικό κίνδυνο κάθε επέμβασης ,γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου (10-12).

Σε αυτό το πλαίσιο ,η Ιταλική Κοινότητα Επεμβατικής Καρδιολογίας πρόσφατα προήγαγε την δημιουργία μιας ομάδας εργασίας λαμβάνοντας υπόψιν γνώμες από ειδικούς μιας διεπιστημονικής συνεργασίας μεταξύ καρδιολόγων, αναισθησιολόγων, αιματολόγων και χειρουργών παρέχοντας οδηγίες-συστάσεις για την διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με ενδοστεφανιαίες προθέσεις που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργικές ή ενδοσκοπικές επεμβάσεις (13).Ειδικότερα ,αυτό οδήγησε στην δημιουργία ενός εγγράφου συναίνεσης ,που ονομάζεται Επέμβαση Μετά από Αγγειοπλαστική (EMA)-Surgery After Stenting (SAS),παρέχοντας πρακτικές συστάσεις για την τυποποίηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε διάφορους τύπους χειρουργικών επεμβάσεων που βασίζονται στον προβλεπόμενο ατομικό κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών ενάντια στον αναμενόμενο κίνδυνο χειρουργικών αιμορραγικών επιπλοκών.Ένα εθνικό μητρώο εξέτασε την εφαρμογή αυτών των οδηγιών στην κλινική πράξη και υποστήριξε την σχετική αξία ενός κινδύνου προσέγγισης για την στρωματοποίηση τόσο του ισχαιμικού όσο και του αιμορραγικού κινδύνου για ασθενείς με στεφανιαία stents που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιακό ή μη καρδιακό χειρουργείο (14). Δεδομένου των πρόσφατων εξελίξεων στον τομέα των συσκευών ,της αντιθρομβωτικής αγωγής και των χειρουργικών τεχνικών επεκτείνουμε το προηγούμενο έγγραφο (EMA)και παραχωρούμε μια ενημερωμένη έκθεση που καλείται EMA 2 (SAS 2).

EMA2 (SAS2):ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.

EMA 2 απορρέει από μία διεπιστημονική συνεργασία και παρέχει πρακτικές συστάσεις σχετικά με την διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με στεφανιαίες ενδοπροθέσεις και πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιακό ή μη καρδιακό χειρουργείο. Αυτές οι οδηγίες /συστάσεις συνοψίζονται στο παρόν έγγραφο και μπορούν να προσπελαστούν μέσω μιας εύχρηστης εφαρμογής στο διαδίκτυο,την οποία μπορείτε να την βρείτε (Stent and Surgery app;<https://itunes.apple.com/us/app/stent-surgery/id551350096?mt=8>).Η Ιταλική Κοινότητα Επεμβατικής Καρδιολογίας ήταν υπεύθυνη για την διοργάνωση της επιχειρησιακής ομάδας EMA 2 και για τον διορισμό της Επιτροπής Συγγραφής η οποία αποτελούνταν από καρδιολόγους, χειρουργούς και αιματολόγους (βλ.online appendix για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την οργάνωση της EMA2.)

EΙΚΟΝΑ 1 Παθογένεση της θρόμβωσης του stent, Εμφράγματος του Μυοκαρδίου και Θανάτου στους στεφανιαίους ασθενείς με stent που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση

Απόσυρση της προστασίας

- Αυξημένη φλεγμονώδης και προθρομβωτική κατάσταση
- Αυξημένη ενεργοποίηση και συσώρευσης αιμοπεταλίων
- Αυξημένη πηκτική δραστηριότητα

Χειρουργική επέμβαση με αυξημένη προθρομβωτική και φλεγμονώδη κατάσταση

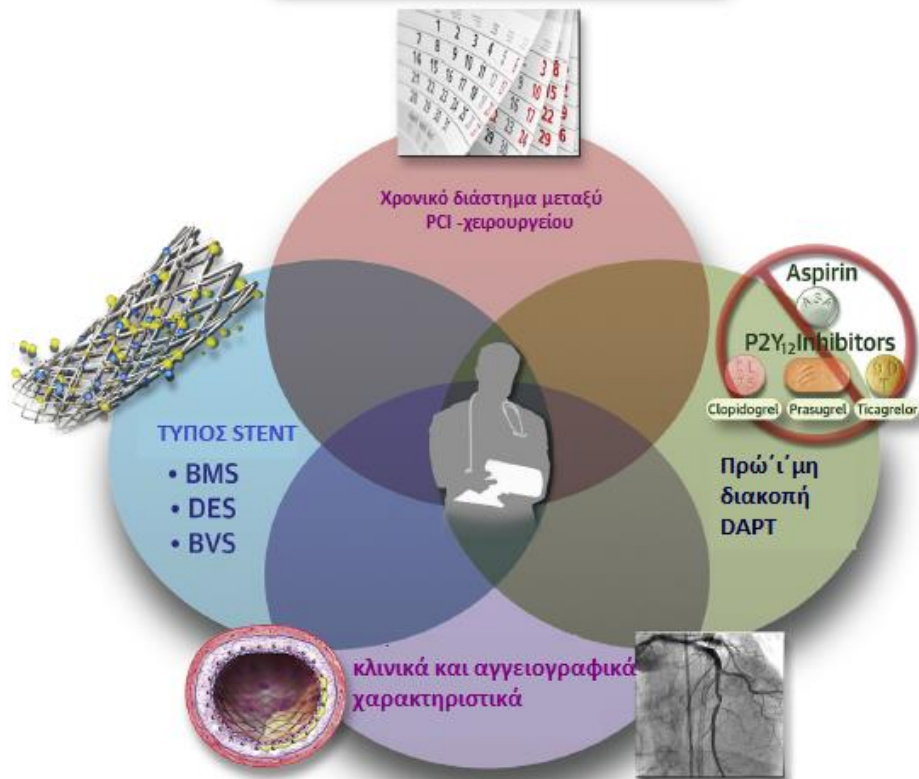
- Αυξημένες κυτοκίνες, απελευθέρωση νευροενδοκρινών φλεγμονωδών διαμεσολαβητών
- Αυξημένη συγκόλληση αιμοπεταλίων και επίμονα αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων
- Αυξημένη απελευθέρωση προπηκτικών παραγόντων
- Μειωμένη ή επηρεασμένη ινοδύλωση

Προθρομβωτική κατάσταση με ατελή ενδοθηλιοποίηση των ενδοστεφανιαίων προθέσεων

Πολλοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην παθογένεση της θρόμβωσης του stent, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του θανάτου σε ασθενείς με στεφανιαία stents που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της απόσυρσης της ισχαιμικής προστασίας που προκύπτει από τη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, την ενισχυμένη προθρομβωτική και προφλεγμονώδη κατάσταση που σχετίζεται με ορισμένες χειρουργικές επεμβάσεις και την ανεπαρκή ενδοθηλιοποίηση του stent που είναι διαφορετική για κάθε τύπο του.

Οι καρδιολόγοι καθόρισαν τον ισχαιμικό κίνδυνο στηριζόμενοι σε μία σειρά από κλινικά και χειρουργικά χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα, ο ορισμός του ισχαιμικού κινδύνου (χαμηλός, ενδιάμεσος ή υψηλός) διαχωρίστηκε λαμβάνοντας υπόψη αγγειογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά οδηγώντας στην διατύπωση συστάσεων για κάθε χειρουργική ειδικότητα ξεχωριστά. Οι χειρουργοί κατηγοριοποίησαν τις επεμβάσεις με βάση τον εγγενή αιμορραγικό κίνδυνο (χαμηλό, ενδιάμεσο και υψηλό) κάθε μιας. Συγκεκριμένα ο κίνδυνος της αιμορραγίας δεν βασίστηκε στην ποσότητα αίματος που μπορεί να χαθεί κατά την επέμβαση, αλλά κυρίως στην δυσκολία να επιτευχθεί τοπική αιμόσταση. Στο EMA2 (SAS2) ο κίνδυνος αιμορραγίας καθορίστηκε για ~250 επεμβάσεις. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι παρούσες συστάσεις επικεντρώνονται κυρίως στην περιεπεμβατική αιμορραγία που σχετίζεται κυρίως με το είδος του χειρουργείου παρά με τον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενή. Τέλος, συμφωνία συναίνεσης δεν υπήρξε μόνο μεταξύ καρδιολόγων και χειρουργών αλλά επίσης αναισθησιολόγοι και αιματολόγοι συναίνεσαν για τον καθορισμό της αντιθρομβωτικής αγωγής περιεγχειρητικά για κάθε επέμβαση λαμβάνοντας υπόψη τον θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι η διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής δεν καθορίστηκε με βάση ένα θρομβωτικό και αιμορραγικό προφίλ αλλά δόθηκε ξεχωριστή οδηγία για κάθε είδους χειρουργείο. Επιπρόσθετα, παρέχει πληροφορίες για τους ασθενείς που λαμβάνουν OAC λόγω κολπικής μαρμαρυγής.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ



Rossini, R. et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2018;11(5):417-34.

Ο "συνδυασμένος ισχαιμικός κίνδυνος" βοηθά στον καθορισμό του θρομβωτικού κινδύνου για κάθε ασθενή εξατομικευμένα βασιζόμενος σε πολλαπλές συνιστώσες, συμπεριλαμβανομένου του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί μεταξύ της PCI και της επέμβασης, της πρώιμης διακοπής της DAPT, κλινικών (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά την αγγειοπλαστική, πολλαπλά προηγούμενα εμφράγματα του μυοκαρδίου, ιστορικό θρόμβωσης του stent, κλάσμα εξώθησης αρ. κοιλίας EF<35%, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σακχαρώδης διαβήτης) και αγγειογραφικών χαρακτηριστικών (αγγειογραφικός κίνδυνος; μακρυές ή πολλαπλές ενδοστεφανιαίες προθέσεις (stents), stents με αλληλοεπικάλυψη, μικρής διαμέτρου stent (2,5mm), βλάβες διχασμού, εκτεταμένη στεφανιαία νόσος, ατελής επαναμάτωση του ασθενή) και τέλος ο τύπος του stent. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, ο θρομβωτικός κίνδυνος και η διάρκεια χορήγησης DAPT σε προθέσεις με βιοαπορροφήσιμα πολυμερή είναι παρόμοια με τα δεύτερης γενιάς DES. Γι αυτό τον λόγο στο παρόν άρθρο οι συστάσεις που ισχύουν για τα DES ισχύουν και για τις βιοαπορροφήσιμες προθέσεις.

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ STENT ΚΑΙ ΕΠΗΡΕΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Η χρήση των επικαλυμένων με φάρμακο ενδοστεφανιαίων προθέσεων αποτελεί πρότυπο περίθαλψης για την διαδερμική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου (12,15,16). Μετά την τοποθέτηση stent είναι απαραίτητη η λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για την πρόληψη της θρόμβωσης του καθόσο η ενδοθηλιακή επούλωση και η ενδοθηλιοποίηση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης είναι σε εξέλιξη. Οι χειρουργικές επεμβάσεις αποτελούν την πιο συχνή αιτία πρόωρης διακοπής της DAPT και σχετίζονται με προφλεγμονώδες και προθρομβωτικό περιβάλλον που μπορεί να ενισχύσει τον κίνδυνο θρόμβωσης του stent (17,18) (Εικόνα 1).

Η ελάχιστη απαιτούμενη διάρκεια της διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής μετά από εμφύτευση DES αποτελεί ένα θεμελιώδες ζήτημα που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με στεφανιαία stents που υποβάλλονται σε χειρουργείο. Τα νέας γενιάς DES σχεδιάστηκαν για να υπερνικήσουν τους περιορισμούς των πρώτης γενιάς DES και φαίνεται να σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο θρόμβωσης (βλ. [Online appendix](#)) (12,15,16)

Σε ένα πολυκεντρικό PCI registry, η αλληλεπίδραση μεταξύ του τύπου του stent και του χρόνου από την αγγειοπλαστική έως την χειρουργική επέμβαση σχετιζόταν ανεξάρτητα με τον περιεγχειρητικό καρδιακό θάνατο ή ΕΜ (19). Σε αυτή την μελέτη, τα νέας γενιάς DES έδειξαν παρόμοια ασφάλεια με τα BMS σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή μεταξύ PCI και χειρουργείου και υπήρχε τάση καλύτερης ασφάλειας όταν η χειρουργική επέμβαση διεξαγόταν μεταξύ 0 και 6 μήνες μετά την PCI. Μια περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι το πλεονέκτημα των DES κερδίζεται κυρίως μεταξύ 2 και 6 μήνα μετά την αγγειοπλαστική, ενώ ο πρώτος μήνας είναι υψηλού κινδύνου για όλους τους τύπους stent (19). Επειδή ο θρομβωτικός κίνδυνος καθώς και η διάρκεια της DAPT είναι στα βιοαπορροφήσιμα με πολυμερή stent παρόμοια με των δεύτερης γενιάς DES (10), στο παρόν έγγραφο οι συστάσεις για τα βιοαπορροφήσιμα με πολυμερή stent είναι παρόμοιες με των 2 γενιές DES.

Τα βιοαπορροφήσιμα scaffolds (BVS) αποτελούν το μέλλον της αγγειακής αποκατάστασης. Τα περισσότερα δεδομένα τα διαθέτουμε από την Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Abbott Vascular, Santa Clara, California). Τα τελευταία δεδομένα προτείνουν έναν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης αυτού του τύπου stent σε σχέση με τα 2 γενιάς DES, χωρίς κανένα κλινικό πλεονέκτημα έως και 3 χρόνια (20). Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω σε ασθενείς με BVS, η διάρκεια της DAPT προτείνεται για τουλάχιστον 12 μήνες ή και περισσότερο (10,21). Γι αυτό και οι ασθενείς με BVS πρέπει να θεωρούνται ως υψηλού θρομβωτικού κινδύνου σε περίπτωση διακοπής της DAPT πριν τους 12 μήνες. Ωστόσο παράταση της DAPT πέραν του έτους προτείνεται, ιδίως σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σύμπλοκες αγγειοπλαστικές (10,21).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Στους ασθενείς με στεφανιαίες ενδοπροθέσεις που πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιακό χειρουργείο (ΜΚΧ), η επίπτωση των μειζόνων καρδιακών επεισοδίων (MACE) κυμαίνεται από 3% με 11% και εξαρτάται από τον ορισμό των MACE, τα διαφορετικά είδη χειρουργείων καθώς και από τον χρόνο της αγγειοπλαστικής (22). Αρκετοί ανεξάρτητοι παράγοντες μπορεί να συμβάλουν στον αυξημένο κίνδυνο των MACE. Συγκεκριμένα, τα περιεγχειρητικά αποτελέσματα μετά από ΜΚΧ αντιπροσωπεύουν μια εξαιρετικά πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ χρόνου, χειρουργείου και καρδιακού κινδύνου και της ανάγκης για DAPT. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι δύο τροποποιήσιμοι παράγοντες του ισχαιμικού κινδύνου αφορούν το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την αγγειοπλαστική μέχρι την κάθε επέμβαση και την πρόωρη διακοπή της DAPT, με την τελευταία να έχει άμεση σχέση με τον τύπο της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης καθώς και τόσο με κλινικά όσο και με αγγειογραφικά χαρακτηριστικά. Σε αυτό το υπόβαθρο, το παρόν έγγραφο εισάγει την έννοια του συνδυασμένου ισχαιμικού κινδύνου ([Κεντρική Εικονογράφιση](#)), η οποία ορίζεται από τους ακόλουθους παράγοντες :

ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΜΕΤΑΞΥ PCI ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟΥ.Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργείο μετά από μία PCI βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για Εμφραγμα του Μυοκαρδίου και καρδιακό θάνατο σε σχέση με του ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο (23).Ο κίνδυνος για μείζονα συμβάματα (MACE) εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που έχει μεσολαβήσει μεταξύ αγγειοπλαστικής και μη καρδιακού χειρουργείου με εξαιρετικά μεγαλύτερη επίπτωση για το πρώτο έτος από την αγγειοπλαστική ,χωρίς να υπάρχει διαφορά μετα από αυτό το χρονικό διάστημα με την επίπτωση να είναι παρόμοια με των ασθενών χωρίς αγγειοπλαστική (24).Αν και συχνά ο χρόνος του χειρουργείου συμπίπτει με την πρόωρη διακοπή της DAPT,παρόλα αυτά υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις όπου το χειρουργείο ξεκινά υπό DAPT.Επιπλέον,αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο περιεγχειρητικός κίνδυνος για MACE εξαρτάται από το χρονικό διάστημα από την PCI .Αξιοσημείωτο είναι ότι σε αρκετές από αυτές τις μελέτες η επίδραση της περιεπεμβατικής διαχείρισης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είτε δεν αποδείχθηκε (22,25-27),μικρό χρονικό διάστημα για MACE (28),είτε δεν καταγράφηκε (23,29).Εκτός απο τον κίνδυνο για θρόμβωση του stent ,ιδίως εάν η DAPT έχει διακοπεί,το χείρουργείο σχετίζεται με προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικούς παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ισχαιμικών επιπλοκών τόσο στο επίπεδο του stent όσο και στο υπόλοιπο αγγειακό δίκτυο(17).Παρόλα αυτά το επιθυμητό χρονικό διάστημα για την διενέργεια ενός μη καρδιακού χειρουργείου από την αγγειοπλαστική παραμένει ζήτημα συζήτησης.Δεν υπάρχουν στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες για να κατευθύνουν τους κλινικούς ιατρούς παρα μόνο αποδείξεις από καταγραφές.Παρόμοια με άλλες μελέτες (29,30),μια Δανέζικη καταγραφή (Danish registry) δείχνει ότι μετά τον πρώτο μήνα από την αγγειοπλαστική , οι ασθενείς με DES καθώς και αυτοί χωρίς στεφανιαία νόσο έχουν τον ίδιο περιεπεμβατικό κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακό θάνατο(23).Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι εάν η επέμβαση δεν μπορεί να αναβληθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα θα ήταν προτιμότερο και πιο ασφαλές να γίνει μεταξύ του 1 και 3 μήνα μετά την PCI σε επιλεγμένους ασθενείς χωρίς υψηλού ρίσκου κλινικά ή αγγειογραφικά χαρακτηριστικά (23).

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες την Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνουν τα προγραμματισμένα χειρουργεία που απαιτούν διακοπή του P2Y12 αναστολέα να πραγματοποιούνται μετά τον 1 μήνα από την αγγειοπλαστική ασχέτως τύπου stent ,με την προϋπόθεση της χορήγησης ασπιρίνης καθόλη την διάρκεια της περιεπεμβατικής περιόδου (10).Σε ασθενείς με πρόσφατο εμφραγμα του μυοκαρδίου ή με αλλα υψηλού ισχαιμικού κινδύνου χαρακτηριστικά που πρέπει να λαμβάνουν DAPT,η μη επείγουσα επέμβαση καλό θα ήταν να προγραμματίζεται μετά το πρώτο 6 μηνο από την αγγειοπλαστική(10).Το 2016 οι κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Cardiology/American Heart Association πρότειναν την διενέργεια προγραμματισμένης επέμβασης/χειρουργείου μετα το 3 μηνο από την αγγειοπλαστική με DES.Το χειρουργείο μπορεί να διενεργηθεί από τον 3-6 μήνα μετά την αγγειοπλαστική χωρίς διακοπή της DAPT εάν ο κίνδυνος από την αναβολή του χειρουργείου είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο θρόμβωσης του stent,αλλα προτείνεται και πάλι ότι προτιμότερο χρονικό διάστημα είναι μετά το 6 μηνο (12).Επίσης προτείνουν την καθυστέρηση και διενέργεια του μη επείγοντως μη καρδιακού χειρουργείου για μετά τον 1 μήνα από την αγγειοπλαστική με BMS (12).

ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΚΟΠΗ DAPT:Μία περίδος υπο διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή απαιτείται για να προληφθούν επιπλοκές που σχετίζονται με την θρόμβωση του stent καθώς η αγγειακή επούλωση και ενδοθηλιοποίηση βρίσκονται σε εξέλιξη ,μια διεργασία που μπορεί να διαρκέσει αρκετούς μήνες(31).Πρώιμη διακοπή της DAPT κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για ισχαιμικά επεισόδια (25,32,33).Βασιζόμενες σε

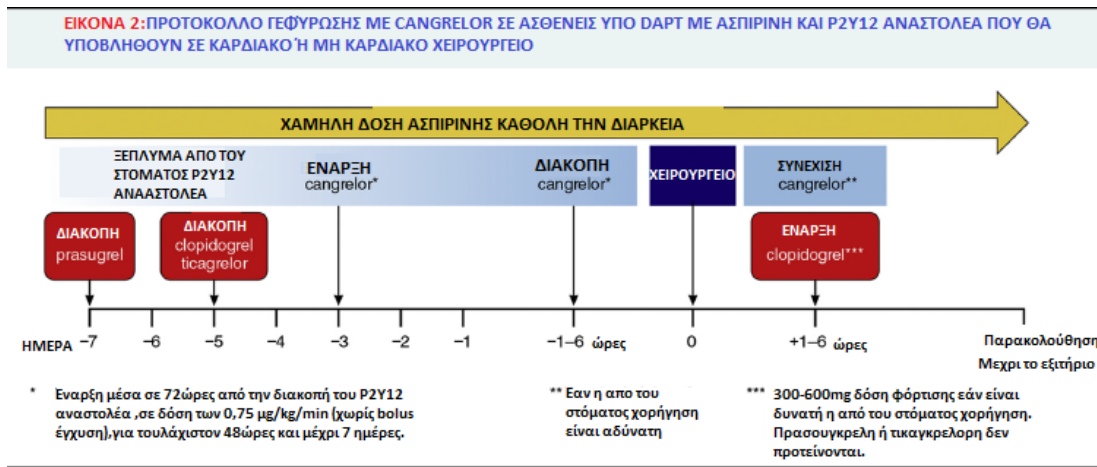
αρκετές μελέτες, τόσο η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία όσο και το American College of Cardiology/American Heart Association εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες όπου μειώνουν την διάρκεια χορήγησης της DAPT στους 6 μήνες μετά την τοποθέτηση DES σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο(10,12,16).Όμως σύμφωνα με τον τύπο του stent που χρησιμοποιήθηκε ή την πολυπλοκότητα της αγγειοπλαστικής (π.χ αριθμός βλαβών ή αγγείων που αντιμετωπίστηκαν,αριθμός stents και συνολικό μήκος,ο τύπος της βλάβης)και πάντα μετά από προσεκτική συνεκτίμηση του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου μπορεί και σε αυτή την περίπτωση να προταθεί η πρωιμη διακοπή της DAPT(10,12,34).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ:Ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για μελλοντικό καρδιακό σύμβαμα αποτελεί το ιστορικό προηγούμενου ισχαιμικού επεισοδίου μέσα στο έτος(35).Σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών από τα Veterans Administration νοσοκομεία της Αμερικής,ο περιεπεμβατικός ισχαιμικός κίνδυνος ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα(36).Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες για μείζονα ισχαιμικά συμβάματα αποτελούν η ηλικία ,η παρουσία συγκεκριμένων κλινικών παραγόντων (π.χ σακχαρώδης διαβήτης και νεφρική ανεπάρκεια), η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή το επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως(37).

Παρόλο που η επίπτωση ενός ισχαιμικού επεισοδίου μειώνεται μετά τους 6 μήνες από την αγγειοπλαστική (23,36) ,αγγειογραφικά χαρακτηριστικά μπορεί να επηρεάσουν τα μακροχρόνια συμβάντα και να διαφοροποιήσουν τους ασθενείς που θα οφηληθούν από μια παράταση στην λήψη της DAPT (>6 σε 12 μήνες).Στα 5 χρόνια που ακολούθησαν από την SYNTAX μελέτη (Συσχέτιση μεταξύ PCI με Taxus και καρδιακό χειρουργείο), οι αλληλοεπικαλυμμένες ενδοστεφανιαίες προθέσεις σχετίστηκαν με μεγαλύτερο αριθμό μείζονων καρδιακών συμβαμάτων (MACE) (38).Αυτό μπορεί να εξηγήσει παρατηρήσεις από μία πρόσφατη μελέτη όπου ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με νέας γενιάς DES είχαν αυξανόμενο όφελος από την παράταση της DAPT ως συνάρτηση της αγγειογραφικής πολυπλοκότητας και των επεμβατικών χαρακτηριστικών(34).

ΤΥΠΟΣ ΕΝΔΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΡΟΘΕΣΗΣ (STENT):Η παθοφυσιολογία της θρόμβωσης του stent είναι πολυπαραγοντική και ο τύπος του stent διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο(31).Παλαιότερες μελέτες απέδειξαν ότι τα μη καρδιακά χειρουργεία που διενεργούνταν σχετικά νωρίς μετά από αγγειοπλαστική μόνο με μπαλόνι δεν σχετιζόντουσαν με αυξημένο αριθμό καρδιακών συμβαμάτων (40).Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με το χρονικό διάστημα διενέργειας ενός μη καρδιακού χειρουργείου και του τύπου του stent στην εμφάνιση MACE.Μία μελέτη από το Οντάριο πρότεινε σαν καλύτερο χρόνο για την διενέργεια χειρουργείου να είναι μεταξύ 46 και 180 ημέρες μετά από BMS και >180 ημέρες μετά από DES (41).Αντίθετα στις αναδρομικές μελέτες των βετεράνων μελετήθηκε η αύξηση του ποσοστού των MACE σε μη επείγουσες χειρουργικές εισαγωγές ,πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (<6 μήνες) και σε αναθεωρημένο Δείκτη Καρδιακού Κινδύνου >2,αλλά δεν παρατηρήθηκε αύξηση ανάλογα με τον τύπο του stent όταν το χειρουργείο πραγματοποιούνταν 6 μήνες μετά από την αγγειοπλαστική (42).Αξιοσημείωτο είναι ότι ο κίνδυνος ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν υψηλότερος μέσα στους πρώτους 3 μήνες από την αγγειοπλαστική και μάλιστα ήταν χειρότερος για τα BMS σε σύγκριση με τα DES.Άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν επίσης πλεονέκτημα των DES έναντι των BMS και για μετά από 6 μήνες (24,36).Αν και σφάλμα επιλογής δεν μπορεί να αποκλειστεί ,παρόλα αυτά οι μελέτες δείχνουν τα BMS δεν είναι πιο ασφαλή από τα νεότερης γενιάς DES.Επιπρόσθετα ,η θρόμβωση του stent παρατηρήθηκε σπάνια και τα περισσότερα περιεπεμβατικά εμφράγματα που

παρατηρήθηκαν οφείλονταν είτε σε επέκταση της νόσου ή σε άλλες βλάβες που δεν είχαν επαναγγειωθεί κατά την PCI(24).

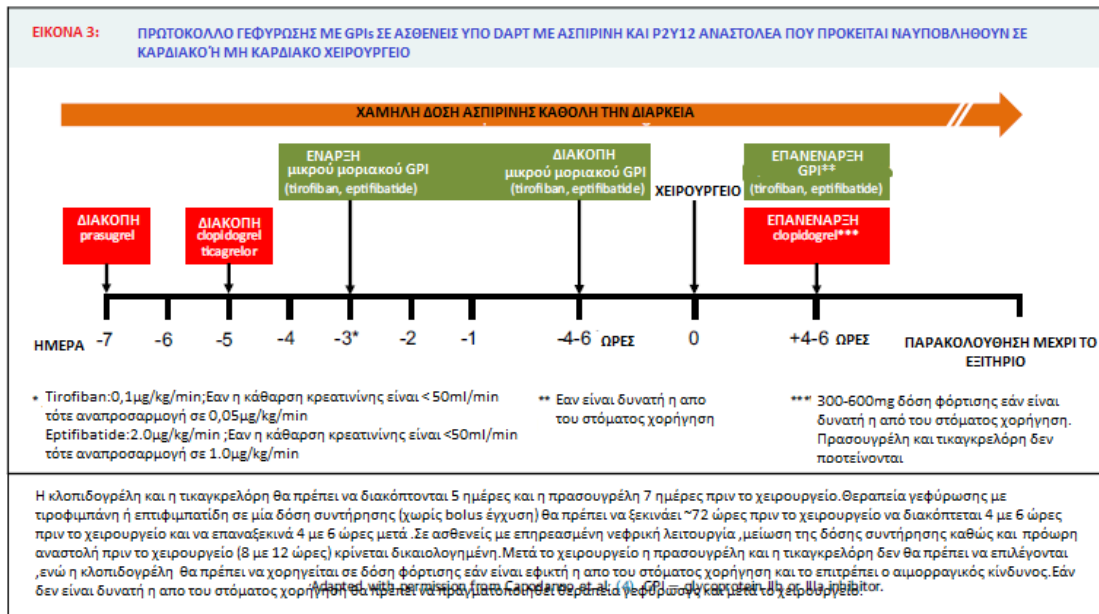


Η κλοπιδογρέλη και η τικαγκρελόρη πρέπει να διακόπτονται για 5 ημέρες και η πρασοουγρέλη για 7 ημέρες .Έναρξη cangrelor σε δόση γεφύρωσης 3 με 4 ημέρες μετά την διακοπή της πρασοουγρέλης και 2 με 3 ημέρες μετά την διακοπή της κλοπιδογρέλης και τικαγκρελόρης και διακοπή του 1-6 ώρες μετά το χειρουργείο .η επανέναρξη πρασοουγρέλης και τικαγκρελόρης πρέπει να αποθαρρύνεται και η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να χορηγείται με δόση φόρτισης όσο είναι δυνατή η από του στόματος χορήγηση και όσο είναι αποδεκτός ο αιμορραγικός κίνδυνος.Εάν η χρήση P2Y12 αναστολέα από του στόματος δεν είναι δυνατή ,πρέπει να πραγματοποιηθεί θεραπεία γεφύρωσης μετά το χειρουργείο.

ΠΙΝΑΚΑ 2 Κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά υψηλού ισχαιμικού κινδύνου σε ασθενείς με αγγειοπλαστική

Κλινικά χαρακτηριστικά	Αγγειοπλαστική λόγω ΟΣΣ Πολλαπλά προηγούμενα ΕΜ Ιστορικό θρόμβωσης του stent υπό πλήρη ΑΜΑ Κλάσμα εξωθήσεως <35% Χρόνια νεφρική νόσος Σακχαρώδης διαβήτης
Αγγειογραφικά χαρακτηριστικά	Μακριά ή πολλαπλά stents (έκπτυξη τουλάχιστον 3 stents ή σε 3 βλάβες ή συνολικό μήκος stent>60mm) Stents με αλληλοεπικάλυψη Μικρής διαμέτρου stent (<2,5mm) Βλάβες διχασμού (με έκπτυξη 2 stents) Εκτεταμένη στεφανιαία νόσος Ατελής επαναμάτωση Αντιμετώπιση χρονίων ολικών αποφράξεων

ΟΣΣ=Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο,ΕΜ=Εμφραγμα Μυοκαρδίου,
ΑΜΑ=Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή



ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία γεφύρωσης συνίσταται στην ενδοφλέβια χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα σε ασθενείς που χρειάζονται ΔΑΡΤ. Αυτή η στρατηγική συνήθως εφαρμόζεται σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (στους οποίους δεν θεωρείται ασφαλής η διακοπή της λαμβανομένης από του στόματος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής) και πρόκειται να υποβληθούν σε απαραίτητο χειρουργείο με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, το οποίο απαιτεί προσωρινή διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής κατά τη διάρκεια του (4,5,10,14). Τα δεδομένα σχετικά με την θεραπεία γεφύρωσης είναι περιορισμένα και μέχρι πρότινος δεν υπήρχαν αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες με την σχετική ένδειξη από τους φαρμακευτικούς οργανισμούς. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες την Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, προτείνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδοφλέβιος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας –θεραπεία γεφύρωσης- σε περίπτωση που απαιτείται η διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, ιδίως για τον 1 μήνα μετά την αγγειοπλαστική (10).

Οι μόνοι διαθέσιμοι ενδοφλέβιοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες που είναι διαθέσιμοι για κλινική χρήση, και άρα και για θεραπεία γεφύρωσης είναι το cagrelor (Εικόνα 2) και οι αναστολείς IIb/IIIa υποδοχέων (GPIs) (Εικόνα 3). Το cagrelor αποτελεί έναν ενδοφλέβιο P2Y12 αναστολέα (43). Λαμβάνοντας υπόψιν ότι το cagrelor δεν ακολουθεί νεφρική οδό απέκκρισης, δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή στη δόση της σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η αναστρέψιμη σύνδεση με τους P2Y12 υποδοχείς καθώς και ο σύντομος χρόνος ημίσειας ζωής (3-6 λεπτά) επιτρέπει την ανάκτηση της αιμοπεταλιακής λειτουργίας μέσα σε 60 λεπτά από την διακοπή της έγχυσης (44). Το cagrelor πρόσφατα αποδείχθηκε ότι μειώνει τα θρομβωτικά καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και αγγειοπλαστική που δεν έλαβαν κανέναν από τους στόματος αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες πριν την αγγειοπλαστική (45). Επίσης έχει δοκιμαστεί σαν παράγοντας γεφύρωσης σε ασθενείς που λάμβαναν θεινοपुरιδίνες και υποβάλλονταν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη στην μελέτη BRIDGE (Bridging Antiplatelet Therapy With Cagrelor in Patients Undergoing Cardiac Surgery) (46). Παρ' όλα αυτά δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες με θεραπεία γεφύρωσης σε μη καρδιακά χειρουργεία με οποια πληροφορία να προέρχεται από μη δημοσιευμένη εμπειρία. Σύμφωνα και με το

πρωτόκολλο της μελέτης BRIDGE το cagrelor θα μπορούσε να χορηγηθεί στο χρονικό διάστημα της επόμενης αναμενόμενης δόσης του P2Y12 αναστολέα και να διακοπεί 1 ώρα πριν την έναρξη του χειρουργείου (**Εικόνα 2**). Όμως επειδή τα επίπεδα των από του στόματος αναστολέων P2Y12 υποδοχέων παραμένουν υψηλά και μετά την διακοπή του φαρμάκου (κλοπιδογρέλη και τικαγκρελόρη θα πρέπει να διακόπτονται για 5 ημέρες πριν το χειρουργείο και για 7 ημέρες η πρασουγρέλη), είναι λογικό να ξεκινά η θεραπεία γεφύρωσης με cagrelor 3 με 4 ημέρες μετά την διακοπή της πρασουγρέλης και 2 με 3 ημέρες μετά την διακοπή της κλοπιδογρέλης και τικαγκρελόρης για να μειωθεί ο χρόνος έγχυσης της (47). Αυτός ο τρόπος χορήγησης θα έχει επιπτώσεις και στο κόστος καθώς οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται για να λαμβάνουν την ενδοφλέβια θεραπεία γεφύρωσης (μειώνοντας τον χρόνο νοσηλείας τους) καθώς και το κόστος του φαρμάκου.

Εναλλακτικά, και οι χαμηλού μοριακού βάρους GPIs (επιτιφιματίδη ή τυροφιμπάνη) θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για θεραπεία γεφύρωσης (10,12). Συγκρινόμενοι όμως με το cagrelor οι GPIs έχουν βραδύτερη αντιστάθμιση της δράσης τους και δεν στοχεύουν στην αναστολή των P2 Y12 υποδοχέων. Επιπρόσθετα, ακολουθούν την νεφρική οδό απέκκρισης και για αυτόν το λόγο χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Επίσης σε αντίθεση με το cagrelor δεν υπάρχουν μελέτες που να προτείνουν θεραπεία γεφύρωσης με GPIs, παρ'όλο που χρησιμοποιούνται σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα ή αγγειοπλαστικές. Ως εκ τούτου οι πιθανότητες για αιμορραγικές επιπλοκές είναι υψηλότερες σε παρατεταμένη (π.χ. ημέρες) λήψη των GPIs στο δοσολογικό τους σχήμα που οδηγεί σε πλήρη αναστολή των αιμοπεταλίων. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες για την θεραπεία γεφύρωσης με GPIs και οι πληροφορίες κυρίως προέρχονται από μελέτες παρατήρησης (48,49). Μετά την προαναφερθείσα διακοπή των από του στόματος αναστολέων P2Y12 υποδοχέων, η έγχυση των GPIs προτείνεται να ξεκινά 3 ημέρες πριν το χειρουργείο και να διακόπτεται τουλάχιστον 4 ώρες πριν την έναρξη του (8 ώρες σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50ml/min) (**Εικόνα 3**).

Όταν επιτευχθεί επιτυχής αιμόσταση, η από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα μπορεί να χορηγηθεί μέσα σε 24 με 48 ώρες, από το πέρας του χειρουργείου, με δόση φόρτισης. Σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, η κλοπιδογρέλη προτιμάται της πρασουγρέλης ή τικαγκρελόρης. Εάν η από του στόματος χορήγηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν είναι εφικτή, λόγω χάρη σε γαστρεντερική δυσλειτουργία (π.χ. χειρουργείο κοιλιακής χώρας), προτείνεται η επανέναρξη της ενδοφλέβιας αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (cagrelor ή GPIs) μετά το χειρουργείο, ύστερα από προσεκτική εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου; μετά την αποκατάσταση της γαστρεντερικής λειτουργίας, η από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με P2Y12 αναστολείς μπορεί να ξεκινήσει με δόση φόρτισης και να γίνει διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης. Επειδή οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές συμβαίνουν πιο συχνά αμέσως μετά το χειρουργείο, ενθαρρύνεται έντονα η στενή μετεγχειρητική κλινική και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση του ασθενούς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Ισχαϊμικός κίνδυνος σε ασθενείς με στεφανιαία stents που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργείο

Διενέργεια χειρουργείου από PCI	PCI Ασθενείς με Κλινικά*Η Αγγειογραφικά Χαρακτηριστικά Υψηλού Ισχαϊμικού κινδύνου					PCI Ασθενείς χωρίς Κλινικά*Η Αγγειογραφικά Χαρακτηριστικά Υψηλού Ισχαϊμικού Κινδύνου				
	POBA	BMS	Πρώτης γενιάς DES	Δεύτερης γενιάς DES †	BVS	POBA	BMS	Πρώτης γενιάς DES	Δεύτερης γενιάς DES †	BVS
<1 μήνα	Υψηλός	Υψηλός	Υψηλός	Υψηλός	Υψηλός	Υψηλός(<2 εβδομ) Ενδιάμεσος	Υψηλός	Υψηλός	Υψηλός	Υψηλός
1-3 μήνες	Ενδιάμεσος	Υψηλός	Υψηλός	Υψηλός	Υψηλός	Χαμηλός	Ενδιάμεσος	Υψηλός	Ενδιάμεσος	Υψηλός
4-6 μήνες	Ενδιάμεσος	Υψηλός	Υψηλός	Ενδιάμεσος/Υψηλός	Υψηλός	Χαμηλός	Χαμηλός/ενδιάμεσος	Ενδιάμεσος	Χαμηλός/ενδιάμεσος	Υψηλός
6-12 μήνες	Ενδιάμεσος	Ενδιάμεσος	Ενδιάμεσος	Ενδιάμεσος	Υψηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Ενδιάμεσος	Χαμηλός	Υψηλός
>12 μήνες	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Μη καθορισμένος	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Μη καθορισμένος

* Για περισσότερα βλ.Πίνακα 2† Οι συστάσεις για τις ενδοπροθέσεις με βιοαπορροφήσιμο πολυμερές είναι ίδιες με των 2 ης γενιάς DES.
BMS = bare-metal stent(s); BVS = bioresorbable vascular scaffold; PCI = percutaneous coronary intervention; POBA = plain old balloon angioplasty.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 ΓΕΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Αιμορραγικός κίνδυνος	Τύπος χειρουργείου	Αντιαιμοπεταλιακή/αντιπηκτική αγωγή	Ισχαϊμικός κίνδυνος		
			Χαμηλός	Ενδιάμεσος	Υψηλός
Χαμηλός	Κηλοπλαστική Πλαστική χειρουργική των τομών των κηλών Χολοκυστεκτομή Σκωληκοειδεκτομή Κολεκτομή Γαστρική εκτομή Εντερική εκτομή Χειρουργείο μαστού	ASA P2Y ₁₂ αναστολείς NOAC	Συνέχιση Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες πριν για πρασουγρέλη Επανάναρξη μέσα σε 24-72ώρες(με δόση φόρτισης)	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο:συνέχιση Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο:συνέχιση	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο:συνέχιση Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο:συνέχιση
Ενδιάμεσος	Αιμορροΐδεκτομή Σπληνεκτομή Γαστρεκτομή Χειρουργεία παχυσαρκίας Εκτομή ορθού Θυροειδεκτομή	ASA P2Y ₁₂ αναστολείς NOAC	Συνέχιση Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες πριν για πρασουγρέλη Επανάναρξη μέσα σε 24-72ώρες(με δόση φόρτισης)	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο:συνέχιση Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο: • Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες πριν για πρασουγρέλη • Επανάναρξη 24-72 ώρες * (με δόση φόρτισης)	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο:συνέχιση Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο: • Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες πριν για πρασουγρέλη • Επανάναρξη 24-72 ώρες * (με δόση φόρτισης) Θεραπεία γεφύρωσης*
Υψηλός	Εκτομή ήπατος Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή	ASA P2Y ₁₂ αναστολείς NOAC	Συνέχιση Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες πριν για πρασουγρέλη Επανάναρξη μέσα σε 24-72ώρες(με δόση φόρτισης)	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο:συνέχιση Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο: • Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες πριν για πρασουγρέλη • Επανάναρξη 24-72 ώρες * (με δόση φόρτισης)	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο:συνέχιση Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο: • Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες πριν για πρασουγρέλη • Επανάναρξη 24-72 ώρες * (με δόση φόρτισης) Θεραπεία γεφύρωσης*

Η χρήση των P2Y₁₂ αναστολέων γίνεται σε συνδυασμό με την χρήση ασπιρίνης (ASA). * Συλλογική σύζηση για τον κίνδυνο ,ακόμα και με συγγενικό περιβάλλον † Εκτίμηση καθαρού κρεατινίνης και τύπου NOAC
‡ Σύντομα,εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση(χρήση θεραπείας γεφύρωσης σε ασθενείς στους οποίους η πλήρης αντιπηκτική δόση μπορεί να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο).

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ: ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΕΡΙΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής θα πρέπει να αποφασιστεί με σύνεση στους ασθενείς με στεφανιαίες ενδοπροθέσεις που θα υποβληθούν είτε σε χειρουργείο είτε σε ενδοσκοπικές επεμβάσεις.Ειδικά θα πρέπει να λαμβάνονται υποψίν τόσο ο εξατομικευμένος ισχαϊμικός κίνδυνος όσο και ο αιμορραγικός κίνδυνος κάθε επέμβασης/χειρουργείου.Ο ισχαϊμικός /θρομβωτικός κίνδυνος αντιστοιχεί στην ουσιώδη ανάγκη για λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (DAPT)και καθορίζεται από το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την αγγειοπλαστική στην διενέργεια του χειρουργείου,κλινικά και αγγειογραφικά χαρακτηριστικά και τον τύπο της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης και τέλος ταξινομείται ως χαμηλού ,ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου(Πίνακας 1 και 2).Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση νωρίς μετά από μία αγγειοπλαστική (μεσα στους πρώτους 1 με 3 μήνες),υπάρχει αυξημένος ισχαϊμικός κίνδυνος ακόμα και αν παραμείνει η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.Συνιστάται η αναφορά ασθενών υψηλού ισχαϊμικού κινδύνου σε κέντρα που ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες όπως λαπαροσκοπικές ,ρομποτικές υποβοηθούμενες διαδικασίες και λειζερ νέας

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 Καρδιοθωρακοχειρουργική					
Αιμορραγικός κίνδυνος	Τύπος χειρουργείου	Αντιαμοπεταλιακή/αντιπηκτική αγωγή	Ισχαιμικός κίνδυνος		
			χαμηλός	ενδιάμεσος	υψηλός
χαμηλός	-	ASA	-	-	-
		P2Y12 αναστολείς	-	-	-
		NOAC	-	-	-
ενδιάμεσος	Επιδιόρθωση βαλβίδας Αντικατάσταση βαλβίδας OPCAB CABG TA-TAVI TAo-TAVI Μινιθωρακοτομή	ASA	Συνέχιση	εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή επείγον χειρουργείο:συνέχιση εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή επείγον χειρουργείο:	εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή επείγον χειρουργείο:συνέχιση εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή επείγον χειρουργείο:
		P2Y12 αναστολείς	Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη, 7 ημέρες πριν για πρασουργέλη. Επανάαρξη μέσα σε 24-72 ώρες (με δόση φόρτισης)	• Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη, 7 ημέρες πριν για πρασουργέλη. • Επανάαρξη μέσα σε 24-72 ώρες (με δόση φόρτισης)	• Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη, 7 ημέρες πριν για πρασουργέλη. • Επανάαρξη μέσα σε 24-72h* (με δόση φόρτισης) Θεραπεία γεφύρωσης †
		NOAC		Διακοπή τουλάχιστον 24-96 ώρες πριν ‡ Επανάαρξη μέσα σε 48-72 ώρες §	
υψηλός	Επανεπέμβαση Ενδοκαρδίτιδα CABG σε ανεπιτυχή PCI Αορτικός διαχωρισμός Αορτικό χειρουργείο Χειρουργείο με αναμενόμενη διάρκεια EK>120 min	ASA	Συνέχιση	εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή επείγον χειρουργείο:συνέχιση εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή επείγον χειρουργείο:	εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή επείγον χειρουργείο:συνέχιση εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή επείγον χειρουργείο:
		P2Y12 αναστολείς	Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη, 7 ημέρες πριν για πρασουργέλη. Επανάαρξη μέσα σε 24-72 ώρες (με δόση φόρτισης)	• Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη, 7 ημέρες πριν για πρασουργέλη. • Επανάαρξη μέσα σε 24-72 ώρες (με δόση φόρτισης)	• Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη, 7 ημέρες πριν για πρασουργέλη. • Επανάαρξη μέσα σε 24-72h* (με δόση φόρτισης) Θεραπεία γεφύρωσης †
		NOAC		Διακοπή τουλάχιστον για 48-96 ώρες ‡ Επανάαρξη σε 48-72 ώρες §	

Η χρήση των P2Y12 αναστολέων δίνεται σε συνδυασμό με ασπιρίνη (ASA). * Σημείο αιμοστατικής δοκιμής, εάν είναι δυνατόν, για μείωση χρόνου επανάαρξης † Συλλογική συζήτηση για τον κίνδυνο, ακόμα και με συγγενικό περιβάλλον. ‡ Εκτίμηση κάθαρσης κρεατινίνης και τύπου NOAC. § σύντομα, εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση/χρήση θεραπείας γεφύρωσης σε ασθενείς στους οποίους η πλήρης αντιπηκτική δόση μπορεί να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο.

CABG = coronary artery bypass grafting; EK=εξωσωματική κυκλοφορία OPCAB = off-pump coronary artery bypass; PCI = percutaneous coronary intervention or coronary angioplasty; TA = transapical; TAo = transaortic; TAVR = transcatheter aortic valve replacement; λουπά βλ. Πίνακας 3

ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ. Καθώς φαίνεται και από τους Πίνακες 3 -6 , η πλειοψηφία των επεμβάσεων μπορεί να διενεργηθεί υπό ασπιρίνη ,με εξαίρεση ίσως τα χειρουργεία με εξαιρετικά υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (πχ νευροχειρουργική). Η POISE-2 μελέτη (Perioperative Ischemic Evaluation-2) έδειξε ότι η περιεπεμβατική λήψη ασπιρίνης δεν επηρέασε τον συνδυασμένο κίνδυνο θανάτου ή μη θανατηφόρου ΕΜ σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε Μη Καρδιακό Χειρουργείο(50). Όμως αξιοσημείωτο είναι ότι στην συγκεκριμένη μελέτη μόνο το 4 % είχε στεφανιαίες ενδοπροθέσεις. Επιπρόσθετα ,είχαν αποκλειστεί άτομα με τοποθέτηση DES τον τελευταίο χρόνο και BMS <6μήνες .Επομένως γίνεται σαφές ότι τα αποτελέσματα από την POISE-2 μελέτη δεν μπορούν να εφαρμοστούν στους στεφανιαίους ασθενείς με stent που θα προχωρήσουν σε χειρουργική επέμβαση και για αυτόν το λόγο δεν συμπεριελήφθησαν στο EMA 2(Επέμβαση Μετά από Αγγειοπλαστική). Παρ' όλα αυτά μια post hoc ανάλυση της POISE-2 με ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική (n=470) δημοσιεύτηκε πρόσφατα(51). Συγκεκριμένα ,η ασπιρίνη συγκρινόμενη με placebo φάνηκε να μειώνει το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου στο 50% (απόλυτη διαφορά κινδύνου 5,5%) ανάμεσα στους ασθενείς με προηγηθείσα αγγειοπλαστική ασχέτως του τύπου της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης ή του χρόνου τοποθέτησης .Αυτες οι πληροφορίες ενισχύουν το υποθετικό πλεονέκτημα της συνέχισης ή της χορήγησης σε χαμηλότερη δόση ασπιρίνης περιεπεμβατικά σε ασθενείς με stent που θα υποβληθούν σε μη καρδιακό χειρουργείο.

Όταν απαιτείται θεραπεία έκπλυσης (wash out) της P2Y12 αναστολής ,αυτή θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την έναρξη από το χειρουργείο: διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη και τικαγκρελόρη και 7 ημέρες για πρασουργέλη. Πρόσφατα δεδομένα από μία μεγάλη μελέτη παρατήρησης σε στεφανιαίους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αορτοστεφανιαία παράκαμψη δείχνουν ότι η διακοπή της τικαγκρελόρης 3 ημέρες αντί για 5 πριν το χειρουργείο δεν αύξησε τις μείζονες αιμορραγίες ,αντίθετα με την κλοπιδογρέλη όπου υπήρχε αύξηση των αιμορραγιών(52). Η επίπτωση των μείζονων αιμορραγιών στις

αορτοστεφανιαίες παρακάμψεις αύξανε σημαντικά όταν η τικαγκρελόρη ή η κλοπιδογρέλη διακόπτονταν <24 ώρες πριν το χειρουργείο. Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώθηκαν και από αναλύσεις μεταξύ ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που αντιμετωπίζονταν με αορτοστεφανιαία παράκαμψη(53). Η χρήση περιεπεμβατικά τικαγκρελόρης με ή χωρίς ασπιρίνη συγκρινόμενη με ασπιρίνη μόνο συσχετίστηκε με τον ίδιο βαθμό αιμορραγίας αν και υπήρχε πάνω από 2 φορές αύξηση στην μετάγγιση αιμοπεταλίων (13,5% vs 6%;p=0,009). Μόνο στους ασθενείς που λάμβαναν τικαγκρελόρη έως και 1 ημέρα πριν ή και κατά την διάρκεια του χειρουργείου υπήρχε έως και 3 φορές αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών(52). Με βάση τα παραπάνω δεδομένα ,σε επιλεγμένες περιπτώσεις ,το χειρουργείο μπορεί να διενεργηθεί μετά από 3 ημέρες διακοπής της τικαγκρελόρης ,άποψη η οποία συμβαδίζει και με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την DAPT(10). Αυτή η επιλογή μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με πρόσφατη αγγειοπλαστική (PCI 1-3 μήνες πριν το χειρουργείο), στους οποίους η θεραπεία γεφύρωσης μπορεί να μην είναι εφικτή. Τέλος ,η χρήση του voraparaxar ,αναστολέα του υποδοχέα PAR-1 (protease-activated receptor 1) των αιμοπεταλίων ,που πρόσφατα πήρε έγκριση για την δευτερογενή πρόληψη προστιθέμενο στην κλασική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και P2Y12 αναστολέα σε ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ ή περιφερική αγγειοπάθεια ,δεν συσχετίστηκε με αυξημένα περιεπεμβατικά ισχαιμικά ή αιμορραγικά συμβάντα σε όσους υποβάλλονται σε Μη καρδιακό Χειρουργείο(54).

Η αντιστάθμιση των επιδράσεων της P2Y12 ανασταλτικής θεραπείας υπόκεινται σε μεταβλητότητα και μπορεί να επιταχυνθεί σε καταστάσεις υψηλής ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων όπως σε πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η έναρξη των επιδράσεων της P2Y12 ανασταλτικής θεραπείας δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την νεφρική λειτουργία. Παρόλο που είναι γνωστή η εξατομικευμένη μεταβλητότητα που παρατηρείται στην P2Y12 αναστολή ,η οποία μπορεί να καθοριστεί με τεστ λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων ,υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την χρήση αυτών των τεστ λειτουργικότητας στον καθορισμό της χρονικής έναρξης μιας χειρουργικής επέμβασης. Σε επιλεγμένες όμως περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν τα τεστ λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Θεραπεία γεφύρωσης με ενδοφλέβιο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα συνήθως προτείνεται σε ασθενείς με υψηλό ισχαιμικό/θρομβωτικό κίνδυνο (που δεν μπορούν με ασφάλεια να διακόψουν την από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή αγωγή) και προχωρούν σε επείγον/απαραίτητο χειρουργείο υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Σε περιπτώσεις μειωμένης γαστρεντερικής απορρόφησης όπως σε γαστρικές ή εντερικές εκτομές ,θεραπεία γεφύρωσης με ενδοφλέβιο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα θα μπορούσε να ακολουθηθεί καθόλη την περιεπεμβατική περίοδο. Ενδοφλέβια έγχυση ασπιρίνης, εάν είναι διαθέσιμη, θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί σε αυτές τις περιπτώσεις.

ΕΠΕΙΓΟΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ. Ως επείγουσα χειρουργική επέμβαση θεωρείται η επέμβαση που πρέπει να διενεργηθεί εντός 48 ωρών. Εάν είναι εφικτό οι χειρουργικές επεμβάσεις θα πρέπει να αναβάλλονται ,όσο είναι δυνατόν, σε ασθενείς με stent υπο DAPT. Όταν απαιτείται η διενέργεια χειρουργικής επέμβασης σε ασθενή υπό DAPT, θα πρέπει να καθορίζεται προσεκτικά ο χρόνος διενέργειας της από τους χειρουργούς και τους αναισθησιολόγους και να λαμβάνονται υπόψιν τόσο τα οφέλη όσο και οι κίνδυνοι από την συγκεκριμένη επέμβαση. Σε περιπτώσεις επείγουσας χειρουργικής επέμβασης υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και όλα τα πιθανά υποστηρικτικά μέτρα να είναι διαθέσιμα σε περίπτωση ακατάσχετης αιμορραγίας. Δεν υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμα αντίδοτα για τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Η αποκατάσταση της αιμοπεταλιακής λειτουργίας μπορεί να επιτευχθεί με

μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.Ωστόσο δεν υπάρχει συναίνεση για το κατώφλι των επιπέδων συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ή για τον αριθμό των μονάδων με τις οποίες πρέπει να μεταγγιστεί ο ασθενής ώστε να προληφθεί ένα αιμορραγικό συμβάν ή που ήδη αιμορραγούν.Ιδανικά οι μεταγγίσεις των αιμοπεταλίων θα πρέπει να πραγματοποιούνται στο χρονικό διάστημα που δεν θα υπάρχει αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας στην κυκλοφορία έτσι ώστε να αποφευχθεί αναστολή των μεταγγισθέντων αιμοπεταλίων.Η ασπιρίνη έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής(~15-20 λεπτά).Οι από του στόματος αναστολείς των P2Y12 υποδοχέων έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από την ασπιρίνη.Συγκεκριμένα,οι ενεργοί μεταβολίτες των θειενοπυριδινών ανιχνεύονται στην κυκλοφορία μέχρι και για 6 ώρες (περισσότερο για την πρασουγρέλη από την κλοπιδογρέλη).Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την τικαγκρελόρη και τον κύριο μεταβολίτη της είναι 10 με 12 ώρες).Γι αυτό το λόγο ,θα πρέπει να αποφεύγονται οι μεταγγίσεις για τις πρώτες 4 με 6 ώρες μετά την τελευταία δόση θειενοπυριδίνης και 10 με 12 ώρες από την τελευταία δόση της τικαγκρελόρης.

ΕΠΑΝΕΝΑΡΞΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ:Σε περίπτωση που η ασπιρίνη είχε διακοπή πριν το χειρουργείο ,προτείνεται η άμεση επαναχορήγηση της με το περας της επέμβασης.Με την επίτευξη επιτυχούς αιμόστασης ,οι P2Y12 αναστολείς μπορούν να επαναχορηγηθούν μετά από 24 με 48 ώρες με δόση φόρτισης (47).Επιπλέον ,σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο ,η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να προτιμάται έναντι της πρασουγρέλης ή τικαγκρελόρης.Γενικά ,η κλοπιδογρέλη επαναχορήγεται με δόση φόρτισης 600mg αντί για 300 mg .Παρ'όλα αυτά ,η επανέναρξη των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων μπορεί να διαφέρει και πάντα εξαρτάται από τις κλινικά σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Αιμορραγικός κίνδυνος	Τύπος χειρουργείου	Αντιαμοπεταλιακή/αντιπηκτική αγωγή	Ισχαιμικός κίνδυνος		
			Χαμηλός	Ενδιάμεσος	Υψηλός
Χαμηλός	Καρδιακική ενδαρτηρεκτομή Αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή ενδαρτηρεκτομή κάτω άκρων EVAR TEVAR Ακρωτηριασμοί	ASA	Συνέχιση	Πιθανώς PTA ή αγγειοπλαστική Εκλεκτικό χειρουργείο:δεν αντενδείκνυται Επείγον χειρουργείο:συνέχιση	Πιθανώς PTA ή αγγειοπλαστική Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά PCI Επείγον χειρουργείο:συνέχιση
		P2Y12 αναστολείς	Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες για πρασουγρέλη. Επανάαρξη σε 24-72 ώρες(με δόση φόρτισης)	Πιθανώς PTA ή αγγειοπλαστική Εκλεκτικό χειρουργείο:δεν αντενδείκνυται Επείγον χειρουργείο:συνέχιση	Πιθανώς PTA ή αγγειοπλαστική Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά PCI Επείγον χειρουργείο:συνέχιση
		NOAC		Διακοπή τουλάχιστον 24-48 ώρες πριν * Επανάαρξη μέσα σε 48-72 ώρες†	
Ενδιάμεσος	Ανοιχτό χειρουργείο κοιλιακής αορτής	ASA	Συνέχιση	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή ή EVAR Επείγον χειρουργείο:συνέχιση	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή ή EVAR Επείγον χειρουργείο:συνέχιση
		P2Y12 αναστολείς	Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες για πρασουγρέλη. Επανάαρξη σε 24-72 ώρες(με δόση φόρτισης)	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή ή EVAR Επείγον χειρουργείο:συνέχιση	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή ή EVAR Επείγον χειρουργείο:συνέχιση
		NOAC		Διακοπή τουλάχιστον 24-96 ώρες πριν* Επανάαρξη μέσα σε 48-72 ώρες†	
Υψηλός	Ανοιχτά χειρουργεία θωρακικής και θωρακοκοιλιακής χώρας	ASA	Διακοπή	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή ή EVAR Επείγον χειρουργείο:συνέχιση	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή ή EVAR Επείγον χειρουργείο:συνέχιση
		P2Y12 αναστολείς	Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες για πρασουγρέλη. Επανάαρξη σε 24-72 ώρες(με δόση φόρτισης)	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή ή EVAR Επείγον χειρουργείο:συνέχιση	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή ή EVAR Επείγον χειρουργείο:συνέχιση
		NOAC		Διακοπή τουλάχιστον 24-96 ώρες πριν* Επανάαρξη μέσα σε 48-72 ώρες†	

Η χρήση των P2Y12 γίνεται σε συνδυασμό με ασπιρίνη (ASA). Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με NOACs και είναι υποψήφιοι για αγγειοπλαστική καριτιδίων ή περιφερική αρτηριακή αγγειοπλαστική (PTA) ή αγγειοπλαστική με DAPT (και NOAC), θα πρέπει να λαμβάνονται για μια περίοδο από 1-3 μήνες μετά την επέμβαση. * Εκτίμηση καθαράς κρεατινίνης και τύπου NOAC. † Σύντομα, εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής αμότωση (χρήση θεραπείας γεφύρωσης σε ασθενείς στους οποίους η πλήρης αντιπηκτική δόση μπορεί να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο)
EVAR = endovascular repair for aortic aneurysm; TEVAR = thoracic endovascular aortic/aneurysm repair; λούτα όπως και σε ΠΙΝΑΚΕΣ 3 ΚΑΙ 4

ΠΙΝΑΚΑΣ 6 ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΑ

Αιμορραγικός κίνδυνος	Τύπος χειρουργείου	Αντιαμοπεταλιακή/αντιπηκτική αγωγή	Ισχαιμικός κίνδυνος		
			Χαμηλός	Ενδιάμεσος	Υψηλός
Χαμηλός	Εύκαμπτη κυστεοσκόπηση Καθετηριασμός ουρητήρα Ουρητροσκόπηση	ASA	Συνέχιση	Συνέχιση	Συνέχιση
		P2Y12 αναστολείς	Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες πριν για πρασουγρέλη Επανάαρξη μέσα σε 24-72 ώρες(με δόση φόρτισης)	Συνέχιση	Συνέχιση
		NOAC		Συνέχιση *σε μεμονωμένες περιπτώσεις Διακοπή για τουλάχιστον 24-48 ώρες πριν† Επανάαρξη σε 48-72 ώρες ‡	
Ενδιάμεσος	Βιοψία προστάτη Ορχεκτομή Περιτομή	ASA	Συνέχιση	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο:συνέχιση	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο:συνέχιση
		P2Y12 αναστολείς	Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες πριν για πρασουγρέλη Επανάαρξη μέσα σε 24-72 ώρες(με δόση φόρτισης)	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο: • Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες για πρασουγρέλη • Επανάαρξη μέσα σε 24-72 ώρες*, με δόση φόρτισης	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο: • Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες για πρασουγρέλη • Επανάαρξη μέσα σε 24-72 ώρες*, με δόση φόρτισης
		NOAC		Διακοπή για τουλάχιστον 24-96 ώρες πριν † Επανάαρξη σε 48-72 ώρες ‡	Θεραπεία γεφύρωσης*
Υψηλός	Ολική και μερική νεφρεκτομή Διαδερμική νεφροστομία Διαδερμική λιθοτριψία Ριζική κυστεκτομή Προστατεκτομή Ενδοσκοπική εκτομή προστάτη/ενδοσκοπική εκτομή κύστεως Μερική ορχεκτομή Εκτομή πέους	ASA	Διακοπή	Εκλεκτικό χειρουργείο :αναβολή Επείγον χειρουργείο:διακοπή	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο:συνέχιση
		P2Y12 αναστολείς	Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες πριν για πρασουγρέλη Επανάαρξη μέσα σε 24-72 ώρες(με δόση φόρτισης)	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο: • Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες για πρασουγρέλη • Επανάαρξη μέσα σε 24-72 ώρες*, με δόση φόρτισης	Εκλεκτικό χειρουργείο:αναβολή Επείγον χειρουργείο: • Διακοπή 5 ημέρες πριν για κλοπιδογρέλη/τικαγκρελόρη,7 ημέρες για πρασουγρέλη • Επανάαρξη μέσα σε 24-72 ώρες*, με δόση φόρτισης
		NOAC		Διακοπή για τουλάχιστον 48-96 ώρες πριν † Επανάαρξη μέσα σε 48-72 ώρες ‡	Θεραπεία γεφύρωσης*

Η χρήση των P2Y12 γίνεται σε συνδυασμό με ασπιρίνη. * Συλλογική συζήτηση για κίνδυνο,ακόμα και με συγγενικό περιβάλλον. † Εκτίμηση καθαράς κρεατινίνης και τύπου NOAC. ‡ Σύντομα, εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής αμότωση (χρήση θεραπείας γεφύρωσης σε ασθενείς στους οποίους η πλήρης αντιπηκτική δόση μπορεί να αυξήσει τον αιμορραγικό κίνδυνο)
Συντομογραφίες όπως και στον Πίνακα 3

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΘΑ ΥΠΟΒΛΗΘΟΥΝ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Λόγω του αυξανόμενου αριθμού των ασθενών με αγγειοπλαστική που έχουν στο ιστορικό τους κολπική μαρμαρυγή και θα πρέπει να λάβουν συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής, η συγγραφική ομάδα συμφώνησε στην σημασία καθορισμού της περιεγχειρητικής διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής, ιδίως με τα NOACs σε αυτούς τους ασθενείς. Παρ'όλα αυτά η συγγραφική ομάδα σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά λόγω προσθετικών βαλβίδων ή για άλλου λόγους δεν πρέπει να συζητηθούν εξαιτίας των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν στην βιβλιογραφία.

Όπως συμβαίνει με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, έτσι και η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει επίσης να βασίζεται στον ισχαιμικό κίνδυνο του ασθενή και στον αιμορραγικό κίνδυνο του εκάστοτε χειρουργείου ή της ενδοσκοπικής επέμβασης. Λόγω της μεγάλης και μεταβλητής ημίσειας ζωής των ανταγωνιστών της Vit K (VKAs), οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν διακοπή τους 5 ημέρες πριν από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις (55). Ειδικότερα, ο επιθυμητός χρόνος διεξαγωγής ενός χειρουργείου μετά την διακοπή της βαρφαρίνης θα πρέπει να βασίζεται στις τιμές INR. Εάν κατά το χειρουργείο ή την επέμβαση το INR >1,5, μπορεί να δωθεί από του στόματος Vit K για ομαλοποίηση των τιμών INR. Η επανέναρξη των VKAs μπορεί να ξεκινά από την 1 ή 2 ημέρα μετά το χειρουργείο/επέμβαση, με την προϋπόθεση επίτευξης επιτυχούς αιμόστασης(11).

Η πιο προβλέψιμη αντιπηκτική δράση και ο μικρότερος χρόνος ημίσειας ζωής των NOACs έναντι των VKA καθιστούν πιο εύκολη την περιεπεμβατική διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής (56,57), ιδίως εάν είναι διαθέσιμη και μια καθορισμένη αιμορραγική ταξινόμηση των διαφόρων τύπων χειρουργείου ή επεμβάσεων.

Παρ'όλα αυτά, η έλλειψη μιας ευρέως διαδεδομένης δοκιμασίας για τον ακριβή προσδιορισμό του αντιπηκτικού αποτελέσματος των NOACs (58) έχει εγείρει υπόνοιες ότι τα NOACs μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών των διαφόρων χειρουργείων /επεμβατικών παρεμβάσεων, ιδίως όταν αυτά διενεργούνται σε επείγουσα βάση (5).

Η EHRA (European Heart Rhythm Association Practical Guide), κατηγοριοποιεί τον περιεπεμβατικό αιμορραγικό κίνδυνο με βάση την συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας και τις επιπτώσεις της (56). Επιπλέον, μπορεί να ταξινομηθεί και με βάση την δυνατότητα επίτευξης επιτυχούς μηχανικής αιμόστασης. Γι' αυτόν το λόγο, στο EMA2 ορισμένες επεμβάσεις (πχ, βιοψία προστάτη) έχουν ταξινομηθεί από τους χειρουργούς ως υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, λόγω της αδυναμίας να επιτευχθεί επιτυχής αιμόσταση σε περίπτωση αιμορραγίας (Πίνακας 6). Εξαιτίας του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής (ιδίως στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία), η χορήγηση των NOACs μπορεί να διακοπεί με ασφάλεια για σύντομο χρονικό διάστημα περιεπεμβατικά. Γι' αυτό, σύμφωνα και τις κατευθυντήριες οδηγίες(56), έχει προταθεί μία τυποποιημένη προσέγγιση με βάση τον αιμορραγικό κίνδυνο (Πίνακες 3 -6).

Εκτίμηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου και της αντιπηκτικής δράσης ίσως χρειαστεί σε επείγουσες καταστάσεις, όπως σοβαρά αιμορραγικά ή θρομβωτικά επεισόδια, ανάγκη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση, ή σε ειδικές κλινικές περιπτώσεις όπως σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, πιθανή αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα ή υποψία υπερδοσολογίας (59). Θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην εξατομικευμένη εκτίμηση του ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου και ότι σε υψηλού κινδύνου ασθενείς (πχ

ασθενείς με συγγενείς παθήσεις του αιμοποιητικού συστήματος) θα πρέπει να διενεργείται αιματολογική εκτίμηση και αξιολόγηση.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ

Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι ,σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που πρέπει να διακόψουν την λήψη βαρφαρίνης περιεπεμβατικά σε εκλεκτικό χειρουργείο,η στρατηγική της μη λήψης θεραπείας γεφύρωσης με αντιπηκτικά ήταν μη κατώτερη σε σύγκριση με θεραπεία γεφύρωσης για πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων (60).Επιπρόσθετα,η θεραπεία γεφύρωσης σχετιζοταν με σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας σε σχέση με την θεραπεία χωρίς γεφύρωση.Δεδομένης της προβλέψιμης φαρμακοκινητικής των NOACs ,του σύντομου χρόνου ημίσειας ζωής τους καθώς και την γρήγορη έναρξη και αντιστάθμιση της δράσης τους ,η θεραπεία γεφύρωσης δεν προτείνεται για όσους ασθενείς λαμβάνουν NOAC και θα πρέπει να διακοψουν την αγωγή για διενέργεια εκλεκτικού χειρουργείου (56,61).

Σε ασθενείς στους οποίους η επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής σε πλήρη δόση μετά το χειρουργείο μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερο αιμορραγικό κίνδυνο απ ότι ισχαιμικό ,ιδίως εάν σχετίζεται με μεγάλο διάστημα ακινητοποίησης ,μία αρχική θεραπεία με ενδοφλέβια προφυλακτική δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ,χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη ή NOACs θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν(62).Θεραπεία γεφύρωσης με ενδοφλέβιο αντιπηκτικό παράγοντα θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψιν ιδίως στους ασθενείς στους οποίους είναι αδύνατη η λήψη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής (συμπεριλαμβανομένου και των NOACs) (πχ μετά από επέμβαση για ειλεό) στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο.Με αυτά τα δεδομένα, η επανέναρξη της θεραπείας με NOACs θα πρέπει να γίνεται μετά την διακοπή χορήγησης της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ή 12 ώρες μετά από την τελευταία δόση χορήγησης χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (63).

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ :ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΕΡΙΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΤΩΝ NOACs

Για την περιεγχειρητική διαχείριση των NOACs θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν 3 παράγοντες κλειδιά :1)τον αιμορραγικό κίνδυνο της επέμβασης/χειρουργείου, 2)τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή (πχ ηλικία,ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης ή αιμορραγίας ,νεφρική και ηπατική λειτουργία,συνοδά φάρμακα); και 3)τα χαρακτηριστικά εκάστου NOAC.Συνοπτικές συστάσεις υπάρχουν στους Πίνακες 3 με 6 και [Online Tables 1 to 11 \(Stent and Surgery app; <https://itunes.apple.com/us/app/stentsurgery/id551350096?mt=8>\)](#).

ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ.Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντί-Χα παράγοντα (ριβαροξαμπάνη,απιξαμπάνη,εντοξαμπάνη)και πρόκειται να υποβληθούν σε χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου χειρουργική επέμβαση ,συστήνεται η διακοπή τους 24 ώρες πριν, για όσους έχουν καθαρή κρεατινίνη υπολογιζόμενη με την φόρμουλα Cockcroft-Gault >30ml/min.Σε περιπτώσεις σοβαρά επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας (CrCl 15-30 ml/min),οι αντί-Χα προτείνεται να διακόπτονται για τουλάχιστον 36 ώρες. Για την νταμπικαντράνη απαιτείται τουλάχιστον διακοπή για 24 ώρες εάν η CrCl>80ml/min ,αλλά για τουλάχιστον 36 και 48 ώρες σε περίπτωση CrCl 50-80ml/min και CrCl<50ml/min,αντίστοιχα(56,63).

Σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου για αιμορραγικές επιπλοκές ,προτείνεται μια πιο προσεκτική προσέγγιση στην διαχείριση της αγωγής με παράταση της διακοπής του αντί-Χα παράγοντα (≥24 για ενδιάμεσου και >48 ώρες για υψηλού κινδύνου) σε όλες τις περιπτώσεις.Σε ασθενείς υπό νταμπικαντράνη ,η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται για

τουλάχιστον 48 ώρες πριν το χειρουργείο εάν η CrCl>80 ml/min,για τουλάχιστον 72 ώρες εάν η CrCl 50-80 ml/min και τουλάχιστον 96 ώρες εάν η CrCl<50ml/min (56,62).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλή δόση ριβαροξαμπάνης μαζί με DAPT (ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως), θεωρείται ασφαλής η διακοπή της για >48 ώρες πριν το χειρουργείο (ανεξάρτητα από τον αιμορραγικό κίνδυνο) (64).

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ: Σε ασθενείς που λαμβάνουν NOACs , η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να αναβάλλεται για όσο το δυνατόν περισσότερο διάστημα και μέχρι να περάσουν τουλάχιστον 1 με 2 χρόνοι ημίσειας ζωής αποβολής του φαρμάκου,εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση του ασθενή(56).Σε μία μεταανάλυση της μελέτης RELY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy),στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επείγον χειρουργείο παρατηρήθηκε η ίδια συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών στις υποομάδες της νταμπικαντράνης και της βαρφαρίνης (65).Εαν το χειρουργείο δεν μπορεί να ματαιωθεί,η χορήγηση των NOACs θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να είναι διαθέσιμα υποστηρικτικά μέτρα σε περίπτωση ακατάσχετης αιμορραγίας(πχ εξασφάλιση ενδοφλέβιας οδού χορήγησης,μεταγγίσεις ερυθρών και αιμοπεταλίων) (66).Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης με χρήση παράγοντα πήξεως (πχ συμπυκνωμένο σύμπλεγμα προθρομβίνης).Η idarucizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει ειδικά την νταμπικαντράνη,πρόσφατα έλαβε έγκριση για χρήση σε περιπτώσεις μειζώνων αιμορραγικών επιπλοκών ή πριν από επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια την νταμπικαντράνη.Η idarucizumab ανέστρεψε πλήρως την αντιπηκτική δράση της νταμπικαντράνης μέσα σε λίγα λεπτά σε μία ομάδα ασθενών με σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές ή που έχριζαν επείγοντος χειρουργείου στην μελέτη REVERSE AD (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran)(58).Αρκετά πρόσφατα πήρε έγκριση και το Andexanet alfa (andexanet) ,που είναι ένας ανασυνδυασμένος τροποποιημένος παράγοντας Χα που αναστρέφει την αναστολή του παράγοντα Χα σε υγιείς εθελοντές.Το andexate φάνηκε να μειώνει την δραστηριότητα του αντι Χα παράγοντα σε ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία σχετιζόμενη με τους Χα αναστολείς,επιτυγχάνοντας επιτυχή αιμόσταση στην πλειονότητα των ασθενών από την μελέτη ANNEXA-4 (Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor Who Have Acute Major Bleeding) (67).Ωστόσο ,τα μόνα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς που θα υποβληθούν σε επείγον χειρουργείο προέρχονται από μία ομάδα 202 ατόμων από την μελέτη REVERSE-AD (58)και ως εκ τούτου χρειάζονται πρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία για την καλύτερη υποστήριξη των ανωτέρω.Σε επείγουσες καταστάσεις η εκτίμηση της αντιπηκτικής δράσης των NOACs θα μπορούσε να καθοδηγήσει την θεραπεία και τον χειρουργικό συγχρονισμό (61).

ΕΠΑΝΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ NOAC. Τα NOACs θα πρέπει να επαναχορηγούνται όσο το δυνατόν νωρίτερα και εφόσον έχει επιτευχθεί επιτυχής αιμόσταση.Σε κάθε ασθενή θα πρέπει να έχει εκτιμηθεί τόσο ο ισχαιμικός όσο και ο αιμορραγικός κίνδυνος.Απαιτούνται καθορισμένες δόσεις για επίτευξη επιθυμητής αντιπηκτικής δράσης.Αν και χρησιμοποιείται η στρατηγική χορήγησης χαμηλών δόσεων NOACs για μείωση των αιμορραγιών παρ όλα αυτά δεν θεωρείται αποτελεσματική και ασφαλής και για αυτό δεν προτείνεται(57).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το EMA 2 έγγραφο απορρέει από την διεπιστημονική συνεργασία καρδιολόγων ,αναισθησιολόγων,αιματολόγων και χειρουργών και παρέχει πρακτικές οδηγίες διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής (αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής) σε ασθενείς με στεφανιαίες ενδοπροθέσεις .Η προσέγγιση στην περιεπεμβατική διαχείριση της

αντιθρομβωτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς βασίζεται στον υπολογισμό τόσο του θρομβωτικού κινδύνου του ασθενή όσο και στον αιμορραγικό κίνδυνο της επέμβασης. Συνολικά, η ασπιρίνη διατηρείται στην πλειονότητα των χειρουργείων και των ενδοσκοπικών επεμβάσεων, την στιγμή που οι συστάσεις για τους P2Y12 αναστολείς είναι περισσότερο ετερογενείς και προτείνεται θεραπεία γεφύρωσης με ενδοφλέβιο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα σε περιπτώσεις ασθενών υψηλού ισχαιμικού κινδύνου όπου η από του στόματος χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών δεν μπορεί να διακοπεί με ασφάλεια. Τα NOACs μπορούν να διακοπούν περιεπεμβατικά χωρίς να χρειάζεται θεραπεία γεφύρωσης στις περισσότερες περιπτώσεις; η χρήση μη κλασματοποιημένης ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης δεν προτείνεται, εκτός και αν χορηγείται για προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι συστάσεις στο παρόν άρθρο απορρέουν κυρίως από απόψεις ειδικών (expert opinions) υπογραμμίζοντας την ανάγκη για ειδική έρευνα σε αυτό το πεδίο.

REFERENCES

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135:e146-603.
2. Moschovitis A, Cook S, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe in 2006. *Euro-Intervention* 2010;6:189-94.
3. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2145-50.
4. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation* 2013;128:2785-98.
5. Douketis J, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299-339.
6. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al., American College of Chest Physicians. 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:e326-50.
7. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:122-4.
8. Albaladejo P, Marret E, Samama CM, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011;97:1566-72.
9. Rossini R, Musumeci G, Capodanno D, et al. Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery. Results of a multicentre registry. *Thromb Haemostasis* 2015;113:272-82.
10. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60.
11. Kristensen SD, Knutti J, Saraste A, et al. 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). *Eur Heart J* 2014;35:2383-431.
12. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1082-115.
13. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Italian Society of Invasive Cardiology (SICI-GISE), Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO), Italian Society for Cardiac Surgery (SICCH), Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery (SICVE), Italian Association of Hospital Surgeons (ACOI), Italian Society of Surgery (SIC), Italian Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SIAARTI), Lombard Society of Surgery (SLC), Italian Society of Maxillofacial Surgery (SICMF), Italian Society of Reconstructive Plastic Surgery and Aesthetics (SICPRE), Italian Society of Thoracic Surgeons (SICT), Italian Society of Urology (SIU), Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT), Italian Society of Periodontology (SidP), Italian Federation of Scientific Societies of Digestive System Diseases Lombardia (FISMAD), Association of Obstetricians Gynaecologists Italian Hospital Lombardia (AOGOI), Society of Ophthalmology Lombardia (SOL). Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: A consensus document from

- Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention* 2014;10:38-46.
14. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci M, et al. Antiplatelet therapy and outcome in patients undergoing surgery following coronary stenting: results of the Surgery After Stenting Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:E13-25.
 15. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of dual antiplatelet therapy: A systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2016;134:e156-78.
 16. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al., Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35: 2541-19.
 17. Rajagopalan S, Ford I, Bachoo P, et al. Platelet activation, myocardial ischemic events and post-operative non-response to aspirin in patients undergoing major vascular surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5:2028-35.
 18. Banerjee S, Angiolillo DJ, Boden WE, et al. Use of antiplatelet therapy/DAPT for post-PCI patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1861-70.
 19. Saia F, Belotti LM, Guastaroba P, et al. Risk of adverse cardiac and bleeding events following cardiac and noncardiac surgery in patients with coronary stent: how important is the interplay between stent type and time from stenting to surgery? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:39-47.
 20. Stone GW, Gao R, Kimura T, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet* 2016;387:1277-89.
 21. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy after implantation of bioresorbable vascular scaffolds: a review of the published data, practical recommendations, and future directions. *J Am Coll Cardiol Interv* 2017;10:425-37.
 22. Hawn MT, Graham LA, Richman JR, et al. The incidence and timing of non cardiac surgery after cardiac stent implantation. *J Am Coll Surg* 2012;214:658-66.
 23. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2622-32.
 24. Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, et al. Perioperative cardiovascular risk of prior coronary stent implantation among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1038-49.
 25. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714-22.
 26. Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, et al. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology* 2008;109:588-95.
 27. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the 2 months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:234-40.
 28. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288-94.
 29. Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, et al. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:236-42.
 30. Tokushige A, Shiomi H, Morimoto T, et al., CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2 investigators. Incidence and outcome of surgical procedures after coronary bare-metal and drug-eluting stent implantation: a report from the CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:237-46.
 31. Holmes DR Jr., Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1357-65.
 32. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
 33. Airoldi F, Colombo A, Morici N, Latib A, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116:745-54.
 34. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1851-64.
 35. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al., REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-7.
 36. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, et al. The incremental risk of coronary stents on post-operative adverse events: a matched cohort study. *Ann Surg* 2016;263:924-30.
 37. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al., ARTS-II Investigators. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:317-26.
 38. Parasca CA, Head SJ, Milojevic M, et al., SYNTAX Investigators. Incidence, characteristics, predictors, and outcomes of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: the SYNTAX trial at 5 years. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016;9:2493-507.
 39. Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2165-74.
 40. Huber KC, Evans MA, Bresnahan JF, et al. Outcome of non cardiac operations in patients with severe coronary-artery disease successfully treated pre-operatively with coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1992;67:15-21.
 41. Wijeyesundera DN, Wijeyesundera HC, Yun L, et al. Risk of elective major non cardiac surgery after coronary stent insertion: a population-based study. *Circulation* 2012;126:1355-62.
 42. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following non cardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310:1462-72.
 43. Franchi F, Rollini F, Muñoz-Lozano A, Cho JR, Angiolillo DJ. Cangrelor: a review on pharmacology and clinical trial development. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:1279-91.
 44. Angiolillo DJ, Schneider DJ, Bhatt DL, et al. Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: the platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:44-55.
 45. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al., CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-13.
 46. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery. A randomized control trial. *JAMA* 2012;307:265-74.
 47. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation* 2017;136:1955-75.
 48. Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, De Servi S. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. *J Thromb Haemost* 2011;9:2133-42.
 49. Pickett AM, Taylor DA, Ackman ML. Prolonged infusion of eptifibatid as bridge therapy between bare-metal stent insertion and cardiovascular surgery: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2010;30:127-133e.
 50. Devereaux PJ, Mkrkbrada M, Sessler DI, et al., POISE-2 Investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1494-503.
 51. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2018;168:237-44.
 52. Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016;37:189-97.
 53. Gherli R, Mariscalco G, Dalén M, et al. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing

coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol* 2016;1:921-8.

54. van Diepen S, Tricoci P, Podder M, et al. Efficacy and safety of vorapaxar in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002546.

55. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429. Erratum in: *Eur Heart J* 2011;32:1172.

56. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-507.

57. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119:3016-23.

58. Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.

59. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on

Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-79.

60. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al., BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.

61. Spyropoulos AC, Bauersachs RM, Omran H, Cohen M. Perioperative bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1109-22.

62. Sié P, Samama CM, Godier A, et al., French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:669-76.

63. Bell BR, Spyropoulos AC, Douketis JD. Perioperative management of the direct oral anticoagulants: a case-based review. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30:1073-84.

64. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al., ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.

65. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al., RE-LY Investigators. Perioperative bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126: 343-8.

66. Siegal DM. Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39:395-402.

67. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl Med* 2016; 375:1131-41.

KEY WORDS anticoagulant therapy, antiplatelet therapy, atrial fibrillation, bleeding, stent, surgery, thrombosis

APPENDIX For expanded Methods and References sections and supplemental tables, please see the online version of this paper.



Go to <http://www.acc.org/jacc-journals-cme> to take the CME/MOC quiz for this article.