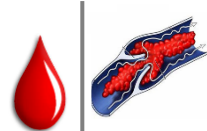




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

## Διπλωματική Εργασία

« ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ »

ΟΝΟΜΑ : ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

Αριθμός Μητρώου: 20150659

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : κ. ΚΟΚΟΡΗ ΣΤΥΛΙΑΝΗ



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα το πατέρα μου και τη μητέρα μου αλλά και τον αδερφό μου για την υποστήριξή τους αυτά τα χρόνια της διάρκειας του μεταπτυχιακού προγράμματος. Αν και η υποστήριξή τους ήταν μακρινή, κατάφερε να με κρατήσει συγκεντρωμένο στους στόχους μου, δίνοντάς μου συνεχώς κίνητρα να συνεχίσω. Ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω σε όλους τους δικούς μου ανθρώπους και φίλους που ήταν δίπλα μου να με βοηθήσουν και να με στηρίξουν ψυχολογικά.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις καθηγήτριες κ. Τραυλού Ωραιάνθη και κ. Γρουζή Ελισάβετ ως μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, καθώς επίσης και την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κ. Κοκόρη Στυλιανή.

# **ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗ**

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΥ**

Νοσηλεύτης

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	9
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	10
1. Καρδιαγγειακό σύστημα .....	11
1.1. Ανατομία Καρδιάς.....	11
1.2. Τα αγγεία της καρδιάς.....	12
2. Στεφανιαία Νόσος .....	13
2.1. Παθολογία .....	14
2.2. Αίτια εμφάνισης και επιδημιολογία .....	16
2.3. Διάγνωση Στεφανιαίας Νόσου .....	19
3. Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη (CABG).....	20
3.1. On-pump CABG.....	22
3.2. Στεφανιαία αιμάτωση σε πάλλουσα καρδιά (OPCAB).....	25
4. Πήξη του αίματος.....	26
4.1. Αιμόσταση.....	27
4.2. Παράγοντες πήξης.....	28
4.3. Ο κλασσικός καταρράκτης της πήξης .....	28
4.4. Η σημερινή θεώρηση του καταρράκτη της πήξης-Κυτταρικό Μοντέλο Πήξης .....	31
4.5. Εργαστηριακές δοκιμασίες.....	33
5. Τρόποι αντιμετώπισης Θρόμβωσης – Αντιθρομβωτική Αγωγή πριν το χειρουργείο .....	36
5.1. Η ασπιρίνη.....	36
5.2. Η κλοπιδογρέλη.....	38
5.3. Η πρασουγρέλη .....	38
5.4. Η τικαγρελόρη.....	39
5.5. Διπλή αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή .....	40
5.6. Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.....	41
5.7. Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ.....	43
5.8. Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACS).....	44
5.8.1. Dabigatran .....	44
5.8.2. Rivaroxaban.....	44
5.8.3. Apixaban.....	45
5.8.4. Edoxaban .....	45
5.8.5. Παρακολούθηση των NOAC.....	46
6. Πήξη κατά τη σύνδεση με το μηχάνημα εξωσωματικής κυκλοφορίας.....	49
6.1. Παρακολούθηση της αιμόστασης κατά το χειρουργείο .....	50
7. Τρόποι αντιμετώπισης Θρόμβωσης - Αγωγή κατά το χειρουργείο.....	52

7.1.	Η ηπαρίνη.....	52
7.1.1.	Αναστολή του σχηματισμού ινώδους.....	53
7.1.2.	Αντιστροφή της ηπαρίνης.....	54
7.1.3.	Το σύνδρομο HIT .....	54
7.1.4.	Δοσολογία ηπαρίνης.....	56
7.1.5.	Πρωτόκολλα αντιπηκτικής (δοκιμές και έρευνες) .....	57
7.1.6.	Αντίσταση στη ηπαρίνη.....	57
7.1.7.	Ανεπάρκεια AT III .....	58
7.1.8.	Πλάσμα-συμπύκνωμα AT III .....	60
7.2.	Κ ύριες Αντιθρομβωτικές ουσίες.....	64
7.2.1.	Η ιλοπρόστη.....	64
7.2.2.	Η ιρουδίνη.....	64
7.2.3.	Η λεπιρουδίνη .....	64
7.2.4.	Η μπιβαλιρουδίνη .....	65
7.2.5.	Argatroban .....	67
7.2.6.	Danaparoid.....	68
8.	Θρόμβωση μετά το χειρουργείο .....	68
9.	Προσθετικές Βαλβίδες και θρόμβωση .....	70
9.1.	Μηχανικές Καρδιακές Βαλβίδες .....	71
9.2.	Βιολογικές (Βιοπροσθετικές) Καρδιακές Βαλβίδες.....	72
9.3.	Θρόμβωση προσθετικών βαλβίδων και η αντιμετώπιση της .....	73
9.3.1.	Διαχείριση υπερδοσολογίας με αντιπηκτική αγωγή και αιμορραγία(VKA) .....	75
9.4.	Επέμβαση TAVI και αντιπηκτική αγωγή.....	75
9.4.1.	Θεραπεία μετά από TAVI. ....	76
10.	Αντιθρομβωτική αγωγή μετά το χειρουργείο.....	78
10.1.	Αντι-αιμοπεταλιακή θεραπεία.....	78
10.2.	Αναστολείς υποδοχέα P2Y12.....	78
10.3.	Η βαρφαρίνη.....	79
10.4.	Η ασενοκουμαρόλη.....	80
10.5.	Η φαινπροκουμόνη.....	81
10.6.	Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους .....	81
10.7.	Fondaparinux .....	82
10.8.	Καρδιοχειρουργική και Παράγοντας VII .....	82
	<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	85
	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	86



## **ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ**

ACS: Acute Coronary Syndrome

ADP: Adenosine Diphosphate

AF: Atrial Fibrillation

CABG: Coronary Artery By-pass grafting

CPB: Cardiopulmonary Bypass

DIT: Diluted Thrombin Time

DOACS: Direct Oral Anticoagulants

ECC: Extracorporeal Circulation

HIT: Heparin-Induced Thrombocytopenia

INR: International Normalized Ratio

ISI: International Sensitivity Index

LMWH: Low Molecular Weight Heparin

MI: Myocardial Infarction

NOACS: Novel Oral Anticoagulants

OPCAB: Off-Pump Coronary Artery Bypass

PCC: Prothrombin Complex Concentrate

PCI: Percutaneous Coronary Intervention

PT: Prothrombin Time

TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation

TE: Thromboembolism

TF: Tissue Factor

VKA: Vitamin K Antagonist

VKOR: Vitamin K epoxide Reductase



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θρόμβωση είναι η παρουσία θρόμβου αίματος μέσα σε αρτηρία ή φλέβα. Αυτός ο θρόμβος αίματος έχει τη δυνατότητα να αποσπαστεί από μια αρτηρία ή φλέβα και να εμποδίσει, μερικώς ή εντελώς, τη ροή του αίματος σε μια συγκεκριμένη περιοχή του σώματος. Ανάλογα με την περιοχή απόφραξης, αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια πληθώρα εξουθενωτικών ή θανατηφόρων καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου και της καρδιακής προσβολής. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης θρόμβων αίματος στις φλέβες τους (φλεβική θρομβοεμβολή), με αυξημένο επίσης τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης. Αυτοί οι θρόμβοι μπορεί να βρίσκονται στις βαθιές φλέβες (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση) ή να αποσπαστούν και να μετακινηθούν προς τους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή). Η φυσιολογική αιμόσταση περιλαμβάνει ένα σύνολο αλληλεπιδράσεων μεταξύ των παραγόντων του καταρράκτη της πήξης και κυττάρων του αίματος, με σημαντικότερο ρόλο αυτό των αιμοπεταλίων. Όπως και σε άλλους τύπους χειρουργικών επεμβάσεων, έτσι και κατά την εγχείρηση που χρησιμοποιεί την αντλία εξωσωματικής κυκλοφορίας που παρακάμπτει τους πνεύμονες και την καρδιά με σκοπό την επιδιόρθωση βλαβών (CABG), η αποτελεσματική πρόληψη (θρομβοπροφύλαξη, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή) μετά, κατά την διάρκεια ή και πριν από μια καρδιακή ή θωρακική χειρουργική επέμβαση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μετεγχειρητικού σχηματισμού θρόμβου. Η θρομβοπροφύλαξη ωστόσο, πρέπει να εξισορροπηθεί με τους συναφείς κινδύνους αιμορραγίας. Ουσιαστικό ρόλο παίζει η θέσπιση ενιαίων στάνταρ τιμών INR και του κατάλληλου συνδυασμού αντιπηκτικών παραγόντων με κατάλληλα θεραπευτικά πρωτόκολλα, ώστε να αποφευχθεί η παθογένεια και η νοσηρότητα της θρόμβωσης σε αυτή τη μερίδα ασθενών. Σε αυτό τον τομέα, έχει εμβαθύνει αρκετά η ιατρική έρευνα, σήμερα, και έχει μειώσει τη θνησιμότητα της πνευμονικής εμβολής σε πολύ χαμηλά επίπεδα.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Καρδιαγγειακό σύστημα

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες δυτικές χώρες (Lloyd-Jones et al. 2009, Rosamond et al. 2008). Οι αθηρωματικές πλάκες αναπτύσσονται με τη συσσώρευση λιπιδίων ή ασβεστοποιημένων αποθεμάτων στα τοιχώματα των αγγείων. Οι αθηρωματικές πλάκες μπορεί να σπάσουν και να οδηγήσουν σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα (Shinozaki et al. 2008).

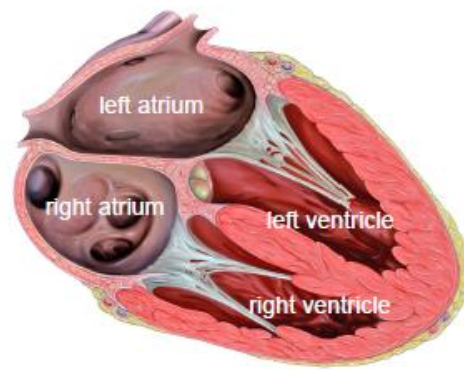
### 1.1. Ανατομία Καρδιάς

Η ανθρώπινη καρδιά είναι ένα κοίλο όργανο, έχοντας ως κύριο κυτταρικό τύπο ένα είδος σκελετικού μυός, τον καρδιακό μυϊκό ιστό και εμφανίζει κωνική μορφή. Υποδιαιρείται από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα στη δεξιά κοιλία, που πραγματοποιεί την πνευμονική κυκλοφορία και στην αριστερή κοιλία, που πραγματοποιεί τη συστηματική κυκλοφορία στην περιφέρεια του σώματος. Επιπλέον, από μια στένωση διαιρείται το κάθε ήμισυ σε δύο κοιλότητες, το ανώτερο είναι ο κόλπος, με λεπτά τοιχώματα, και το κατώτερο η κοιλία, με παχιά τοιχώματα. Συνολικά, η καρδιά αποτελείται από τέσσερις θαλάμους: τον δεξιό κόλπο, τη δεξιά κοιλία, τον αριστερό κόλπο και την αριστερή κοιλία (Εικ. 1).

Η καρδιά λειτουργεί ως η κινητήρια δύναμη του καρδιαγγειακού συστήματος. Το αποξυγονωμένο αίμα του ανθρώπινου σώματος επιστρέφει μέσω του μεγάλου φλεβικού κορμού στο δεξιό κόλπο και μετά στη δεξιά κοιλία από όπου αντλείται μέσω της πνευμονικής αρτηρίας στον πνεύμονα. Στον πνεύμονα το αίμα εμπλουτίζεται με οξυγόνο και ρέει πίσω από τις πνευμονικές φλέβες στον αριστερό κόλπο της καρδιάς. Από εκείνο το σημείο, οδηγείται στην αριστερή κοιλία, η οποία αντλεί το αίμα μέσω της αορτικής βαλβίδας και της ανερχόμενης αορτής, πίσω στην συστηματική κυκλοφορία (Jouglia et al. 2003).



(a) The human heart.



(b) Heart chambers.

Εικόνα 1: α) Η ανθρώπινη καρδιά β) Οι τέσσερις κοιλότητες της καρδιάς. Φωτογραφία των Patrick J. Lynch και C. Carl Jaffe. (flickr.com commercial use allowed)

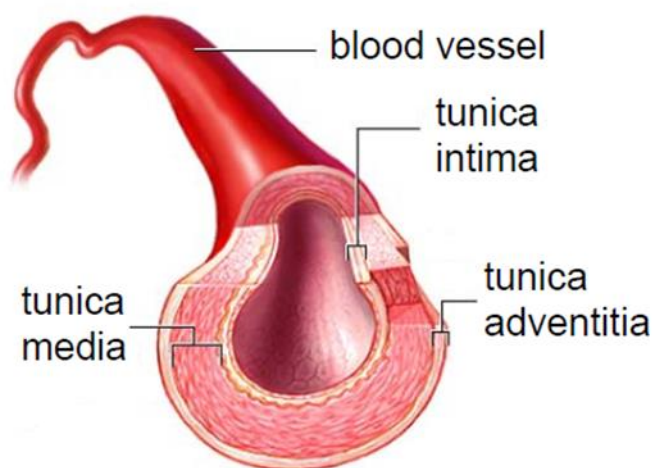
## 1.2. Τα αγγεία της καρδιάς

Το αγγειακό σύστημα, που ονομάζεται επίσης κυκλοφορικό σύστημα, επιτελεί τη μετακίνηση θρεπτικών συστατικών και αερίων (π.χ. οξυγόνο) στην περιφέρεια του σώματος, σε κάθε ζωντανό κύτταρο και ιστό, καθώς και την απομάκρυνση των αποβλήτων (π.χ. διοξειδίου του άνθρακα) από τα κύτταρα. Το αγγειακό σύστημα μπορεί να χωριστεί στο λεμφικό σύστημα, το οποίο κατανέμει τη λέμφο στα λεμφικά αγγεία και όργανα, και στο καρδιαγγειακό σύστημα, το οποίο κατανέμει το αίμα μέσω των αγγείων. Δύο διαφορετικοί τύποι αγγείων υπάρχουν στο καρδιαγγειακό σύστημα: οι αρτηρίες που μεταφέρουν το αίμα μακριά από την καρδιά, ενώ οι φλέβες μεταφέρουν το αίμα πίσω στην καρδιά. Όλες οι αρτηρίες, με εξαίρεση την πνευμονική και την ομφαλική αρτηρία, φέρουν οξυγονωμένο αίμα.

Τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων αποτελούνται από τρεις στιβάδες ή χιτώνες (Εικ. 2). Ο έξω χιτώνας αποτελεί το εξωτερικό στρώμα που βοηθά στην εισχώρηση του αγγείου στο περιβάλλον του, προσδίδει στήριξη, νεύρωση και αγγείωση στα αγγεία. Αποτελείται από ινώδη συνδετικό ιστό. Ο μέσος χιτώνας είναι το μεσαίο στρώμα των αιμοφόρων αγγείων. Αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα και ελαστικό ιστό και διακρίνεται από τον εσωτερικό χιτώνα από το χρώμα του και από την εγκάρσια διάταξη των ινών του. Η συγκεκριμένη στοιβάδα έχει το μεγαλύτερο πάχος και τα μυϊκά κύτταρά του περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό χασματοσυνδέσμων που άγουν ερεθίσματα. Ο έσω χιτώνας είναι η εσωτερική μονοστιβάδα κυττάρων και ορίζεται ως η περιοχή του αρτηριακού τοιχώματος από την ενδοθηλιακή επιφάνεια του αυλού (ενδοθήλιο) ως το περιθώριο του μέσου χιτώνα (Faller et al. 2004). Το εσωτερικό του

αγγείου που περικλείεται από το ενδοθήλιο είναι ο αυλός του αγγείου, η περιοχή στην οποία κυκλοφορεί το αίμα.

Οι αρτηρίες και οι φλέβες μοιάζουν στη δομή τους όσον αφορά τις τρεις στοιβάδες τους, όπως προαναφέρθηκε. Εντούτοις, σε αντίθεση με τις φλέβες, οι αρτηρίες έχουν μία ελαστική μεμβράνη μεταξύ του έσω και έξω χιτώνα. Επιπλέον, ο μυϊκός χιτώνας των αρτηριών είναι καλύτερα ανεπτυγμένος και περιλαμβάνει σε πλειονότητα ελαστικές ίνες. Αυτό το μυϊκό στρώμα, είναι η κινητήρια δύναμη των αιμοφόρων αγγείων, καθώς ρυθμίζει τη ροή του αίματος και την αρτηριακή πίεση, με τη διεύρυνση και τη συστολή της διαμέτρου, του αιμοφόρου αγγείου (Faller et al 2004).



Εικόνα 2: Αναπαράσταση του αιμοφόρου αγγείου. Έσω χιτώνας (tunica intima), έξω χιτώνας (tunica adventitia) και ο μέσος χιτώνας (tunica media). Μία εικόνα του National Institutes of Health (NIH) (flickr commercial use allowed).

## 2. Στεφανιαία Νόσος

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι μία ασθένεια που εμφανίζει ποικίλη αιτιολογία, ωστόσο με μία κοινή παθολογία σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις. Ειδικά, παρατηρείται ανεπάρκεια των στεφανιαίων αρτηριών που έχει ως αποτέλεσμα την διατάραξη του ισοζυγίου προσφοράς και απαίτησης σε οξυγόνο ( $O_2$ ) του καρδιακού μυός (μυοκαρδίο). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αιμάτωση του τελευταίου, γίνεται από τις δύο στεφανιαίες αρτηρίες και από τους επιμέρους κλάδους τους.

Η στεφανιαία νόσος προκαλεί ακαριαίο θάνατο που αποτελεί και την πρώτη, τελευταία και μοναδική εκδήλωση της νόσου. Η ασθένεια ευθύνεται για τη θνησιμότητα ενός

υψηλού ποσοστού ανθρώπων στις βιομηχανικές χώρες. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η ΣΝ αποτελεί μία από τις πιο θανατηφόρες ασθένειες, καθώς οδηγεί στο θάνατο 1 στους 4 άντρες και 1 στις 5 γυναίκες ετησίως που στατιστικά αντιπροσωπεύει το 50% των θανάτων από καρδιολογικές ασθένειες.

Σύμφωνα με μία έρευνα που πραγματοποίησε η Health Survey for England το 2006 στο Department of Health του Ηνωμένου Βασιλείου, το 3% των ενηλίκων πάσχουν από στηθάγχη και το 0,5% των ενηλίκων είχαν ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου μέσα στους τελευταίους 12 μήνες. Η στηθάγχη και το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελούν τα βασικότερα συμπτώματα εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου (Fox et al. 2009).

### 2.1. Παθολογία

Γνωρίζοντας πως η στεφανιαία νόσος προκαλείται από την ανεπάρκεια των στεφανιαίων αρτηριών, θεωρείται απαραίτητο να γίνει αναφορά στους δύο βασικούς παράγοντες που την προκαλούν. Οι παράγοντες αυτοί χωρίζονται στους ενδοστεφανιαίους και τους εξωστεφανιαίους.

Οι **ενδοστεφανιαίοι παράγοντες** (Αυξημένη αντίσταση των στεφανιαίων αρτηριών) χωρίζονται επιμέρους στους αγγειακούς και τους μυοκαρδιακούς.

Στους αγγειακούς παράγοντες περιλαμβάνεται η μακροαγγειοπάθεια (95% των περιπτώσεων). Στην προκειμένη περίπτωση, παρατηρείται στένωση των μεγάλων επικάρδιων στεφανιαίων αρτηριών, λόγω της δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας. Η μακροαγγειοπάθεια ξεκινά στα πρώιμα στάδια της παιδικής ηλικίας και εξελίσσεται αργά και χωρίς συμπτώματα μέχρι να προκύψει η δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, οι συνέπειες της οποίας εκδηλώνονται στην ενήλικη ζωή. Η ρήξη μιας τέτοιας αθηρωματικής πλάκας και η δημιουργία θρόμβου, έχει ως αποτέλεσμα την απόφραξη του συγκεκριμένου αγγείου και την πρόκληση εμφράγματος του μυοκαρδίου (MJ Davis 1992).

Επίσης, μία άλλη συνιστώσα, η μικροαγγειοπάθεια (5% των περιπτώσεων) παρατηρείται όταν υπάρχει στένωση των μικρών ενδο-μυοκαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, μία κατάσταση που δε γίνεται αντιληπτή σε μια τυπική στεφανιογραφία. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις δεν εντοπίζονται στενώσεις στα μεγάλα επικαρδιακά αγγεία

κατά την στεφανιογραφία. Η μικροαγγειοπάθεια μπορεί να προκύψει αν ο πάσχων εμφανίζει σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση ή/και αγγειίτιδες.

Στους μυοκαρδιακούς παράγοντες περιλαμβάνονται η υπερτροφία του μυοκαρδίου και η αρτηριακή υπέρταση και ταχυκαρδία.

Στην περίπτωση της υπερτροφίας του μυοκαρδίου, παρατηρείται μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και συγχρόνως αυξημένη τελοδιαστολική πίεση, ενώ η αρτηριακή υπέρταση και η ταχυκαρδία έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του καρδιακού έργου με την κλινική εκδήλωση της στηθάγχης.

Οι **έξωστεφανιαίοι παράγοντες** περιλαμβάνουν τους καρδιακούς παράγοντες, όπως παραδείγματος χάριν οι αρρυθμίες και η νόσος της αορτικής βαλβίδας και τους εξωκαρδιακούς παράγοντες που σχετίζονται με τις απαιτήσεις που έχει το μυοκάρδιο για παροχή οξυγόνου. Περιπτώσεις στις οποίες η προσφορά οξυγόνου είναι είτε μειωμένη ή αυξημένη συγκριτικά με τις φυσιολογικές τιμές (>95%), είναι πιθανόν να οδηγήσουν σε στεφανιαία ανεπάρκεια (MJ Davis 1992).

Η παθογένεια της νόσου, καθώς και η νοσηρότητα που προκύπτει συνήθως είναι ανάλογη του βαθμού της στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών. Με βάση το βαθμό στένωσης του αυλού του αγγείου, προκύπτουν τέσσερα στάδια στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών: Στάδιο I: Στένωση 25-49%, Στάδιο II: Στένωση 50-74%, Στάδιο III: Στένωση 75-99% (κριτική στένωση), Στάδιο IV: Πλήρης Απόφραξη (100%).

Η ροή του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες καθορίζεται από τρεις παράγοντες: τη διαστολική αρτηριακή πίεση, τη διάρκεια της διαστολής, την αντίσταση των στεφανιαίων αρτηριών

Σε περιπτώσεις που ο βαθμός στένωσης είναι μεγαλύτερος από 50% εμφανίζονται διαταραχές στην αιμάτωση του μυοκαρδίου, μία κατάσταση που ωστόσο αντισταθμίζεται από την παράπλευρη κυκλοφορία. Σε καταστάσεις κριτικής στένωσης, η παράπλευρη κυκλοφορία δεν υπάρχει και ο πάσχοντας εμφανίζει συμπτώματα στηθάγχης-μόχθου.

Σε φυσιολογικά πλαίσια ο οργανισμός φροντίζει ώστε να υπάρχει ένα ισοζύγιο ανάμεσα στο προσφερόμενο και καταναλισκόμενο O<sub>2</sub> του μυοκαρδίου. Έπειτα από μία διαταραχή αυτού του ισοζυγίου (προσφερόμενο O<sub>2</sub> > καταναλισκόμενο O<sub>2</sub> ή

προσφερόμενο  $O_2$  < καταναλισκόμενο  $O_2$ ) προκύπτει η ισχαιμία, που αποτελεί και τη βασική κλινική εικόνα της στεφανιαίας νόσου (Fuster et al. 1992).

## 2.2. Αίτια εμφάνισης και επιδημιολογία

Μία πληθώρα παραγόντων οδηγούν στην αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου στο σύγχρονο άνθρωπο. Σε αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνεται η διαίτα, η υιοθέτηση ενός ανθυγιεινού τρόπου ζωής, καθώς και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού της νόσου. Παρακάτω, παρατίθενται συνοπτικά, οι διάφοροι παράγοντες που συνδέονται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και με φθίνουσα σειρά επικινδυνότητας.

### *Λιπίδια και Δίαιτα*

Έχει παρατηρηθεί, ότι υπάρχει μια άμεση συσχέτιση ανάμεσα στον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και στα επίπεδα χοληστερίνης του αίματος. Έχει υπολογισθεί πως το 75% της χοληστερίνης που κυκλοφορεί στο αίμα βρίσκεται με τη μορφή λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), ενώ το 20% της με τη μορφή υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL). Το φαινόμενο της δυσλιπιδαιμίας, αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Στο φαινόμενο αυτό σημειώνεται αύξηση της συνολικής χοληστερόλης (LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων), ενώ το ποσοστό της HDL χοληστερόλης στο αίμα μειώνεται και είναι αντιστρόφως ανάλογο με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η λιποπρωτεΐνη α αποτελεί επίσης έναν διακριτό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΣΝ. Ενώ η λειτουργία της δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, έχει συσχετιστεί με την οικογενή ΣΝ και εντοπίζεται στην αθηροσκληρωτική πλάκα σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου (>300mg/dl).

### *Κάπνισμα*

Κατά προσέγγιση, το 24% των θανάτων με αίτιο τη ΣΝ στους άνδρες και το 11% στις γυναίκες συνδέεται με το κάπνισμα. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου από το κάπνισμα είναι ανάλογος με τον αριθμό των τσιγάρων. Έτσι, υπογραμμίζεται πως τα άτομα που καπνίζουν περισσότερα από 20 τσιγάρα ανά ημέρα διατρέχουν τριπλάσιο κίνδυνο να εκδηλώσουν τη νόσο σε σχέση με τους μη καπνιστές.



Το κάπνισμα μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου μέσω: της επέκτασης της αθηροσκλήρωσης, της αύξησης της θρομβογένεσης και της αγγειοσύσπασης, της πρόκλησης υπέρτασης, της αύξησης της καρδιακής συχνότητας της αύξησης των αναγκών του μυοκαρδίου σε O<sub>2</sub> και της μείωσης της ικανότητας μετακίνησης του οξυγόνου. Τέλος, μπορεί να οδηγήσει στην υποτροπή της στηθάγχης σε περιστατικά που έχει προηγηθεί επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης (αορτοστεφανιαία παράκαμψη και αγγειοπλαστική των στεφανιαίων) (Cowie et al. 1999).

### *Παχυσαρκία*

Το αυξημένο βάρος, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η χοληστερίνη σε επίπεδα πέραν του φυσιολογικού, ο μη-ινσουλίνο- εξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης και τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας είναι καταστάσεις που φαίνεται να είναι αλληλένδετες. Επομένως, τα άτομα με αυξημένο βάρος και κατ' επέκταση κακή σωματική κατάσταση, έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν στεφανιαία νόσο (Umesh et al. 2003).

### *Σακχαρώδης Διαβήτης*

Οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν μία από τις πιο επιθετικές εκφάνσεις της ΣΝ σε σύγκριση με τα πάσχοντα άτομα της ίδιας ηλικίας. Στα διαβητικά άτομα η νόσος τείνει να εμφανίζεται σε νεαρότερες ηλικίες απ' ότι στα φυσιολογικά. Σε αυτόν τον τύπο σακχαρώδη διαβήτη, η πιθανότητα εμφάνισης της στεφανιαίας αρτηριακής νόσου είναι διπλάσια ή ακόμη και τετραπλάσια απ' ότι σε φυσιολογικά άτομα (Cowie et al. 1999).

### *Συστηματική υπέρταση*

Υψηλή αρτηριακή πίεση συνεπάγεται και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Συγκεκριμένα, για κάθε 5 mmHg ελάττωσης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου, μειώνεται κατά 16% (Umesh et al. 2003).

### *Φύλο και Γεννητικές Ορμόνες*

Η στεφανιαία νόσος είναι υπεύθυνη για το θάνατο διπλάσιου αριθμού αντρών απ' ότι γυναικών, ενώ η ασθένεια εμφανίζεται στις γυναίκες σε μεγαλύτερη ηλικία σε σύγκριση με τους άνδρες. Οι γυναίκες διαθέτουν συγκεκριμένες ορμόνες (οιστρογόνα)

που παρέχουν προστατευτική δράση από τέτοιες δυσάρεστες επιπλοκές, μία προστασία που μετά την εμμηνόπαυση παύει κι έτσι οι γυναίκες έχουν τις ίδιες πιθανότητες ανάπτυξης της νόσου με τους άνδρες. Αξίζει να σημειωθεί πως η λήψη αντισυλληπτικών είναι πολύ πιθανόν να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ και τα νεότερα, τρίτης γενιάς φαρμακευτικά σκευάσματα αποδεικνύονται λιγότερο επικίνδυνα (Hulley et al. 1998).

#### *Οικογενειακό Ιστορικό*

Ένα άτομο που έχει συγγενή πρώτου βαθμού νεότερο των 70 ετών, ο οποίος φέρει στο ιστορικό του περιπτώσεις εμφάνισης ΣΝ, έχει διπλάσιες ή τετραπλάσιες πιθανότητες να νοσήσει σε σύγκριση με ένα άτομο, δίχως προηγούμενο οικογενειακό ιστορικό. Συνεπάγεται, λοιπόν, μια γενετική προδιάθεση στην ασθένεια σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό (Hulley et al. 1998).

#### *Φυλή-Γεωγραφική Θέση-Κοινωνική Τάξη*

Σε ορισμένες περιπτώσεις η ΣΝ μπορεί να εμφανίζεται με διαφορετική συχνότητα σε άτομα που ανήκουν σε διαφορετικές φυλές (π.χ. οι Ασιάτες του Η.Β. εμφανίζουν πιο συχνά πρόωρο θάνατο από τη νόσο, σε σχέση με τους καταγόμενους από το Ηνωμένο Βασίλειο που ζουν εκεί), γεωγραφικές περιοχές (π.χ. θάνατοι από ΣΝ προκαλούνται πιο συχνά στα βόρεια του Η.Β. και σχετίζονται με την ποιότητα ζωής), ακόμη και κοινωνικές ομάδες ( π.χ. σύμφωνα με έρευνες το ποσοστό πρόωρων θανάτων από στεφανιαία νόσο είναι το τριπλάσιο για τους χειρωνακτικούς εργάτες σε σχέση με τους ελεύθερους επαγγελματίες) (Hulley et al. 1998).

#### *Πήξη του αίματος*

Ποικίλα στοιχεία υπεύθυνα για την θρομβογένεση μπορούν να αυξήσουν τη συχνότητα της ΣΝ. Τέτοια στοιχεία είναι παραδείγματος χάριν, τα επίπεδα του ινωδογόνου, η ενδογενής ινωδολυτική δραστηριότητα, το ιξώδες του αίματος και τα επίπεδα των παραγόντων πήξης του αίματος VII και VIII. Έχει παρατηρηθεί πως οι αναστολείς των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (π.χ. ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-I) εντοπίζονται σε υψηλότερα επίπεδα από το φυσιολογικό σε ορισμένους ασθενείς με τη νόσο (Umesh et al. 2003).

### 2.3. Διάγνωση Στεφανιαίας Νόσου

#### *Ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας*

Ένα φυσιολογικό Η.Κ.Γ δεν μας καθυστεράζει ως προς την πιθανότητας ύπαρξης στηθάγχης αν και στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχουν στοιχεία εμφράγματος του μυοκαρδίου το οποίο έχει προηγηθεί (κύματα Q, αναστροφή του κύματος T αποκλεισμός του αριστερού σκέλους). Από την άλλη πλευρά, το γεγονός εντοπισμού μικρού εύρους ανωμαλιών στο τμήμα S-T δεν σχετίζεται απαραίτητα με τη ΣΝ. Η ευαισθησία του Η.Κ.Γ είναι περίπου 50% και η ειδικότητά του περίπου 70%. Στην περίπτωση αποφρακτικής ΣΝ εντοπίζουμε στο Η.Κ.Γ αλλοιώσεις που εμφανίζονται με επεισόδια θωρακικού άλγους (μετατόπιση του τμήματος S-T, αναστροφή του τμήματος T). Οι εκτεταμένες αλλοιώσεις του Η.Κ.Γ δεν επιτρέπουν μια εμπειριστατωμένη πρόγνωση, διότι συνήθως σχετίζονται με σοβαρή και διάχυτη ΣΝ.

#### *Ακτινογραφία θώρακα*

Ασθενείς με στηθάγχη δίνουν στις περισσότερες περιπτώσεις φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα. Καρδιακή αύξηση και φλεβική υπέρταση σχετίζονται συνήθως με προηγούμενα εμφράγματα και δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Η ύπαρξη ενός αριστερού κοιλιακού ανευρύσματος, μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εντοπιστεί στην ακτινογραφία ως απασβέσωση στο εσωτερικό του καρδιακού περιγράμματος, αλλά σε κάθε περίπτωση τα ακτινογραφικά ευρήματα δεν εγγυώνται 100 % αξιοπιστία (Genders et al. 2011).

#### *Δοκιμασία κόπωσης*

Η δοκιμασία κόπωσης στον κυλιόμενο τάπητα είναι απαραίτητο κομμάτι στην εξέταση του ασθενούς με θωρακικό άλγος. Χαρακτηρίζεται ως συνέχεια της κλινικής εξέτασης και επιτρέπει στον εκάστοτε ειδικό να αποφασίσει αν είναι απαραίτητη κάποια επιπρόσθετη επεμβατική διερεύνηση (στεφανιαία αρτηριογραφία). Κατά τη διάρκεια του τεστ κοπώσεως λαμβάνονται υπόψιν διάφορες παράμετροι. Παρότι οι παράγοντες που λαμβάνονται σημαντικά υπόψιν είναι αρκετοί, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στις αλλοιώσεις του Η.Κ.Γ, στην εξωτερική όψη του ασθενούς, στην εμφάνιση των συμπτωμάτων, στην απάντηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας και στο ποσό του έργου που επιτεύχθηκε (Bourque et al. 2015).

Στα σύγχρονα εργαστήρια κόπωσης προτιμάται ο κυλιόμενος τάπητας παρά το ποδήλατο εργομετρίας ως ερέθισμα κόπωσης. Η φυσική άσκηση, την οποία πραγματοποιεί ο ασθενής, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε  $O_2$ , η οποία θα οδηγήσει στην εκδήλωση στηθάγχης του ασθενούς με σοβαρή ΣΝ. Το ποσό  $O_2$  που χρειάζεται κάθε χρονική στιγμή το μυοκάρδιο εξαρτάται από την καρδιακή παροχή (εξαρτώμενη από την καρδιακή συχνότητα) και η αύξηση του πρώτου βρίσκεται σε άμεση συνάρτηση με την αύξηση του δεύτερου. Αρτηριακή και συστολική πίεση εμφανίζονται ιδιαίτερα αυξημένες. Καθ' όλη τη διάρκεια του τεστ κοπώσεως πρέπει να λαμβάνεται πλήρες Η.Κ.Γ., αλλά και μετά απ' αυτό, ανά τακτά χρονικά διαστήματα, έως ότου καρδιακή συχνότητα και αρτηριακή πίεση φθάσουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις που εντοπίζονται κατά την περίοδο αποκατάστασης, αποτελούν δείκτη παρουσίας της στεφανιαίας νόσου (Genders et al. 2011).

#### *Στεφανιογραφία*

Μέσω της στεφανιαίας αρτηριογραφίας, μπορούμε να έχουμε μια πλήρη εικόνα της ανατομίας των στεφανιαίων αρτηριών. Το μεγαλύτερο μέρος των κλινικών μελετών βασίζεται στα αποτελέσματα της στεφανιαίας αρτηριογραφίας για να προσδιορίσει την πρόγνωση, και η αρτηριογραφία είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή την αγγειοπλαστική. Η εκτέλεση της εξέτασης στηρίζεται στη μέθοδο του Judkins, που αποτελεί μια τεχνική διαδερμικής μηριαίας προσπέλασης. Στη μέθοδο αυτή προ-διαμορφωμένοι καθετήρες προωθούνται ανάδρομα μέσα στην αριστερή κοιλία και σε καθεμία από τις δύο στεφανιαίες αρτηρίες, εναλλάξ (Genders et al. 2011).

### 3. Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη (CABG)

Η πρόταση της CABG (Coronary Artery Bypass Grafting), το 1953, ως μέσο που επιτρέπει την διενέργεια επεμβάσεων της καρδιάς, των πνευμόνων και των μεγάλων αγγείων του ανθρώπου (Πίν. 1), έφερε επανάσταση στην καρδιοχειρουργική αλλάζοντας εντελώς το πεδίο. Με τον όρο εξωσωματική κυκλοφορία (ECC, Extracorporeal Circulation) ή εναλλακτικά καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB, Cardiopulmonary Bypass), χαρακτηρίζουμε την παράκαμψη του καρδιοαναπνευστικού

συστήματος, έπειτα από υποκατάσταση της λειτουργίας του μέσω επικουρικής συσκευής, εξασφαλίζοντας την οξυγόνωση του αίματος εκτός του σώματος και την επαναφορά του στην κυκλοφορία. Η κατάσταση αυτή δημιουργεί ένα ελεγχόμενο καρδιογενές σοκ, με μειωμένη αρτηριακή πίεση της τάξης των 50-70mmHg. Κατά τη διενέργεια τέτοιων επεμβάσεων πραγματοποιείται μεταβολή της θερμοκρασίας του ανθρώπινου σώματος που στοχεύει στην συστηματική υποθερμία και τη μείωση του μεταβολισμού των οργάνων, αποφεύγοντας έτσι την μεταβολική οξέωση (Sarkar and Prabhu 2017).

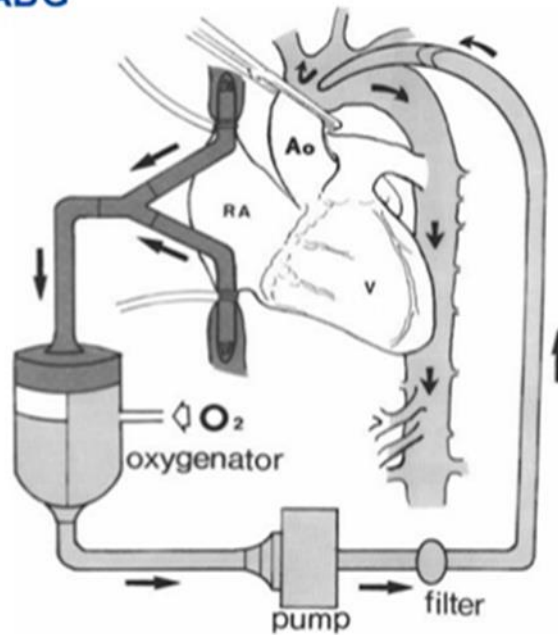
Υπάρχουν δύο διαφορετικές μέθοδοι για να γίνει μια επέμβαση ανοιχτής καρδιάς. Ο παραδοσιακός τρόπος, ο οποίος ονομάζεται CABG σε αντλία που εκτελείται στο 80-85% των περιστατικών και ο νεότερος τρόπος, ο οποίος ονομάζεται CABG εκτός λειτουργίας αντλίας. Οι μέθοδοι αυτοί χρησιμοποιούνται κατά κόρον σε χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, αντικατάστασης ή επιδιόρθωσης μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδας, επιδιόρθωσης της κυκλοφορίας σε περιπτώσεις ανευρύσματος, καθώς και σε διάφορες περιπτώσεις επιδιόρθωσης συγγενών καρδιοπαθειών (Shroyer et al. 2009).

*Πίνακας 1: Είδη καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων που εκτελούνται με μεγαλύτερη συχνότητα*

<b>Τύπος Καρδιοχειρουργικής Επέμβασης</b>
Επιδιόρθωση Αορτής
Επιδιόρθωση Συγγενών Καρδιοπαθειών
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG)
Μεταμόσχευση καρδιάς
Προσθήκη Συσκευής Υποβοήθησης της Αριστερής Κοιλίας (LVAD)
Αντικατάσταση Καρδιακής Βαλβίδας
Σύγκλειση Μεσοκοιλιακής Επικοινωνίας
Ανευρυσματεκτομή Θωρακικής Αορτής
Χειρουργική κολπικής μαρμαρυγής
Εγχείρηση κατά Ross

### 3.1. On-pump CABG

#### On-pump CABG



Εικόνα 3: Ο μηχανισμός λειτουργίας της αντλίας παράκαμψης.

Το On-pump CABG είναι μια διαχρονική διαδικασία που εκτελείται με διακοπή της λειτουργίας της καρδιάς. Η παροχή αίματος πρέπει να παρέχεται στο υπόλοιπο σώμα όταν σταματήσει η καρδιά. Ως εκ τούτου, οι χειρουργοί χρησιμοποιούν την καρδιοπνευμονική συσκευή παράκαμψης (επίσης γνωστή ως μηχανή καρδιάς-πνεύμονα ή αντλία), ένα τεχνητό σύστημα κυκλοφορίας που εκτελεί το έργο της καρδιάς και των πνευμόνων. Καθετήρες (κάνουλες) τοποθετούνται στην καρδιά για την αποστράγγιση του ακαθάριστου αίματος στην αντλία, όπου καθαρίζεται και αντλείται πίσω στον ασθενή. Το αίμα λόγω της βαρύτητας οδηγείται στο φλεβικό ρεζερβουάρ (αιματοδεξαμενή) όπου συνεντοπίζεται ο οξυγονωτής και πραγματοποιείται η ανταλλαγή αερίων. Έπειτα, το αίμα περνά στη φυγόκεντρο ή την κυλινδρική αντλία που ωθεί το αίμα από τον οξυγονωτή και τον θερμαντήρα/ψύκτη, στην αρτηριακή κάνουλα που συνδέεται με τον ασθενή. Το οξυγονωμένο αίμα, αφού αποκτά την κατάλληλη θερμοκρασία, επιστρέφει στην ανιούσα αορτή, παρακάμπτοντας έτσι την καρδιά και τους πνεύμονες. Με αυτό τον τρόπο, η καρδιά μπορεί να σταματήσει με ασφάλεια με εξειδικευμένα φάρμακα που όχι μόνο θα τη αναστείλουν, αλλά θα την θρέψουν όταν παραμείνει «εκτός λειτουργίας». Στη συνέχεια κατασκευάζονται τα μοσχεύματα παράκαμψης. Στο τέλος της διαδικασίας, η καρδιά

επανεκκινείται (Shroyer et al. 2009). Η καρδιοπνευμονική συσκευή παράκαμψης αποσυνδέεται μετά την απομάκρυνση των καθετήρων από την καρδιά.

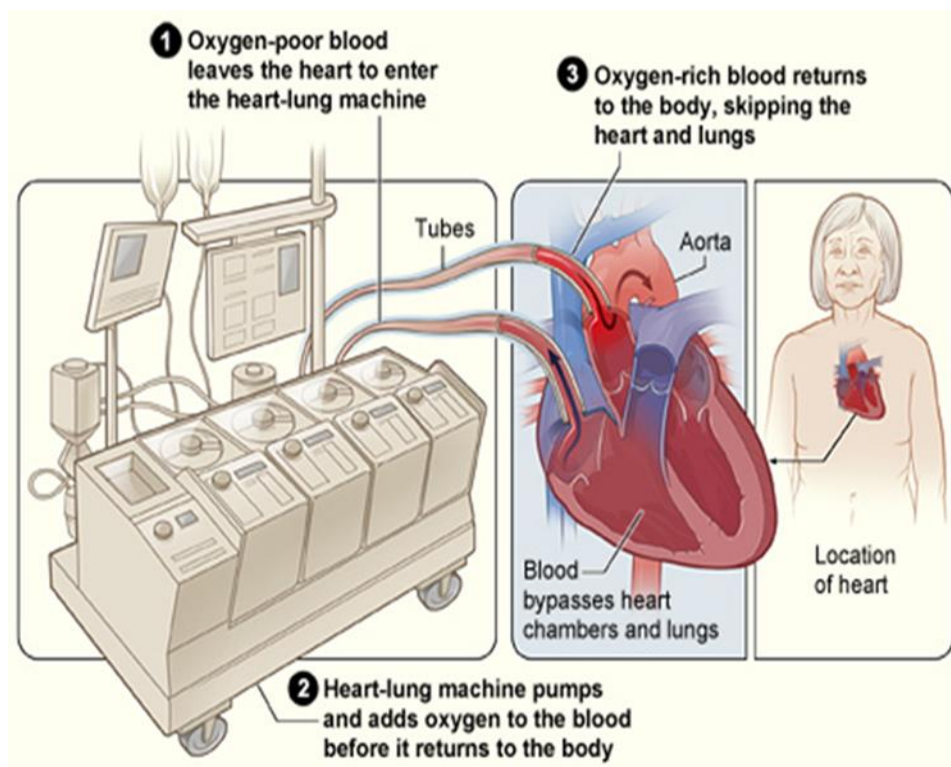
Η ροή του αίματος που δημιουργεί η αντλία είναι μη σφυγμική. Αυτός είναι και ο λόγος που μπορεί να παρατηρηθεί διαταραχή της ροής στο μυοκάρδιο, τον εγκέφαλο και τους νεφρούς, καταστροφή των αιμοπεταλίων, αυξημένη αιμόλυση, αύξηση των συστηματικών αντιστάσεων, οξέωση και κατανάλωση O<sub>2</sub> στους ιστούς (Gravlee G. et al. (Eds) 2000).

Στις γραμμές υποδοχής αίματος από τον ασθενή, αλλά και στη γραμμή επιστροφής αίματος, παρεμβάλλονται φίλτρα για τα στερεά συγκρίματα (λίπος, ινική, θρόμβοι, τεμάχια ιστού) και τον αέρα. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης, επιτυγχάνεται καρδιοπληγία με τη χορήγηση ενός κρυσταλλικού διαλύματος που περιέχει κάλιο και χρησιμοποιείται για την άμεση αναστολή της καρδιακής λειτουργίας. Για να μειωθεί στο ελάχιστο η πιθανότητα θρομβογένεσης, οι σωλήνες σύνδεσης του κυκλώματος επενδύονται με σιλικόνη που εξασφαλίζει χαμηλή επιφανειακή τάση (Gravlee G. et al (Eds) 2000).

Με τη σύνδεση του συστήματος με τον ασθενή, το μερικών-λίτρων χωρητικότητας σύστημα περιέχει αέρα ο οποίος αν δεν αφαιρεθεί θα οδηγήσει σε εμβολή και θνητότητα. Γι' αυτόν το λόγο, γίνεται χρήση ενός διαλύματος πλήρωσης (priming solution) που, ωστόσο, μειώνει τον αιματοκρίτη και αραιώνει περαιτέρω τις πρωτεΐνες του πλάσματος λόγω αιμοαραίωσης, μία κατάσταση που οδηγεί σε αυξημένες ανάγκες μεταγγίσεων.

Η αντλία CABG αποτελεί σήμερα μια ασφαλή διαδικασία που ελλοχεύει μικρό κίνδυνο θανάτου και/ή επιπλοκών. Ασθενείς χαμηλού κινδύνου εμφανίζουν επιπλοκές σε ποσοστό μεταξύ του 1-2%. Οι λοιπές, απειλητικές για την υγεία, συνθήκες του ασθενούς, αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας. Μερικές από τις σημαντικές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν με αυτή την τεχνική είναι η εγκεφαλική, η νεφρική ή η ηπατική ανεπάρκεια, η διαταραχή της νοητικής λειτουργίας και η αιμορραγία (Prem S. et al 2006). Αυτές οι επιπλοκές οφείλονται στη χρήση της αντλίας και στην ανάγκη χειρισμού τόσο της καρδιάς, όσο και των μεγάλων αρτηριών, για την τοποθέτηση του ασθενούς στο σύστημα. Η ανάπτυξη νέας τεχνολογίας, σήμερα, οδήγησε στην επίτευξη ασφαλούς μηχανής καρδιάς-πνευμόνων. Οι χειρουργοί έχουν κατανοήσει τους

διάφορους λόγους που οδηγούν στην εμφάνιση επιπλοκών, τους αναγνωρίζουν και λαμβάνουν τις απαραίτητες προφυλάξεις. (Schachner T et al. 2005)



Εικόνα 4: Απεικόνιση ενός τυπικού μηχανήματος αντλίας που χρησιμοποιείται σε ένα χειρουργείο CPB.

Η καρδιοπνευμονική παράκαμψη και η καρδιοπληγία παρέχουν ένα ακίνητο πεδίο που διευκολύνει τον χειρισμό της καρδιάς, σταθεροποιεί την περιοχή της αναστόμωσης και εγγυάται την ποιότητά της.

Ωστόσο, η επαφή αίματος με το καρδιαγγειακό κύκλωμα παράκαμψης για παρατεταμένη περίοδο, προκαλεί συστηματική φλεγμονώδη απόκριση και διαταραχές της αιμόστασης. Η βιολογική έρευνα καταδεικνύει πως στην αντλία CABG παράγονται, με σημαντική αύξηση, οι ακόλουθοι βιοχημικοί, κυτταρικοί και φλεγμονώδεις δείκτες σε σύγκριση με το OPCAB(Off-Pump Coronary Artery Bypass):

- Συμπλήρωμα, που ενεργοποιείται μέσω των κλασσικών και εναλλακτικών οδών
- Παράγοντας νέκρωσης όγκων  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), η C αντιδρώσα πρωτεΐνη, ελαστάση



- Ιντερλευκίνη-6, ιντερλευκίνη-8, ιντερλευκίνη-10
- Λευκοκύτταρα
- Υποξανθίνη της ουρίας, ξανθίνη και μαλονιοδιαλδεΰδη ως δείκτες οξειδωτικού στρες
- Οι διαταραχές στην αιμόσταση μετά από την αντίδραση CABG έχουν καταδειχθεί με χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων, χαμηλότερο πλασμινογόνο και υψηλότερα επίπεδα D-διμερούς μετά από χειρουργική επέμβαση

Η σύνδεση CABG με την αντλία σχετίζεται επίσης με:

- Μικροεμβολισμό αερίου και σωματιδίων από συστατικά του αίματος και λιπιδίων καθώς περνούν από το καρδιοπνευμονικό κύκλωμα παράκαμψης .

(Schulze C. et al 2000, Gerritsen W.B.M et al 2001 , Casati V 2001, Prof. Nawwar Al-Attar 2007)

### 3.2. Στεφανιαία αιμάτωση σε πάλλουσα καρδιά (OPCAB)

Η στεφανιαία παράκαμψη σε πάλλουσα καρδιά (OPCAB, Off-Pump Coronary Artery Bypass) θεωρείται η νεότερη μέθοδος για την εκτέλεση CABG. Οι επιπλοκές του CABG κατά την χρήση της αντλίας, ειδικά το εγκεφαλικό επεισόδιο και η μείωση στην ανώτερη νοητική λειτουργία, ώθησαν την ανάπτυξη αυτής της τεχνικής. Αυτή η διαδικασία εκτελείται χωρίς τη χρήση της μηχανής καρδιάς-πνευμόνων. Παρότι εξαλείφεται οριστικά η τοποθέτηση ειδικών σωλήνων για την χρήση τεχνητής κυκλοφορίας και η υπερβολική χειραγώγηση της αορτής, αυτή η τεχνική εισάγει μια νέα πολυπλοκότητα της σύνδεσης των μοσχευμάτων στην καρδιά, εφόσον η τελευταία συνεχώς μετακινείται και γεμίζει με αίμα (Detter C et al. 2002). Ειδικές συσκευές μπορούν να σταθεροποιήσουν το συγκεκριμένο τμήμα της καρδιάς έτσι ώστε να καθίσταται δυνατή η ραφή σε ένα σχετικά ακίνητο αγγείο. Ο κίνδυνος θανάτου και / ή επιπλοκών από το CABG εκτός λειτουργίας αντλίας είναι επίσης περίπου 1% έως 2% σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Ωστόσο, πρόκειται για μια εξαιρετικά εξειδικευμένη διαδικασία που εκτελείται σήμερα από μερικούς μόνο, έμπειρους χειρουργούς με καλά αποτελέσματα. (Ehsan et al. 2004)

Η ανάπτυξη του OPCABG βασίστηκε στη μείωση της επίπτωσης και / ή της σοβαρότητας αυτών των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων με την εξάλειψη της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Κλινικά, το OPCABG έχει, πράγματι, δείξει βελτιωμένα αποτελέσματα με οφέλη, όπως:

- Μειωμένη φλεγμονώδη απόκριση
- Μικρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία
- Μειωμένη εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου και νοητικών προβλημάτων
- Μειωμένη απαίτηση σε μεταγγίσεις αίματος ή παράγωγά του και διαταραχές πήξης
- Μειωμένη νοσηρότητα και θνησιμότητα
- Μειωμένη διάρκεια εντατικής θεραπείας και διαμονής σε νοσοκομείο

(Arom KV et al 2000, Brown PP et al 2002, Prof. Nawwar Al-Attar 2007 , Sharony R et al 2003)

#### 4. Πήξη του αίματος

Η θρόμβωση είναι η επιβλαβής ενεργοποίηση της πήξης του αίματος και συνδέεται τυπικά με την εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων, ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων και άλλων παθολογιών, που σχετίζονται με την φραγή αιμοφόρων αγγείων.

Η θρόμβωση συμβαίνει ως αποτέλεσμα της δημιουργίας θρόμβων αίματος από αιμοπετάλια και ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυτοί οι θρόμβοι αίματος μπορούν να φράξουν τα αιμοφόρα αγγεία, προκαλώντας εκτεταμένη βλάβη στους ιστούς και χειροτερεύοντας την ασθένεια στα άτομα που προσβάλλονται (Achneck et al. 2010).

Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναλυθεί η διαδικασία της πήξης του αίματος, η δημιουργία του θρόμβου, καθώς και οι εργαστηριακές δοκιμασίες που ελέγχουν την πήξη του αίματος κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης.

#### 4.1. Αιμόσταση

Η πρωτογενής αιμόσταση προκύπτει από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αιμοπεταλίων, των τοιχωμάτων των αγγείων και των προσκολλητικών πρωτεϊνών που οδηγούν στο σχηματισμό του αρχικού «φραγμού αιμοπεταλίων». Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εντοπίζονται στο αγγειακό τοίχωμα, παρουσιάζουν αντιθρομβωτικές ιδιότητες, λόγω πολλών παραγόντων. Οι αρνητικά φορτισμένες γλυκοζαμινογλυκάνες, τύπου ηπαρίνης, τα ουδέτερα φωσφολιπίδια, η σύνθεση και έκκριση αναστολέων των αιμοπεταλίων, οι αναστολείς πήξης και ενεργοποιητές ινωδόλυσης, είναι μερικοί από αυτούς. Σε αντίθεση, η εσωτερική ενδοθηλιακή στοιβάδα είναι θρομβογόνο και περιέχει κολλαγόνο, τον παράγοντα Von Willebrand (vWF) και άλλες πρωτεΐνες, όπως η λαμινίνη, η θρομβοσπονδίνη και η βιτρονεκτίνη, που εμπλέκονται στην πρόσφυση των αιμοπεταλίων (Lasne et al. 2006).

Τα αιμοπετάλια, που αποτελούν κυτταρικά θραύσματα μεγακαρυοκυττάρων, λαμβάνουν κεντρικό ρόλο στην αιμόσταση, σχηματίζοντας τον αρχικό αιμοστατικό φραγμό που παρέχει μια επιφάνεια για τη συναρμολόγηση ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης και έχουν ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό του ινώδους, τη σταθεροποίηση συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων και την επακόλουθη δημιουργία του θρόμβου.

Φυσιολογικά, τα αιμοπετάλια δεν προσκολλώνται στο ανέπαφο αγγειακό ενδοθήλιο. Μετά από αγγειακή βλάβη, τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο κολλαγόνο και το vWF του εσωτερικού ενδοθηλιακού ιστού των αγγείων και μεταβάλλονται μορφολογικά. Σχηματίζοντας πολυάριθμα ψευδοπόδια, αυξάνουν δραστικά την επιφάνεια τους, δημιουργώντας έτσι έναν φραγμό (λευκός θρόμβος). Η δημιουργία του φραγμού αυτού, περιλαμβάνει την προσκόλληση αιμοπεταλίων, την έκκριση διαφόρων παραγόντων από τα αιμοπετάλια και την περαιτέρω συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Cines et al. 1998).

Όλα τα παραπάνω οδηγούν στην παραγωγή της κατάλληλης μήτρας, ώστε να παραχθεί ο θρόμβος. Σε περιπτώσεις που διαταράσσεται η ακεραιότητα των αγγείων, όπως για παράδειγμα κατά τη διάρκεια μίας χειρουργικής επέμβασης, επάγεται στην περιοχή η δράση του καταρράκτη της πήξης που προάγει τη θρόμβωση, ένας μηχανισμός που είναι γνωστός ως δευτερογενής αιμόσταση.

#### 4.2. Παράγοντες πήξης

Η έννοια της πήξης του αίματος χρονολογείται από τη δεκαετία του 1960 όταν οι Davie, Ratnoff και Macfarlane περιγράφουν για πρώτη φορά τη θεμελιώδη αρχή του καταρράκτη των προενζύμων που οδηγούν στην ενεργοποίηση της πήξης του αίματος, γνωστός ως καταρράκτης της πήξης του αίματος.

Η αιμόσταση, που ορίζεται ως η αναστολή της αιμορραγίας, διατηρεί μία ισορροπία μεταξύ θρόμβωσης και αιμορραγίας που υπάρχει στο σώμα έπειτα από περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της πήξης και του ινωδολυτικού συστήματος, καθώς και των αιμοπεταλίων και των τοιχωμάτων των αγγείων (Previtaly et al. 2011).

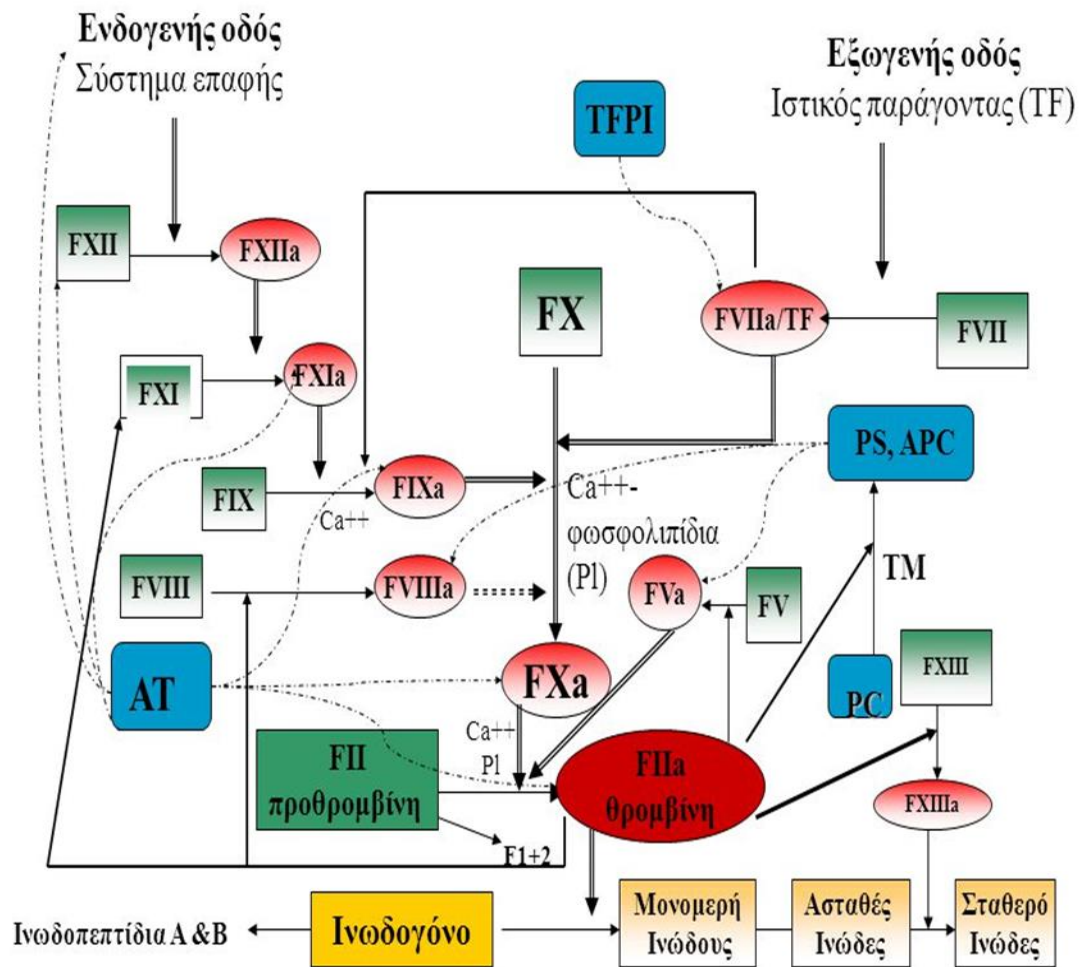
Συνήθως, η διαδικασία πήξης βρίσκεται κάτω από τον ανασταλτικό έλεγχο πολλών αναστολέων που περιορίζουν το σχηματισμό θρόμβου, αποφεύγοντας έτσι τη διάδοσή του. Αυτή η ευαίσθητη ισορροπία, διακόπτεται κάθε φορά που η προ-πηκτική δραστηριότητα των παραγόντων πήξης αυξάνεται ή μειώνεται η δραστηριότητα των φυσικών αναστολέων που απαντώνται στον οργανισμό.

#### 4.3. Ο κλασσικός καταρράκτης της πήξης

Ο μηχανισμός της πήξης περιλαμβάνει ένα πλήθος πρωτεϊνών του πλάσματος, κύτταρα του αίματος (λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια) καθώς και συστατικά του ενδοθηλίου των αγγείων. Στην κυκλοφορία του αίματος βρίσκονται σε ανενεργό μορφή η πλειονότητα των παραγόντων της πήξης. Ωστόσο, σε περίπτωση τραυματισμού ή οποιασδήποτε αγγειακής δυσλειτουργίας, ενεργοποιείται ο μηχανισμός πήξης με την μετατροπή των ανενεργών παραγόντων στη δραστική τους κατάσταση (Bombeli et al. 2004).

Ο μηχανισμός της πήξης, αποτελείται από ένα σύνολο διαδοχικών αντιδράσεων (καταρράκτης), οι οποίες ενεργοποιούνται με καταλυτικό μηχανισμό και έχουν ως τελικό στόχο, τη μετατροπή του διαλυτού ινωδογόνου, σε αδιάλυτο ινώδες και στη συνέχεια σε πλέγμα ινικής.

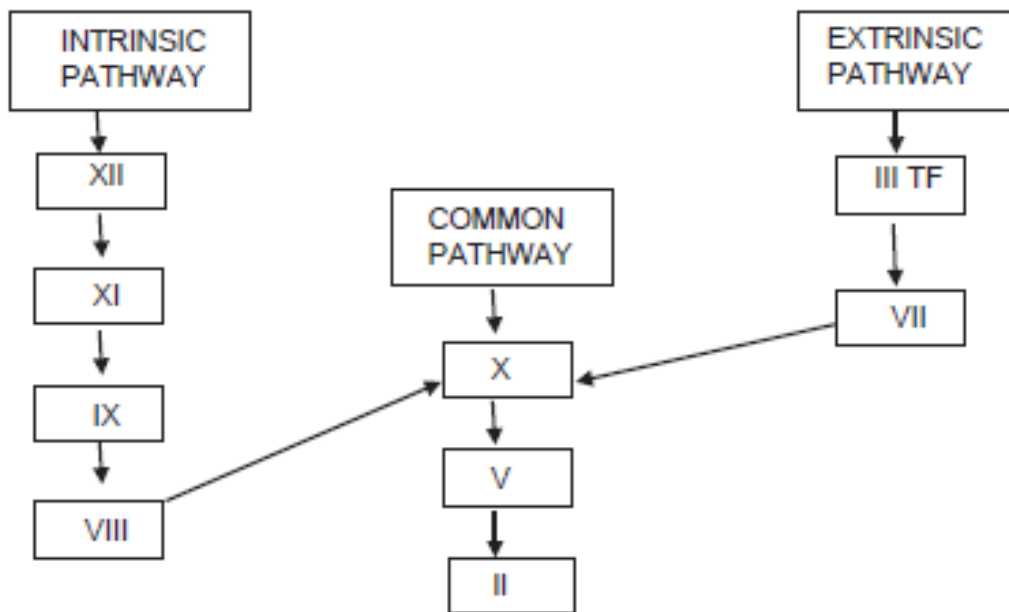
Από την πρώτη περιγραφή, η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης περιγράφεται μέσω δύο διαφορετικών οδών, της ενδογενούς και της εξωγενούς. Η ενεργοποίηση της «ενδογενούς» οδού, γίνεται μέσω του συστήματος «επαφής», και της «εξωγενούς», μέσω του ιστικού παράγοντα (Ashby et al. 1990).



## Μηχανισμός πήξης του αίματος, (MacFarlane, Nature 1964)

Εικόνα 5: Ο μηχανισμός πήξης του αίματος όπως δημοσιεύθηκε το 1964

Η πήξη του αίματος του ανθρώπου έχει παραδοσιακά ταξινομηθεί στην ενδογενή και εξωγενή οδό, οι οποίες συμπίπτουν με την ενεργοποίηση του παράγοντα X. Η θεωρία της πήξης του αίματος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την περιγραφή των δοκιμών πήξης in vitro, ωστόσο δεν περιγράφουν με ακρίβεια τις συνθήκες πήξης in vivo. Για το λόγο αυτό, έχει προταθεί ένα ακόμη μοντέλο για την πηκτικότητα το οποίο θα παρουσιασθεί μετά την ανάλυση των δυο γνωστών οδών. Αξίζει να σημειωθεί ότι το μοντέλο των δύο οδών δεν καταφέρνει να περιγράψει τον κεντρικό ρόλο των κυτταρικών επαφών που οδηγούν στην πήξη του αίματος (Ashby et al. 1990).



Εικόνα 6: Ο κλασσικός καταράκτης της πήξης

### Εξωγενής Οδός

Θεωρείται ως το πρώτο βήμα στην αιμόσταση που προκαλείται από το πλάσμα. Ενεργοποιείται από τον TF που εκφράζεται στον υπο-ενδοθηλιακό ιστό (Lasne et al. 2006). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το αγγειακό ενδοθήλιο ελαχιστοποιεί την επαφή μεταξύ του TF και των προ-πηκτικών παραγόντων του πλάσματος, αλλά ο αγγειακός τραυματισμός εκθέτει τον TF, ο οποίος με τη σειρά του δεσμεύεται με τον παράγοντα VIIa και το ασβέστιο, προωθώντας έτσι, τη μετατροπή του παράγοντα X στον Xa (Owens et al. 2010).

### Ενδογενής Οδός

Πρόκειται για μια παράλληλη οδό για την ενεργοποίηση της θρομβίνης από τον παράγοντα XII. Αρχίζει με την ενεργοποίηση του παράγοντα XII και τη συμμετοχή του μεγάλου μοριακού βάρους κινηνογόνου HMWK, την προ-καλλικρεΐνη και τον παράγοντα XI, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του παράγοντα XI. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XI ενεργοποιεί περαιτέρω τον παράγοντα IX ο οποίος, στη συνέχεια, δρα με τον συμπαράγοντα του (παράγοντα VIII) για να σχηματίσει το ενεργοποιημένο σύμπλοκο, σε μια φωσφολιπιδική επιφάνεια που τελικά ενεργοποιεί τον παράγοντα X (Hall et al. 2010).

### *Κοινή πορεία*

Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X, μαζί με τον συμπάγοντα του (παράγοντας V), τα φωσφολιπίδια των ιστών, τα φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων και το ασβέστιο, σχηματίζουν το σύμπλοκο προθρομβινάσης, το οποίο μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Αυτή η θρομβίνη διασπά το ινωδογόνο σε ινωδοπεπτίδια A και B και ενεργοποιεί τον παράγοντα XIII. Ακολουθεί ο πολυμερισμός των παραγόμενων μονομερών του ινώδους και η δημιουργία ασταθούς θρόμβου, ο οποίος υπό την επίδραση του ενεργοποιημένου παράγοντα XIII, μετατρέπεται σε αδιάλυτο θρόμβο ινώδους. Αυτό δημιουργεί ένα δίκτυο ινώδους το οποίο σταθεροποιεί τον θρόμβο και σχηματίζει έναν οριστικό αιμοστατικό φραγμό (Hall et al. 2010).

#### 4.4. Η σημερινή θεώρηση του καταρράκτη της πήξης - Κυτταρικό Μοντέλο Πήξης

Τα τρέχοντα στοιχεία υποστηρίζουν πως η ενδογενής οδός δεν είναι μία παράλληλη οδός, αλλά πράγματι αυξάνει την παραγωγή θρομβίνης που προέρχεται από την εξωγενή οδό. Το νεότερο μοντέλο περιγράφει την πήξη με τα ακόλουθα βήματα:

##### *Έναρξη*

Η έναρξη της πήξης ξεκινά με την έκφραση του TF, σε ένα τραυματισμένο αγγείο, που δεσμεύει τον παράγοντα VIIa με σκοπό την ενεργοποίηση των παραγόντων IX και X. Η ενεργοποίηση του παράγοντα IX από το σύμπλοκο TF-VIIa, λειτουργεί ως γέφυρα μεταξύ των οδών που έχουν περιγραφεί (εξωγενής και ενδογενής οδοί). Έπειτα, ο παράγοντας Xα συνδέεται με τον παράγοντα II για να σχηματίσει την θρομβίνη (παράγοντας IIa). Ωστόσο, αυτή η αντίδραση δεν είναι ιδιαίτερα αποδοτική (Triplet 2000).

##### *Ενίσχυση*

Δεδομένου ότι η ποσότητα της παραγόμενης θρομβίνης δεν επαρκεί, υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί θετικής ανάδρασης που δεσμεύουν τη θρομβίνη με τα αιμοπετάλια. Η θρομβίνη που δημιουργείται στη φάση της έναρξης, ενεργοποιεί περαιτέρω τον παράγοντα V και τον παράγοντα VIII, ο οποίος χρησιμεύει ως συμπάγοντας του

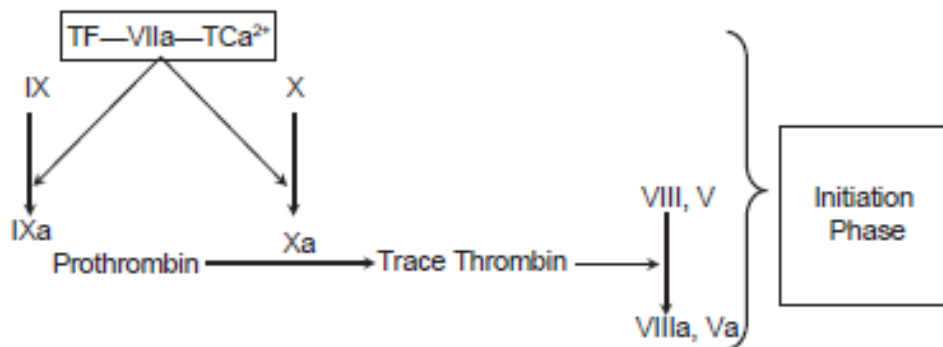
συμπλόκου προθρομβινάσης και επιταχύνει την ενεργοποίηση του παράγοντα II από τον παράγοντα Xa και του παράγοντα XI από τον παράγοντα IXa.

### Διάδοση

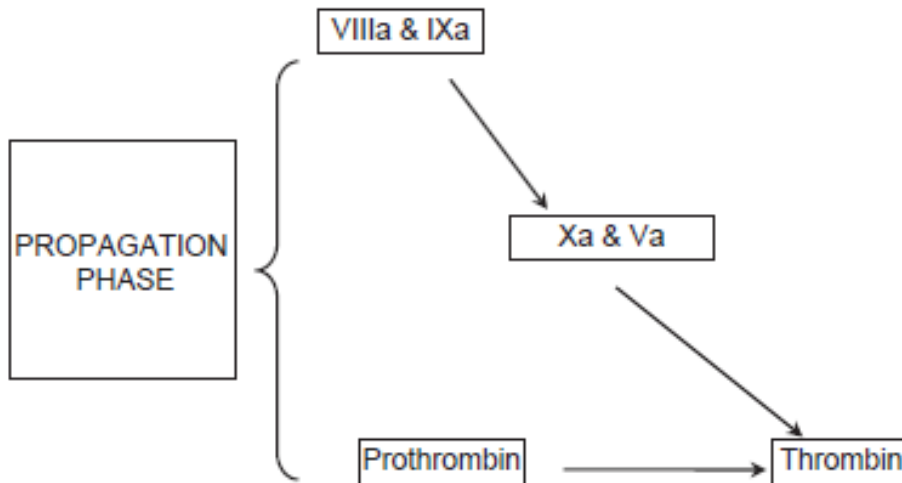
Τα συσσωρευμένα σύμπλοκα ενζύμων στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, οδηγούν σε έναν υψηλό ρυθμό παραγωγής θρομβίνης και ενεργοποίησης αιμοπεταλίων. Αυτό εξασφαλίζει τη συνεχή παραγωγή θρομβίνης και κατά συνέπεια ινώδους, σχηματίζοντας έτσι έναν αρκετά μεγάλο θρόμβο (Triplet 2000).

### Σταθεροποίηση

Η παραγωγή θρομβίνης οδηγεί σε ενεργοποίηση του παράγοντα XIII (παράγοντας σταθεροποίησης του ινώδους), ο οποίος συνδέει ομοιοπολικά τα πολυμερή ινώδους και παρέχει σταθερότητα στο ινώδες που ενσωματώνεται στο φραγμό των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, η θρομβίνη ενεργοποιεί τον αναστολέα TAFI που προστατεύει τον θρόμβο από την ινωδόλυση. Για μία πιο πλήρη κατανόηση του μηχανισμού, παρατίθεται η παρακάτω εικόνα (Lasne et al. 2006).







Εικόνα 7: Η σημερινή θεώρηση της πήξης.

#### 4.5. Εργαστηριακές δοκιμασίες

##### Χρόνος Προθρομβίνης (PT, INR)

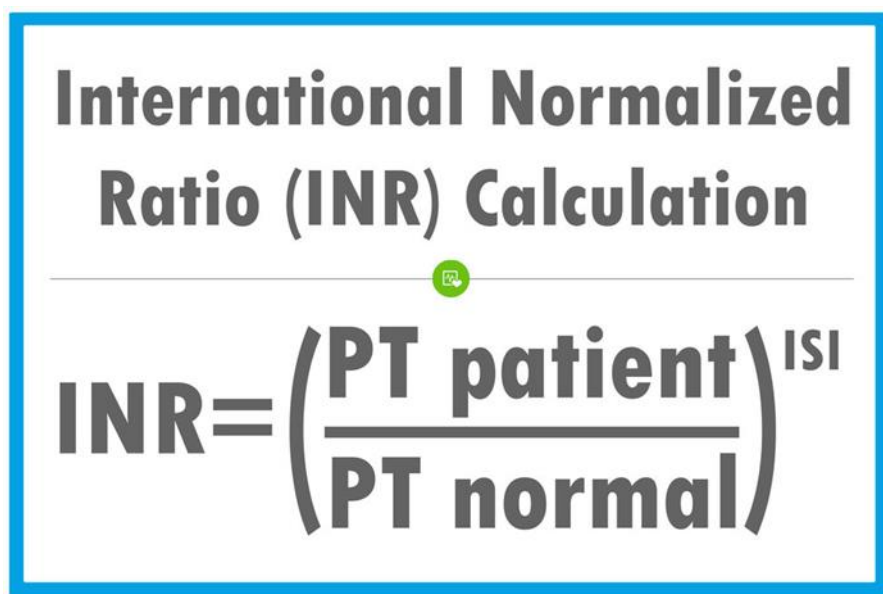
Ο χρόνος προθρομβίνης (Prothrombin Time, PT) χρησιμοποιείται για να εκτιμήσει πόσο καλά λειτουργεί η διαδικασία της πήξης. Αυτή η εξέταση είναι χρήσιμη για την ανίχνευση διαταραχών της πήξης του αίματος που προκαλείται, είτε από ανεπάρκεια ή από ελαττωματική λειτουργία των παραγόντων της πήξης που συνθέτουν το εξωγενές σύστημα. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν το Ινωδογόνο (Παράγοντας I), την Προθρομβίνη (Παράγοντας II) και τους Παράγοντες V, VII, και X. Εάν το αίμα του ασθενούς είναι ανεπαρκές σε έναν από αυτούς τους παράγοντες, ο PT του ασθενούς εκφρασμένος σε δευτερόλεπτα θα είναι υψηλότερος από τον PT του μάρτυρα σε δευτερόλεπτα (Triodi A et al 2003).

Ο PT χρησιμοποιείται επίσης για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της αντιπηκτικής θεραπείας με βαρφαρίνη (Coumadin). Αυτό το φάρμακο παρεμβαίνει στην παραγωγή των παραγόντων πήξεως που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K, όπως είναι η προθρομβίνη. Ο PT περιλαμβάνει τη μέτρηση του χρόνου που χρειάζεται για να σχηματισθεί θρόμβος, σε ένα δείγμα πλάσματος, μετά την προσθήκη ασβεστίου και ιστικής θρομβοπλαστίνης. Η φυσιολογική τιμή του κυμαίνεται από 10 έως 15 δευτερόλεπτα.

Ο PT είναι αρκετά ευαίσθητος δείκτης και αυξάνεται όταν υπάρχει μειωμένη δραστηριότητα των παραγόντων πήξης, που επηρεάζονται από τη βαρφαρίνη ή από

άλλα ανάλογα αντιπηκτικά φάρμακα. Η μεθοδολογία μέτρησης του PT βασίζεται στη μέτρηση του χρόνου πήξης του πλάσματος του αίματος μετά την προσθήκη ιστικής θρομβοπλαστίνης και χλωριούχου ασβεστίου. Στην συνέχεια υπολογίζεται ο χρόνος που χρειάζεται έτσι ώστε να υπάρξει ο σχηματισμός θρόμβου και εκφράζεται πάντοτε σε σχέση με το χρόνο προθρομβίνης του μάρτυρα. Επιπλέον εξαρτάται από την ευαισθησία της θρομβοπλαστίνης που χρησιμοποιείται, πράγμα που διαφέρει μεταξύ των εταιρειών διακίνησής της. Η θρομβοπλαστίνη χρησιμοποιείται από τα διάφορα εργαστήρια για τον προσδιορισμό του PT. Η παραγωγή της γίνεται από διάφορους ιστούς, με αποτέλεσμα η ευαισθησία της στους διάφορους παράγοντες πήξης να ποικίλει (Horstia J et al 2005).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τη χρήση του διεθνή δείκτη ομαλοποίησης INR (International Normalized Ratio). Το μέτρο αυτό εισήχθη από τον Armand Quick λόγω της ποικίλης ευαισθησίας της θρομβοπλαστίνης. Ο INR παρέχεται από τον λόγο PT του μετρούμενου δείγματος (PTtest) προς τον PT ενός φυσιολογικού (κοντρόλ) δείγματος (PTnormal), υψωμένο στη δύναμη ISI (International Sensitivity Index) που χαρακτηρίζει την ευαισθησία του είδους θρομβοπλαστίνης που χρησιμοποιείται στο κάθε εργαστήριο.



**International Normalized Ratio (INR) Calculation**

$$INR = \left( \frac{PT \text{ patient}}{PT \text{ normal}} \right)^{ISI}$$

Εικόνα 8: Ο διεθνής κανονικοποιημένος λόγος INR.

Ο INR χρησιμοποιείται διεθνώς για τη ρύθμιση per os της αντιπηκτικής αγωγής με ABK, ενώ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της αντιπηκτικής

αγωγής με νεότερα per os αντιπηκτικά (British Columbia, Ministry of Health Services 2010). Οι φυσιολογικές τιμές INR κυμαίνονται από 0,85 έως 1,15.

#### *Ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (Activated Clotting Time, ACT)*

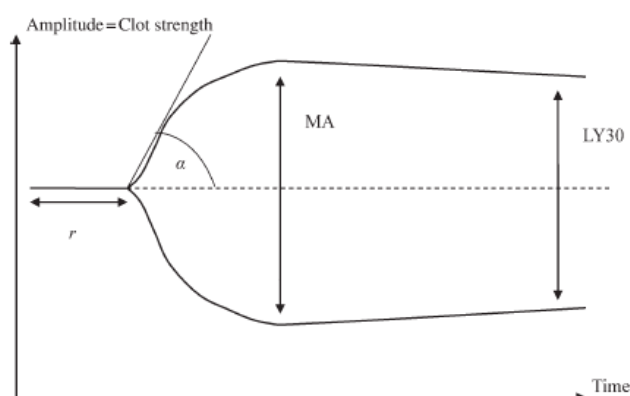
Το ACT (Activated Clotting Time) χρησιμοποιείται τα τελευταία 50 χρόνια για την παρακολούθηση της αντιπηκτικής λειτουργίας κατά της ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της CPB. Κατά τη διενέργεια της δοκιμασίας, 1 ml αίματος του ασθενή τοποθετείται σε έναν γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα που περιέχει μαγνητική ράβδο και έναν ενεργοποιητή (διατομική γαία ή καολίνη) και θερμαίνεται στους 37°C, υπό περιστροφή σε ένα μηχάνημα με ενεργοποιημένο χρονοδιακόπτη. Η θρόμβωση ανιχνεύεται λόγω της παύσης του χρονοδιακόπτη έπειτα από την αντίσταση στην κίνηση της μαγνητικής ράβδου όταν αυτή βρίσκεται σε ένα μαγνητικό πεδίο.

Η κανονική τιμή ACT υπολογίζεται στα 100-140 δευτερόλεπτα και αυξάνεται γραμμικά με αυξανόμενη συγκέντρωση ηπαρίνης. Η απροτινίνη, παρατείνει την τιμή ACT, ενώ η καολίνη φαίνεται να την επηρεάζει σε μικρότερο βαθμό. Επιπλέον παράγοντες που παρατείνουν την ACT τιμή, περιλαμβάνουν τη θρομβοπενία και τη μειωμένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων λόγω των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, όπως οι αναστολείς της GpIIb/IIIa. Η αιμοδιάλυση και η υποθερμία που συνδέονται με την CPB, παρατείνουν επιπλέον την ACT. Τα παραπάνω, έχουν ως αποτέλεσμα, με την έναρξη της CPB επέμβασης, το ACT να παύει να συσχετίζεται καλά με τη συγκέντρωση της ηπαρίνης ή με τα μέτρα αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης, όπως η δραστηριότητα αντι-Χα παράγοντα.

#### *Θρομβοελαστογραφία*

Η θρομβοελαστογραφία (TEG) μετρά τις αλλαγές ιδιοτήτων (ιξώδες, ελαστικότητα) του ολικού αίματος που σχετίζονται με τον πολυμερισμό του ινώδους. Καθώς, μπορεί να προσδιορίσει τη δραστηριότητα του παράγοντα πήξης και τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων σε λιγότερο από 20 λεπτά, καθίσταται μία δημοφιλής δοκιμασία για την παρακολούθηση της πήξης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της CPB. Η διαδικασία περιλαμβάνει έναν ακροδέκτη, συνδεδεμένο σε ένα σύρμα στρέψης που αιωρείται σε ένα δείγμα αίματος, το οποίο περιέχεται σε μια ταλαντευόμενη κυψελίδα. Ο θρόμβος σχηματίζεται βαθμιαία στο δείγμα του αίματος, δημιουργώντας αυξανόμενη μετατόπιση του πείρου. Αυτό μεταφράζεται σε μια γραφική παράσταση (Εικ. 10). Η ινωδόλυση μπορεί να ανιχνευθεί αργότερα, καθώς ο θρόμβος αρχίζει να διαλύεται. Οι

κυψελίδες που περιέχουν ηπαρίνη, εξαλείφουν την επίδραση της ηπαρίνης, επιτρέποντας τις δοκιμασίες ακόμη κι αν ο ασθενής βρίσκεται συνδεδεμένος με την αντλία εξωσωματικής, για να προβλεφθεί η λειτουργία της πήξης μετά την αντιστροφή της ηπαρίνης. Τα νεότερα αντιδραστήρια επιτρέπουν στην TEG να ανιχνεύει και τις επιδράσεις των αντι-αιμοπεταλιακών φαρμάκων (Luddington et al. 2005).



Εικόνα 9: Γραφική Παράσταση Θρομβοελαστογραφίας.

## 5. Τρόποι αντιμετώπισης Θρόμβωσης – Αντιθρομβωτική Αγωγή πριν το χειρουργείο

### 5.1. Η ασπιρίνη

Η ασπιρίνη, δηλαδή το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, αποτελεί το πιο ευρέως χορηγούμενο φάρμακο για την πρόληψη της θρόμβωσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η ασπιρίνη έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση και αυτό επιτυγχάνεται μέσω της μη αναστρέψιμης αναστολής της κυκλοοξυγονάσης-1 ακετυλιώνοντας το αμινοξύ της σερίνης-529 που βρίσκεται στο ενεργό κέντρο του ενζύμου. Κατά αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η αναστολή της δημιουργίας της θρομβο-εξάνης-A2 και συνεπώς επιτυγχάνεται η αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Η ασπιρίνη χορηγείται συνήθως σε δόσεις της τάξης των 80-100 mg ημερησίως. Βάσει ερευνών η δόση που απαιτείται για την αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι 30 mg ημερησίως. Σε υψηλότερες δοσολογίες η δράση της ασπιρίνης αποκτά και αντιφλεγμονώδεις δράσεις μέσω της αναστολής της δράσης της κυκλοοξυγονάσης-2 (Paul S. Myles et al 2011). Για να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια μία καρδιοχειρουργική επέμβαση, πιο συγκεκριμένα

με μειωμένη πιθανότητα αιμορραγικών επεισοδίων, η τακτική χορήγηση της ασπιρίνης πρέπει να διακόπτεται 5 έως 7 ημέρες πριν το χειρουργείο.

#### *Αντίσταση στην ασπιρίνη*

Πολλοί είναι οι παράγοντες οι οποίοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αντίστασης στην ασπιρίνη. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να είναι κλινικοί και να συνδέονται με κάποια συν-νοσηρότητα των ασθενών, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ακόμη η αντίδραση της ασπιρίνης με άλλα χορηγούμενα φάρμακα. Στον αντίποδα, η αντίσταση στην ασπιρίνη μπορεί να βασίζεται και σε γενετικούς παράγοντες και συγκεκριμένα στον πολυμορφισμό P1A του γονιδίου ITGB3 που κωδικοποιεί την υπομονάδα GPIIIa του αιμοπεταλιακού υποδοχέα GPIIb/IIIa. Ο γενετικός τύπος P1A ανευρίσκεται σε δύο αλληλόμορφα, το αλληλίλο P1A1 και το P1A2. Έρευνες έδειξαν ότι ασθενείς οι οποίοι φέρουν το αλληλίλο P1A2, παρουσιάζουν αυξημένη αντίσταση στην ασπιρίνη και διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης, χωρίς αυτό όμως να έχει αποδειχθεί με απόλυτη ακρίβεια σε πολλές μετά-αναλύσεις (Paul S. Myles et al 2011).

#### *Οφέλη της συνέχισης της ασπιρίνης*

Τα οφέλη της συνέχισης της ασπιρίνης μέχρι την ημέρα της επέμβασης στεφανιαίας παράκαμψης είναι λιγότερο σαφή, και μπορούν να εξηγήσουν την ευρεία μεταβλητότητα στην διαχείριση της θεραπείας με ασπιρίνη κατά την περιεγχειρητική περίοδο και τις διαφορές μεταξύ κατευθυντήριων γραμμών που εγκρίνονται από διαφορετικούς επαγγελματίες υγείας και επιστημονικές εταιρείες. Αυτό βασίστηκε στην ένδειξη ότι η ασπιρίνη, της οποίας η χορήγηση ξεκίνησε την προηγούμενη ημέρα από την χειρουργική επέμβαση, δεν ήταν πιο αποτελεσματική απ' ό,τι η χορήγηση της ασπιρίνης που ξεκίνησε 6 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση και έπαιξε σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της πρώιμης (7- έως 10-ημερών) διαπερατότητας του μοσχεύματος, αλλά συσχετίστηκε με αυξημένες αιμορραγικές επιπλοκές. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν, ωστόσο, ότι η διακοπή ασπιρίνης πέντε έως επτά ημέρες πριν από το χειρουργείο καρδιάς μειώνει τη θνησιμότητα κατά το ήμισυ, χωρίς σημαντική αύξηση της αιμορραγίας, καθώς επίσης μειώνει επεισόδια εμφράγματος, εγκεφαλικών επεισοδίων και την θνησιμότητα στο χρονικό πλαίσιο των τριάντα πρώτων ημερών (Paul S. Myles 2016).

### 5.2. Η κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη είναι μία θειενοπυριδίνη δεύτερης γενιάς που χαρακτηρίζεται από μεγάλη διακυτταρική μεταβλητότητα της φαρμακοδυναμικής απόκρισης και έχει σημαντική επίδραση στις κλινικές εκβάσεις. Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προ-φάρμακο που μετά τη χορήγησή της, απορροφάται στο έντερο με μια διαδικασία στην οποία σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η P-γλυκοπρωτεΐνη. Το γονίδιο ABCB1 κωδικοποιεί την P-γλυκοπρωτεΐνη. Αφού η κλοπιδογρέλη απορροφηθεί στον αυλό του εντέρου, στην συνέχεια, μετατρέπεται στο ήπαρ στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη της, με τη δράση διαφόρων ισομορφών του κυτοχρώματος P450 (CYP450), κυρίως του CYP2C19, αλλά και των CYP3A4, CYP3A5, CYP1A2, CYP2B6 και CYP2C9. Η κλοπιδογρέλη φτάνει στη μέγιστη συσσώρευσή της στο αίμα, μία ώρα μετά την από του στόματος χορήγησή της, σε δοσολογία της τάξης των 600mg. Το μεγαλύτερο ποσοστό (~85%) της κλοπιδογρέλης το οποίο απορροφάται, υδρολύεται από τις εστεράσες του εντερικού βλεννογόνου και του πλάσματος, σε αδρανή μεταβολίτη. Ο ενεργός μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης, προσδέεται στον υποδοχέα P2Y12 με σκοπό την παρεμπόδιση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, μέσω της αναστολής της ενεργοποίησης των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa.

#### *Αντίσταση στην κλοπιδογρέλη*

Πολυμορφισμοί στα γονίδια που κωδικοποιούν το σύστημα κυτοχρώματος P450 (CYP) και ειδικά το CYP2C19 και ABCB1 (C3435T), οδηγούν σε αντίσταση στην κλοπιδογρέλη. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό στο γονίδιο CYP2C19 \*17 ανιχνεύεται ο ενεργός μεταβολίτης σε πολύ αυξημένα επίπεδα, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος αιμορραγίας να πολλαπλασιάζεται. Αντιθέτως, σε ασθενείς με τον πολυμορφισμό CYP2C19\*2 ή ABCB1 (C3435T) ο ενεργός μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, ανιχνεύεται σε ιδιαίτερα μειωμένα επίπεδα. Αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων μετά από μία στεφανιαία επέμβαση.

### 5.3. Η πρασουγρέλη

Η πρασουγρέλη, είναι η τρίτης γενιάς από του στόματος θειενοπυριδίνη, με ταχύτερη έναρξη, ένα φάρμακο πιο συνεκτικό, με μη αναστρέψιμο αποκλεισμό των υποδοχέων P2Y12 των αιμοπεταλίων, σε σχέση με την δεύτερης γενιάς από του στόματος θειενοπυριδίνη, κλοπιδογρέλη. Αυτό συμβαίνει, διότι η πρασουγρέλη, ενεργοποιείται

ταχύτερα διαμέσου του CYP450 στο ήπαρ και εμφανίζει υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης του δραστικού μεταβολίτη της, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Αυτή η φαρμακοδυναμική έχει πλεονέκτημα έναντι της κλοπιδογρέλης που μεταφράζεται σε μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων. Η πρασουγρέλη (δόση φόρτωσης 60 mg, 10 mg ημερήσια δόση) εκτός από την ασπιρίνη, συνιστάται έναντι της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως, αναστολέα του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> (Wiviott S. et al 2007).

Στη μελέτη TRITON-TIMI 38, περισσότερο από το 60% των ασθενών έλαβαν την τελευταία δόση του φαρμάκου μελέτης, πέντε ή περισσότερες ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Συνολικά 368 (2,7%) ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμάκου μελέτης και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης, από ένα σύνολο 13.608 ασθενών. Παρά την αύξηση της παρατηρούμενης αιμορραγίας και ανάγκης για μετάγγιση αιμοπεταλίων, η πρασουγρέλη συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό θανάτου σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη (2,3 έναντι 8,7%) (Fitchett D et al 2013).

Με τα αποτελέσματα της μελέτης συνιστάται η διακοπή της πρασουγρέλης για 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση, αλλά αναγνωρίζεται επίσης ότι το επίπεδο των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της συντηρητικής θεραπείας με πρασουγρέλη, τείνει να είναι μικρότερο. Νέες μελέτες, με την χρήση της πρασουγρέλης σε μικρότερες δόσεις από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη TRITON-TIMI 38, αναμένεται να δείξουν αν η πρασουγρέλη παρέχει το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα, αλλά με σημαντική μείωση του κινδύνου μεγάλων αιμορραγικών επεισοδίων (Demertzis Stefanos et al 2016).

#### 5.4. Η τικαγρελόρη

Η τικαγρελόρη είναι ένας άμεσος και αναστρέψιμος αναστολέας του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> και είναι επιπλέον αναστολέας της επαναπρόσληψης της αδενοσίνης. Όπως και η πρασουγρέλη, η τικαγρελόρη έχει ταχύτερη και πιο συνεπή έναρξη της δράσης της σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, οδηγώντας σε καλύτερα αποτελέσματα στους ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ACS). Η τικαγρελόρη (δόση 180 mg, 90 mg δύο φορές ημερησίως) συνιστάται για όλους τους ασθενείς με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων, ανεξάρτητα από την αρχική θεραπευτική

στρατηγική, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Η τικαγρελόρη έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης από την κλοπιδογρέλη, προκαλώντας αντιστρεπτή αναστολή του P2Y<sub>12</sub>, καθώς έχει διαφορετική θέση σύνδεσης με τον υποδοχέα, σε σχέση με την θέση σύνδεσης των θειενοπυριδινών, οπότε και δεν επηρεάζει την σύνδεση του ADP στον υποδοχέα. Επιπλέον, έχει ταχύτερη και συνεπέστερη αντιστάθμιση της δράσης που σχετίζεται με την αναστρέψιμη δέσμευση του φαρμάκου στον υποδοχέα και την ημι-ζωή του στο πλάσμα από 6-12 ώρες. Η απορρόφησή της, πραγματοποιείται στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της τικαγρελόρης, αποτελεί το γεγονός ότι μετά την απορρόφησή της, δεν απαιτείται κάποια διαδικασία ενεργοποίησης, αλλά συνδέεται κατευθείαν με τον αιμοπεταλιακό υποδοχέα. Με την αποικοδόμηση της τικαγρελόρης δημιουργούνται μεταβολίτες, οι οποίοι, είτε μπορεί να είναι ενεργοί ή και όχι (Dinva Goel 3013).

#### 5.5. Διπλή αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δηλαδή η θεραπεία με ασπιρίνη και έναν αναστολέα P2Y<sub>12</sub> του ADP, όπως η κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη, έχει γίνει ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Αυτή η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, προστατεύει σημαντικά από θρόμβωση τους ασθενείς τους οποίους έχουν υποβληθεί σε τοποθέτηση στεντ, σε σύγκριση με την αντιπηκτική αγωγή, η οποία βασίζεται μόνο στην ασπιρίνη.

Σε επείγουσες ενδείξεις για χειρουργείο στεφανιαίας παράκαμψης, η έκθεση στο πλήρες αποτέλεσμα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αιμορραγία, μια επιπλοκή που συμβαίνει λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας. Η ασπιρίνη, συνιστάται ως δευτερογενής θεραπεία πρόληψης για όλους τους ασθενείς με αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο. Η ένδειξη είναι ακόμη ισχυρότερη για ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εγχείρηση στεφανιαίας παράκαμψης. Η άποψη που επικρατεί, είναι ότι η απόσυρση της θεραπείας με ασπιρίνη, έχει δυσοίωνες προγνωστικές επιπτώσεις σε ασθενείς με παθολογικές στεφανιαίας αρτηρίας. Ειδικότερα, σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή μορφή στεντ, θα πρέπει να υποστηρίζεται μόνο όταν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι σαφής και υπερτερεί εκείνου των θρομβωτικών γεγονότων (Dominick J. Angiolillo et al 2012).



Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη σε συνδυασμό με έναν από του στόματος αναστολέα του υποδοχέα P2Y12, αποτελεί το πρότυπο φροντίδας για την πρόληψη κινδύνου υποτροπιαζουσών θρομβωτικών επεισοδίων. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις ανοιχτής καρδιάς. Υπό τον κίνδυνο αυξημένης αιμορραγίας, έρευνες δικαιολογούν την διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για ένα χρονικό πλαίσιο, πριν από την διεξαγωγή του χειρουργείου, που επιτρέπει την ανάκτηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, η πολύ πρόωρη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, έχει συσχετιστεί με αύξηση των ισχαιμικών επιπλοκών.

Η προ-εγχειρητική χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων είναι συχνή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση στεφανιαίας παράκαμψης. Η χρήση των φαρμάκων αυτών στην αιμορραγία και την μετάγγιση αίματος, ποικίλει. Από τα διάφορα δημοσιευμένα στοιχεία, προκύπτει ότι οι δέκτες ασπιρίνης έχουν ελαφρά, αλλά σημαντική αύξηση ποσοστών μετάγγιση αίματος, μετά από εγχείρηση στεφανιαίας παράκαμψης, η οποία αντιστοιχεί σε μισή μονάδα αναλογικού αίματος ανά ασθενή που έλαβε θεραπεία. Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία και οι οδηγίες της Εταιρείας Καρδιοθωρακοχειρουργών, συνιστούν την διακοπή των αναστολέων ADP πέντε έως επτά μέρες πριν από την διεξαγωγή της επέμβασης, ενώ συνιστούν την συνέχιση της ασπιρίνης σε όλη την διάρκεια πριν το χειρουργείο. (Demertzis Stefanos et al 2016)

#### 5.6. Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

Σε αναζήτηση εναλλακτικών λύσεων για την απόσυρση της ασπιρίνης χρησιμοποιήθηκε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, όπως η ενοξαπαρίνη. Η δράση των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους, κυμαίνεται μεταξύ 12-24 ωρών και είναι πιο εύχρηστες από την μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη, καθώς δεν εξασθενούν την λειτουργία των αιμοπεταλίων. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, θα μπορούσε να διατηρήσει έναν ορισμένο βαθμό προεγχειρητικής προφύλαξης, με μειωμένο κίνδυνο ενδοεγχειρητικής αιμορραγίας. Εντούτοις, βρέθηκε ότι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους δεν μπορεί να προστατεύσει από σημαντικά καρδιακά επεισόδια όταν χρησιμοποιείται ως θεραπεία αποκατάστασης πριν από την καρδιοχειρουργική επέμβαση. Επίσης, έχει βρεθεί, ότι η αντικατάσταση της ασπιρίνης με ενοξαπαρίνη,

αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, μετά από εγχείρηση στεφανιαίας παράκαμψης, καθώς επίσης αυξάνει και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές (Bechtold et al 2004).

Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, στερείται αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων και επομένως μπορεί ακόμη και να είναι επιβλαβής η χρήση της σε αυτό το χειρουργικό πλαίσιο, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τον υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας, όσο και την αδυναμία προστασίας από κύρια καρδιακά συμβάντα πριν από την χειρουργική επέμβαση (Ferraris et al 2011).

Μελέτες έδειξαν ότι μικρότερες ποσότητες ασπιρίνης, της τάξεως των 80mg, συνδέονται, με μεγαλύτερη μείωση των μη-λειτουργικών καρδιακών επιπλοκών, σε σχέση με τις υψηλότερες δόσεις. Αυτό σημαίνει, ότι μικρότερες δόσεις ασπιρίνης κατά την προεγχειρητική περίοδο παρέχουν ίση ή ακόμη και καλύτερη προστασία όσον αφορά την πρόληψη καρδιακών επιπλοκών, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας και συνεπώς την ανάγκη για μετάγγιση με συμπτωκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και παράγωγα του αίματος.

Αποτελέσματα του Myles et al και άλλες μελέτες έδειξαν, ότι η απόσυρση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, πριν από το χειρουργείο, είναι ζωτικής σημασίας, ενώ υποστηρίζεται ότι προεγχειρητικά, η κλοπιδογρέλη αντικαθίσταται από ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, ενώ συνεχίζεται κανονικά η χρήση της ασπιρίνης (Paul S. Myles et al 2016).

Οι ηπαρίνες φαίνεται ότι δεν παρέχουν πολύτιμο αποτέλεσμα έναντι της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και συσχετίζονται με ανεπιθύμητες καταστάσεις. Επομένως έχουν γίνει σκέψεις για να εισαχθούν νεότερες αντιαιμοπεταλιακές ενώσεις, όπως η τιροφιμπάνη ή άλλοι αναστολείς των υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa. Παρά το υψηλότερο κόστος σε σύγκριση με την ασπιρίνη, οι νέες αντιαιμοπεταλιακές ενώσεις, παρέχουν επαρκή αντιπηκτικά αποτελέσματα και εξαιτίας των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών τους, η λειτουργία των αιμοπεταλίων αποκαθίσταται νωρίς μετά τη διακοπή τους. Ως αποτέλεσμα, ο ασθενής προστατεύεται προεγχειρητικά από επεισόδια θρόμβωσης, χωρίς να διατρέχει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας μετεγχειρητικά .

Προς το παρόν η συνέχιση της θεραπείας με ασπιρίνη, πριν από εγχείρηση καρδιάς συνιστάται από πολλές κατευθυντήριες οδηγίες στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και στην Ευρώπη (Paul S. Myles et al 2016).

### 5.7. Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ

Οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA), χρησιμοποιούνται συχνά για την πρόληψη και την θεραπεία της θρομβοεμβολής, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, φλεβική θρομβοεμβολική νόσο και μηχανικές καρδιακές βαλβίδες.

Τα VKA, διακόπτονται 3 με 5 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση, για να επιτευχθεί  $INR < 1.5$ . Σε ασθενείς που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική επέμβαση, μπορεί το αποτέλεσμα του VKA να αναστρέφεται πλήρως με τη χορήγηση προθρομβινικού συμπλέγματος (PCC).

Στην καρδιοχειρουργική συνιστάται η χρήση LMWH, μόνο σε ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων, π.χ. σε εκείνους με ιστορικό πρόσφατης πνευμονικής εμβολής ή προσθετικής μηχανικής βαλβίδα, κολπικής μαρμαρυγής, διαβήτη, προγενέστερου εγκεφαλικού επεισοδίου αγγειακής νόσου, ηλικίας 65-74 ετών. Σ' αυτή τη μερίδα ασθενών, το VKA πρέπει να διακοπεί 5 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση και η αντιθρομβωτική θεραπεία γεφυρώνεται, με την χρήση LMWH (Christa Boer et al 2017).

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα μπορεί να αντιστρέψει την αντιπηκτική αγωγή αμέσως, χωρίς να προκαλέσει οποιαδήποτε αντίσταση στη βαρφαρίνη ή την ηπαρίνη αργότερα. Ωστόσο, φέρει τους γνωστούς κινδύνους μίας μετάγγισης,

Η χορήγηση βιταμίνης Κ, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καταστάσεις όπου η χειρουργική επέμβαση ή μια επεμβατική διαδικασία πρέπει να γίνει εντός 24-96 ωρών). Καθώς, υψηλές δόσεις (5-10 mg) μπορεί να προκαλέσουν μετεγχειρητική αντοχή στη βαρφαρίνη, μικρότερες δόσεις (1-2,5 mg) θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν αν ο ασθενής αναμένεται να ξεκινήσει εκ νέου την αντιπηκτική θεραπεία σε λίγες ημέρες μετά τη διαδικασία. Σε γενικές γραμμές, η χρησιμοποίηση της βιταμίνης Κ γίνεται μόνο εάν είναι αναγκαία η χειρουργική επέμβαση ( Brigitte E et al 2006).

Η χρήση του ανασυνδυσμένου παράγοντα VII (rFVIIa) χρησιμοποιείται για να σταματήσει την αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία που έχουν αναπτύξει αναστολείς του παράγοντα VIII και του παράγοντα IX (Miguel Sousa-Uva et al 2017).

## 5.8. Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACS)

### 5.8.1. Dabigatran

Η δαβιγατράνη είναι ένας άμεσος εκλεκτικός αναστολέας της θρομβίνης και διατίθεται στη μορφή προφαρμάκου, με βιοδιαθεσιμότητα 7,2%. Μετατρέπεται στη δραστική μορφή του στο ήπαρ. Η δαβιγατράνη αποτρέπει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου, είναι περίπου 13 ώρες σε υγιή άτομα και η απέκκρισή του γίνεται κατά 80%, από τους νεφρούς. Η λειτουργία των νεφρών θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, επειδή μπορεί να επιδεινωθεί κατά τη χορήγηση του φαρμάκου. Συνεπώς, πρέπει να προσδιοριστεί η προσαρμογή της δόσης σε σχέση με την κάθαρση της κρεατινίνης. Αλληλεπίδραση με αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης, όπως η quinidine (κινιδίνη), η κετοκοναζόλη και η βεραπαμίλη, μπορούν να αυξήσουν την συγκέντρωση της δαβιγατράνης στο πλάσμα, μειώνοντας την κάθαρσή της (Paikin JS et al 2010). Αυτό είναι σημαντικό στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/λεπτό), όπου δεν πρέπει να λαμβάνεται αυτός ο συνδυασμός. Η συγκέντρωση και το αντιπηκτικό αποτέλεσμα εξαρτώνται από τη δόση και δεν απαιτείται επανειλημμένη παρακολούθηση, σε αντίθεση με τη βαρφαρίνη. Είναι γνωστό, ότι επίπεδα <50 ng / mL dabigatran στον ορό του πλάσματος, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου (Van de Werf F. et al. 2012).

### 5.8.2. Rivaroxaban

Το Rivaroxaban, το οποίο προέρχεται από την 2-οξαζολιδόνη, είναι ένας από του στόματος εκλεκτικός αναστολέας του παράγοντα πήξεως Χα. Το rivaroxaban, έχει από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα 80%, και χρόνο ημιζωής 7 έως 11 ώρες. Το 67% καθαίρεται από τους νεφρούς, αλλά περίπου το ήμισυ εξ αυτών εκκρίνεται αμετάβλητο από τα ούρα. Εκτός από την αλληλεπίδραση με τους αναστολείς της p-gp, το rivaroxaban αποκοδομείται στο ήπαρ μέσω μεταβολικών μονοπατιών εξαρτωμένων από το CYP3A4. Συνεπώς, ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, όπως αντιβιοτικά τύπου μακρολίδης (ερυθρομυκίνη) και αντιμυκητιασικοί παράγοντες αζόλης (π.χ. κετοκοναζόλη), θα πρέπει να αποφεύγονται, καθώς αυτοί οι παράγοντες θα αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Δεν απαιτείται παρακολούθηση για το rivaroxaban (Kubitza et al 2005).



Εικόνα 10: Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου ριβαροξαβάν και η εμπορική μορφή διάθεσής του.

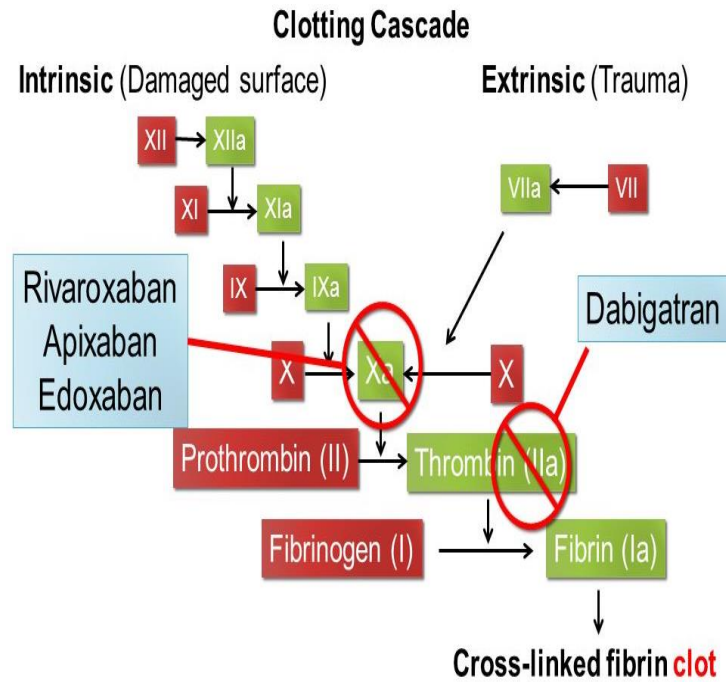
### 5.8.3. Apixaban

Το Απικαβάν είναι ένας από του στόματος άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa και η βιοδιαθεσιμότητά του είναι 66%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του, είναι περίπου 12,7 ώρες και το 25% του φαρμάκου καθαίρεται μέσω της νεφρικής λειτουργίας. Χορήγηση ενός ισχυρού διπλού αναστολέα του CYP3A4 συνδυαστικά με ένα p-gp (όπως η κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη ή κλαριθρομυκίνη) θα αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας και συνιστάται να αποφεύγεται (Eraso et al. 2013, Tsuyoshi Kaneko et al. 2014).

### 5.8.4. Edoxaban

Το Edoxaban, ένα φαρμακευτικό σκεύασμα που δημιουργήθηκε στην Ιαπωνία και κυκλοφορεί στην Αμερική και την Ευρώπη, είναι επίσης ένας από του στόματος άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa. Η βιοδιαθεσιμότητά του είναι 62% και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 10 έως 14 ώρες, που επιτρέπει ημερήσια δοσολογία. Περίπου το 50% του φαρμάκου αποβάλλεται από τα νεφρά. Καθώς το Edoxaban είναι ένας p-gp μεταφορέας, εμφανίζει αλληλε-πιδράσεις με ισχυρούς αναστολείς της p-gp, αλλά ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς του CYP3A4 ( Ruff CT et al 2010, Weitz JI et al 2010).

## Mechanism of action



• Harter K, et al. *West J Emerg Med.* 2015; 16(1):11-17.

8

Εικόνα 11: Μηχανισμός δράσεις των φαρμάκων NOACs.

### 5.8.5. Παρακολούθηση των NOAC

Τα φάρμακα NOACs, δεν απαιτούν τακτική παρακολούθηση. Ωστόσο, στην περίπτωση χειρουργικής επέμβασης έκτακτης ανάγκης ή οξείας αιμορραγίας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν έλεγχοι παρακολούθησης. Για το dabigatran, ο αραιωμένος χρόνος θρομβίνης (diluted thrombin time DTT) μπορεί να προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Hemoclot (BoehringerIngelheim Pharmaceuticals, Ingelheim, Germany). Το αποτέλεσμα του DTT είναι ευθέως ανάλογο με την συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα (Lai A. et al. 2014). Χρόνος αραιωμένης θρομβίνης <65'' θεωρείται ιδανικός πριν από τη χειρουργική επέμβαση και είναι ο επιθυμητός για να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Εάν δεν είναι διαθέσιμος ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης, ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης aPTT, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση του dabigatran δεδομένου ότι οι υψηλές τιμές aPTT υποδηλώνουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο (Samama MM et al 2012). Για τους αναστολείς του παράγοντα Xa, η δοκιμασία αντι-Xa παράγοντα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το rivaroxaban και το apixaban. Ο χρόνος προθρομβίνης και όχι το INR, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί, σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, αν και

είναι λιγότερο αξιόπιστος (Dager WE et al 2012). Φυσιολογικός PT αποκλείει την παρουσία θεραπευτικών (αλλά όχι και ελάχιστων) επιπέδων rivaroxaban/apixaban στο πλάσμα.

Συστάσεις σχετικά με το χρονοδιάγραμμα της διακοπής του NOAC πριν από τη χειρουργική επέμβαση, έχουν δημοσιευθεί. Ο χρόνος διακοπής, εξαρτάται από 3 παράγοντες: τον χρόνο ημιζωής του φαρμάκου, τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς και το είδος της χειρουργικής επέμβασης. Η καρδιοθωρακοχειρουργική επέμβαση, είναι μία αρκετά σοβαρή επέμβαση, που απαιτεί πλήρη αναστροφή προεγχειρητικά. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση (π.χ. καρδιακή, θωρακική, γαστρεντερική, νευροχειρουργική) με φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 50 mL / min), η τελευταία δόση θα πρέπει να δοθεί 3 ημέρες πριν από την επέμβαση, διότι αυτή η διακοπή 48 έως 60 ωρών, θα οδηγήσει σε ένα ελάχιστο αντιπηκτικό αποτέλεσμα <3-6% κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Για χαμηλότερου κινδύνου επεμβάσεις, όπως π.χ. βρογχοσκόπηση ή εισαγωγή βηματοδότη, έχει γίνει αποδεκτή η αντιπηκτική δράση 12% έως 25% κατά την επέμβαση, που μπορεί να επιτευχθεί με τη διακοπή του NOAC δύο μέρες πριν από τη διαδικασία σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Tsuyoshi Kaneko et al 2014).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 6. Πήξη κατά τη σύνδεση με το μηχάνημα εξωσωματικής κυκλοφορίας

Η διαδικασία της πήξης, που περιλαμβάνει την πρωτογενή και δευτερογενή αιμόσταση, ξεκινά και κατά τη σύνδεση του ασθενή στην εξωσωματική κυκλοφορία, ως απάντηση στον τραυματισμό των ιστών και την έκθεση στον ιστικό παράγοντα TF. Η πρωτογενής αιμόσταση συνίσταται στην ταχεία δημιουργία αιμοπεταλιακού θρόμβου, στο σημείο της βλάβης του ιστού. Σε γενικό πλαίσιο, η αποτελεσματική πρωτογενής αιμόσταση, συνδέεται με τη συγκόλληση αιμοπεταλίων, αποκοκκίωση των α- και δ- κοκκίων και συσσώρευση αιμοπεταλίων. Στα δευτερόλεπτα που ακολουθούν από το ιστικό τραύμα, πραγματοποιείται συγκόλληση αιμοπεταλίων στις πρωτεΐνες του υπο-ενδοθηλίου, με τη μεσολάβηση του υποδοχέα Ia/IIb και του παράγοντα von Willebrand. Ο τελευταίος, σταθεροποιεί την αντίδραση αιμοπεταλίων-ενδοθηλίου. Στη συνέχεια, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και αποκοκκιώνουν ουσίες, ανάμεσα στις οποίες, το μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν, το ADP και ο παράγοντας von Willebrand. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται επιπλέον από το ADP, μετά την ένωσή του με τους επιφανειακούς υποδοχείς P2Y1 και P2Y12. Παράλληλα, δημιουργούνται δομικές αλλαγές στην επιφανειακή γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa. Η πρωτεΐνη αυτή, με τη νέα πια δομή της, συνδέεται με το ινωδογόνο και αρχίζει η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και η δημιουργία αιμοπεταλιακού θρόμβου (Boisclair et al. 1993).

Το βασικότερο πρόβλημα που δημιουργεί και το σύνολο των παρενεργειών κατά την εξωσωματική κυκλοφορία, είναι η επαφή του αίματος με τις μη-ενδοθηλιακές επιφάνειες και τον αέρα, εντός του κυκλώματος, γεγονός που οδηγεί σε ενεργοποίηση της πήξης, του συμπληρώματος, του συστήματος καλλικρεΐνης-κινίνης. Η χορήγηση ηπαρίνης απαιτείται κατά την εξωσωματική κυκλοφορία, προς αποφυγή δημιουργίας πηγμάτων, εντός του κυκλώματος, γεγονός που αποτελεί καταστροφική επιπλοκή. Η ηπαρίνη που αποτελεί το αντιπηκτικό εκλογής στην εξωσωματική κυκλοφορία, αναστέλλει την ανάπτυξη θρομβίνης μέσω δέσμευσης της θρομβίνης από την αντιθρομβίνη III (AT III) (Brister et al. 1993). Αν και επιτυγχάνει την αδρανοποίηση της συστηματικής θρομβίνης, αδυνατεί να ελέγξει τη θρομβίνη που συνδέεται στα τοιχώματα του κυκλώματος. Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, το ινωδογόνο και το ινώδες εναποτίθενται στα τοιχώματα, παρέχοντας έτσι την επιφάνεια πάνω στην οποία εναποτίθεται σε μεγάλο βαθμό και η θρομβίνη. Όταν η θρομβίνη

ενωθεί με το σύμπλεγμα ινωδογόνου/ινώδους, υφίσταται τέτοιες δομικές αλλαγές που την καθιστούν ανθεκτική στην αναστολή από την AT III. Η θρομβίνη αυτή παραμένει ενεργή και συνεχίζει να δημιουργεί περισσότερη θρομβίνη, μέσω ενός βρόγχου θετικής ανάδρασης, ενώ ενεργοποιεί και τα αιμοπετάλια. Επιπλέον, η επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, παρέχει το υπόστρωμα φωσφολιπιδίων πάνω στο οποίο συγκεντρώνεται το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης. Το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης, εκφράζει τέτοια ενζυμική δραστηριότητα, που επιτρέπει την ενεργοποίηση περισσότερης προθρομβίνης σε θρομβίνη. Ως αποτέλεσμα, απαιτούνται υψηλές δόσεις ηπαρίνης για την πρόληψη δημιουργίας θρόμβου πλούσιου σε ινώδες, οι οποίες όμως δεν περιορίζουν τη δημιουργία θρομβίνης (Herbertson et al. 2004).

Τα επίπεδα της θρομβίνης, μετρούμενα ως σύμπλεγμα θρομβίνης – αντιθρομβίνης (TAT) και ως τμήματα προθρομβίνης (prothrombin fragment F1,2), αυξάνονται εντός λίγων λεπτών από την έναρξη της εξωσωματικής και παραμένουν αυξημένα για μία περίοδο περίπου 60 ημερών έπειτα από το χειρουργείο. Η ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης ξεκινά με την επαφή του αίματος με τη μη-βιολογική επιφάνεια του κυκλώματος της εξωσωματικής, γεγονός που οδηγεί σε ενεργοποίηση του συστήματος επαφής και της ενδογενούς οδού της πήξης. Το σύστημα επαφής ενεργοποιείται όταν ο παράγοντας Hageman (XII) ενωθεί με την αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια της CPB. Σε νεότερα κυκλώματα εξωσωματικής κυκλοφορίας, οι επιφάνειες των κανουλών επαλείφονται με ηπαρίνη γεγονός που μειώνει την ενεργοποίηση του συστήματος επαφής (Spiess et al. 1999). Ωστόσο, η παραγωγή θρομβίνης δεν μειώνεται, κάτι που υποδεικνύει πως υπάρχουν επιπλέον θρομβογενείς μηχανισμοί που εμπλέκονται. Στο σημείο αυτό, σημαντικό ρόλο παίζει και η ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της πήξης, πράγμα που επιβεβαιώνεται και από τα υψηλά επίπεδα του ιστικού παράγοντα (TF) και του παράγοντα VIIa μετά το χειρουργείο εξωσωματικής κυκλοφορίας. Υψηλές τιμές TF και VIIa υπάρχουν στην περικαρδιακή κοιλότητα και επηρεάζουν σημαντικά τον πηκτικό μηχανισμό. Η επαφή του αίματος με το περικάρδιο και την υπεζωκοτική κοιλότητα ενεργοποιεί την πήξη αυτού (Brister et al. 1993).

### 6.1. Παρακολούθηση της αιμόστασης κατά το χειρουργείο

Η παρακολούθηση της ηπαρίνης, ορίζεται ως μία εργαστηριακή δοκιμή για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης ηπαρίνης στο αίμα ή του αντιπηκτικού αποτελέσματος που προκαλείται από την ηπαρίνη. Για τον προσδιορισμό αυτό,

εισήχθησαν στην ιατρική δύο μέθοδοι. Ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (πιο κατάλληλα ονομάζεται ενεργοποιημένος χρόνος θρόμβωσης σε μεταγενέστερες δημοσιεύσεις) και εισήχθη από τον Hattersley το 1966 και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης πλήρους αίματος (BART). (Hattersley PG 1986, Blakely JA 1988)

Η χορήγηση ηπαρίνης για την CPB είναι αποκλειστικά ενδοφλέβια. Μετά την κεντρική φλεβική έγχυση ηπαρίνης, η έναρξη της μέγιστης παράτασης ACT συμβαίνει εντός 1 λεπτού. Πολλές μελέτες έδειξαν, ότι η δράση της ηπαρίνης κορυφώνεται 10 έως 20 λεπτά μετά τη χορήγηση σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, αλλά αυτό το εύρημα πιθανώς επηρεάστηκε από άλλους παράγοντες, όπως η αιμοδιάλυση και η υποθερμία. Μια άλλη μελέτη απέδειξε ότι η έναρξη της δράσης της ηπαρίνης, είναι πολύ ταχύτερη και ότι η μέγιστη παράταση ACT πιθανότατα συμβαίνει σε λιγότερο από 5 λεπτά. Μια ταχεία επίδραση ανακατανομής, πιθανώς αντιπροσωπεύει μια μέτρια μείωση της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης, που συμβαίνει 3 έως 13 λεπτά μετά το μέγιστο αποτέλεσμα. Θεωρείται πιθανό, ότι η έναρξη της δράσης, θα καθυστερήσει ελαφρώς σε καταστάσεις χαμηλής καρδιακής παροχής ή μετά από έγχυση που γίνεται από περιφερειακή φλέβα (Gravlee GP et al. 1990).

Οι περισσότερες δοκιμασίες πλάσματος και πλήρους αίματος των ενδογενών ή εξωγενών οδών πήξης, περιλαμβάνουν τη μέτρηση του χρόνου που απαιτείται για τον σχηματισμό θρόμβου, παρουσία επιλεγμένων διεγερτών πήξης. Επειδή η ηπαρίνη ασκεί τα αντιπηκτικά της αποτελέσματα σε πολλαπλές θέσεις κατά μήκος του καταρράκτη πήξης, οι αυξημένες δόσεις ηπαρίνης θα επιμηκύνουν τελικά οποιονδήποτε από αυτούς τους χρόνους πήξης (Bjornsson TD et al 1986, Brandt JT et al 1981). Η ανταπόκριση κάθε δοκιμής σε ηπαρίνη, εξαρτάται από τα επιλεγμένα αντιδραστήρια και από την ευαισθησία στην ηπαρίνη, του κάθε τμήματος του καταρράκτη της πήξης (Ts'ao CH et al 1989). Ο χρόνος θρομβίνης (TT) παρουσιάζει εξαιρετική ευαισθησία λόγω του συμπλόκου θρομβίνης-ηπαρίνης-ATIII. Ο χρόνος μερικής θρομβο-πλαστίνης (PTT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) είναι, ομοίως, πολύ ευαίσθητοι σε χαμηλές συγκεντρώσεις ηπαρίνης. Αυτές οι δύο δοκιμασίες διεξάγονται συχνότερα στο πλάσμα, οπότε απαιτούν συλλογή αίματος σε δοκιμαστικό σωλήνα, φυγοκέντρηση για απομόνωση πλάσματος και εν συνεχεία ενεργοποίηση με κατάλληλο αντιδραστήριο, που ακολουθείται από αυτοματοποιημένη ή χειροκίνητη μέτρηση του χρόνου πήξης στο πλάσμα (Delorme MA et al 2000).

Οι δοκιμές ACT, BART και BASON είναι δοκιμασίες πήξης πλήρους αίματος, πρωταρχικός σκοπός των οποίων, είναι η αυτοματοποίηση και ο ταχύτερος προσδιορισμός της πήξης του αίματος (Fareed J 1995). Οι ACT και BART εμφανίζουν μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση ηπαρίνης και είναι κατάλληλες για την παρακολούθηση της ηπαρίνης κατά την διάρκεια της CPB. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) είναι λιγότερο ευαίσθητος στην αντιπηκτική αγωγή που προκαλείται από ηπαρίνη, επειδή η ηπαρίνη δεν αναστέλλει τον παράγοντα VII και το cerhalin είναι ένας τέτοιος ισχυρός ενεργοποιητής πήξης που ακόμη και μικρές ποσότητες μη εξουδετερωμένης θρομβίνης, επιτρέπουν ένα κανονικό ή σχεδόν φυσιολογικό PT (Linda Shore-Lesserson et al.2001, Glenn P. et al. 2005).

## 7. Τρόποι αντιμετώπισης Θρόμβωσης - Αγωγή κατά το χειρουργείο

### 7.1. Η ηπαρίνη

Προαπαιτούμενο στοιχείο για τη διεξαγωγή μιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης με καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB), είναι η πρόληψη του θρόμβου που σχηματίζεται στο εξωσωματικό κύκλωμα. Η ηπαρίνη είναι ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος παράγοντας για την αντιπηκτική αγωγή, κατά τη διάρκεια της καρδιακής χειρουργικής επέμβασης. Η άμεση αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης και η εξουδετέρωσή της από την πρωταμίνη, την έχει καταστήσει το αντιπηκτικό επιλογής, κατά τη διάρκεια της CPB (Nader HB et al 1989).

Η ηπαρίνη, πιο συγκεκριμένα, περιγραφόμενη ως γλυκοζαμινογλυκάνη, είναι ένας πολυσακχαρίτης που βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά σε μαστοκύτταρα. Σαφώς, η ενδογενής ηπαρίνη δεν παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ρευστότητας του κυκλοφορούντος αίματος (Folkman Jet al 1989).

Η ηπαράνη, μια άλλη γλυκοζαμινογλυκάνη που έχει ουσιαστικά χαμηλότερη περιεκτικότητα σε θείο, βρίσκεται στις μεμβράνες των ενδοθηλιακών κυττάρων και προσελκύει την κυκλοφορούσα αντιθρομβίνη III (AT III), ενισχύοντας έτσι, την αναστολή της θρομβίνης. Το φυσιολογικό αντιπηκτικό αποτέλεσμα δεν προέρχεται επομένως από την ηπαρίνη, αλλά από την ηπαράνη (Olivecrona T et al 1989).

### 7.1.1. Αναστολή του σχηματισμού ινώδους

Η ηπαρίνη αποκτά μεγάλη αντιπηκτική δράση, κυρίως, με ενίσχυση της δραστηριότητας της AT III. Η αντιθρομβίνη III είναι μια γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος με μοριακό βάρος 58 kDa. Η ηπαρίνη, σε συνδυασμό με την λυσίνη, προσκολλάται στην AT III, τροποποιώντας έτσι, τη διαμόρφωση της AT III και την καθιστά εύκολα προσδέσιμη με την θρομβίνη. Εκτός από την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική, η θρομβίνη ενεργοποιεί τους συμπαράγοντες VIII και V, αυξάνοντας έτσι σημαντικά τον ρυθμό σχηματισμού θρόμβου ινώδους μέσω των ενδογενών και κοινών οδών, αντίστοιχα. Οι παράγοντες πήξης του πλάσματος ποικίλουν ως προς την ευαισθησία τους στην AT III. Το σύμπλοκο ηπαρίνης και αντιθρομβίνης III, αρχικά, είχε μελετηθεί σε σχέση με την αδρανοποίηση της θρομβίνης, αλλά σήμερα είναι γνωστό ότι έχει ευρύτερη επίδραση στους παράγοντες της πήξης (Rosenberg RD et al 1989, Villanueva GB et al 1997).

Λόγω της σύνδεσης του συμπλόκου με σερίνες και εστεράσες, αδρανοποιούνται, επίσης, οι παράγοντες πήξης XIIa, XIa, Xa, IXa, η πλασμίνη και η καλλικρεΐνη. Η αναστολή της θρομβίνης περιλαμβάνει, παροδικά, ταυτόχρονη σύνδεση της ηπαρίνης με την AT III και την θρομβίνη, η οποία απαιτεί μια σχετικά μακρά αλυσίδα ολιγοσακχαριτών (Holmer E et al 1989). Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο, οι βραχύτερες αλυσίδες ηπαρίνης, είναι σχετικά αναποτελεσματικές στην αναστολή της θρομβίνης, ακόμη και αν περιέχουν την αλληλουχία του πεντασακχαρίτη που απαιτείται για την σύνδεση AT III (Pixley RA et al. 1995).

Η ηπαρίνη δεσμεύεται, επιπλέον, στον συμπαράγοντα II, μία γλυκοπρωτεΐνη 65.000 Da που απενεργοποιεί τη θρομβίνη, ανεξάρτητα από την AT III. Αυτή η αντίδραση εμφανίζεται πιο αργά και απαιτεί υψηλότερες συγκεντρώσεις ηπαρίνης, σε σχέση με την αναστολή θρομβίνης, μέσω του συμπλόκου ηπαρίνης-ATIII. Η αλληλεπίδραση θρομβίνης-ηπαρίνης-συμπαράγοντα II, καταλύεται σημαντικά *in vitro* από συγκεντρώσεις ηπαρίνης πλάσματος, μεταξύ 0,1 και 0,4 U/ mL, η οποία είναι πολύ χαμηλότερη από τις συγκεντρώσεις ηπαρίνης που χρησιμοποιούνται στην CPB. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί, συνεπώς, να συνεισφέρει συστηματικά στην αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης, κατά τη διάρκεια της CPB και μπορεί να πάρει ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με ανεπάρκεια AT III (Ofosu FA et al 1995).

### 7.1.2. Αντιστροφή της ηπαρίνης

Η αντιστροφή της ηπαρίνης με σκοπό να σταματήσει η λειτουργία της CPB, επιτυγχάνεται με την χορήγηση πρωταμίνης. Η θευική πρωταμίνη λαμβάνεται από σπέρμα σολομού και χρησιμοποιείται για να αντιστρέψει την επαγόμενη από ηπαρίνη αντιπηκτική αγωγή. Τα θετικώς φορτισμένα μόρια, σχηματίζουν συμπλέγματα 1:1 με την ηπαρίνη. Τα περισσότερα ιατρικά κέντρα χρησιμοποιούν σταθερή δόση 1,0-1,5 mg πρωταμίνης ανά 100 IU ηπαρίνης.

Η πρωταμίνη σχετίζεται με αρτηριακή υπόταση, μειωμένη καρδιακή παροχή, πνευμονική αγγειοσυστολή και αναφυλαξία. Εκτός από την ενίσχυση της πήξης με τις ιδιότητες εξουδετέρωσης της ηπαρίνης, η αδέσμευτη πρωταμίνη, αναστέλλει την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, την προσκόλληση και την συσσωμάτωση (Davis Z et al 2003). Ως εκ τούτου, η περίσσεια χορήγησης πρωταμίνης μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση, αν και η τιτλοδότηση της δόσης πρωταμίνης με αυτόν τον τρόπο, έχει συσχετιστεί με μειωμένη μετεγχειρητική αιμορραγία. Η ηπαρίνη που απελευθερώνεται από τις θέσεις δέσμησης πρωτεΐνης, μετά από την αναστροφή της από την πρωταμίνη, μπορεί να αυξήσει την μετεγχειρητική αιμορραγία (Sciulli TM et al. 2003). Αυτό το φαινόμενο αναπήδησης της ηπαρίνης, μπορεί να είναι κλινικά εμφανές μετά από μεγάλες δόσεις ηπαρίνης, που απαιτούν επιπλέον πρωταμίνη (Koster A. et al. 2003).

### 7.1.3. Το σύνδρομο HIT

Η θρομβοκυτοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη, είναι μια ανοσολογικού τύπου διαταραχή που οφείλεται σε αντισώματα έναντι του συμπλέγματος αιμοπεταλίων/ηπαρίνης (PF4 / H-αντισώματα), που οδηγούν σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στην αυξημένη παραγωγή θρομβίνης. Η θρομβοκυτοπενία προκαλούμενη από ηπαρίνη χωρίζεται σε δύο τύπους, το HIT τύπου I, που χαρακτηρίζεται από ήπια μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων αμέσως μετά τη χορήγηση ηπαρίνης και το HIT τύπου II που είναι ιδιαίτερα πιο σοβαρό. Το μεγάλο μοριακό σύμπλεγμα IgG-[PF4-UFH], προκαλεί ενδοαγγειακή ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, και στη συνέχεια, μαζική συγκόλληση και κατανάλωσή τους, με αποτέλεσμα την πρόκληση εκτεταμένης θρομβοπενίας. Παράλληλα, ενεργοποιείται ο καταρράκτης της πήξεως, μέσω παραγωγής θρομβίνης, με αποτέλεσμα το σχηματισμό μαζικών θρομβώσεων και την καταστολή της θρομβοαντίστασης του αγγειακού ενδοθηλίου (Sciulli TM et al. 2003).

Η θρομβοκυτοπενία μπορεί να εμφανιστεί μέσα στο χρονικό όριο των τεσσάρων έως δεκατεσσάρων ημερών, μετά την έναρξη ηπαρινοθεραπείας, εφόσον έχει προηγηθεί θεραπεία με ηπαρίνη σε διάστημα δύο ή τριών μηνών, πριν της επανέναρξης χορήγησής της. Η κλασσική ηπαρίνη ευθύνεται για το 5% εμφάνισης του φαινομένου, ενώ οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους προκαλούν θρομβοκυτοπενία σε ποσοστό περίπου 1% (Makhoul RG et al 1987).

Η επίδειξη της προκαλούμενης από ηπαρίνη συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων, επιβεβαιώνει τη διάγνωση του HIT τύπου II. Αυτό, επιτυγχάνεται με δοκιμασία απελευθέρωσης σεροτονίνης (SRA, Serotonin Release Assay) που προκαλείται από ηπαρίνη ή με μια ειδική δοκιμασία ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (HIPA, Heparin Induced Platelet Activation assay) που προκαλείται από ηπαρίνη. Έχει αναπτυχθεί ένας πολύ εξειδικευμένος ενζυμικός ανοσοπροσοροφητικός προσδιορισμός (ELISA) για το σύμπλοκο ηπαρίνης-PF4 και χρησιμοποιείται για να περιγράψει την πορεία των αποκρίσεων αντισώματος ανοσοσφαιρίνης-G και ανοσοσφαιρίνης-M, σε ασθενείς που εκτίθενται σε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, κατά τη διάρκεια καρδιακής χειρουργικής (Cipolle RJ et al. 1983).

Αυτό το σύνδρομο διαφέρει από άλλες θρομβοκυτοπενίες που προκαλούνται από ανοσοκαταστολή, με τους παρακάτω τρόπους :

1. Τα αντισώματα που σχετίζονται, με την επαγόμενη από ηπαρίνη, θρομβοκυτοπενία, συχνά καθίστανται μη-ανιχνεύσιμα αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου
2. το κλινικό σύνδρομο δεν επαναλαμβάνεται πάντα
3. η αντίδραση συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων in vitro είναι μερικές φορές ειδική για τον ασθενή
4. η θρόμβωση και η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη αναπτύσσονται μόνο σε μερικούς ασθενείς. (Ansell J et al 1990, Bailey RT et al 1986).

Η προφυλακτική, συνεχής, ενδοφλέβια θεραπεία με ηπαρίνη, μειώνει την εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών του εμπρόσθιου τμήματος του μυοκαρδίου, καθώς επίσης προστατεύει από υποτροπιάζουσα θρόμβωση μετά από διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική. Επειδή, ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μεταγενέστερη χειρουργική επαναγγείωση του μυοκαρδίου, υπάρχει η πιθανότητα να

παρουσιαστούν ασθενείς για επείγουσα χειρουργική επέμβαση με μη-αναγνωρισμένο HIT (Smith JP et al 1985). Σε κλινικές συνθήκες εκτός της CPB, η έναρξη θεραπευτικών δόσεων ηπαρίνης σε ασθενείς με μη αναγνωρισμένο HIT, έχει συσχετιστεί με επιπλοκές που απειλούν τη ζωή. Οι μεγαλύτερες δόσεις ηπαρίνης που χορηγούνται για την CPB προκαλούν σοβαρή θρομβοπενία ή οξεία ενδοαγγειακή θρόμβωση, σε ασθενείς με μη-αναγνωρισμένο ή αρχικό HIT (Laskey MAL et al 1990). Η αντίσταση στην ηπαρίνη, συνήθως, εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν εγχύσεις ηπαρίνης, στους οποίους δεν έχει αναπτυχθεί θρομβοκυτοπενία, αλλά έχει συνδεθεί επίσης χρονικά με το HIT. Κατά συνέπεια, το μη αναγνωρισμένο HIT πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση της ενδοεγχειρητικής αντοχής στην ηπαρίνη, σε ασθενείς που λαμβάνουν προεγχειρητική θεραπεία με ηπαρίνη. (Kander NH et al 1990, Ling E et al 1998)

Οι ασθενείς με ενεργό HIT ή ιστορικό HIT παρουσιάζουν ειδικές θεραπευτικές δυσκολίες. Ειδικότερα, ένας ασθενής, για τον οποίο αντεδεικνύεται η ηπαρίνη, τοποθετείται σε μια κλινική κατάσταση που απαιτεί τη χρήση ηπαρίνης. Πολλές προσεγγίσεις σε αυτό το δίλημμα έχουν ληφθεί. Σε μία έρευνα των Olinger et al. αναφέρθηκαν τρεις ασθενείς στους οποίους διακόπηκε η χορήγηση ηπαρίνης για 4 έως 8 εβδομάδες πριν την διεξαγωγή της επέμβασης. Οι ασθενείς αυτοί, υποβλήθηκαν, στη συνέχεια, στην σύντομη περίοδο ηπαρινοποίησης για CPB χωρίς επιπλοκές και δίχως ανάπτυξη θρομβοκυτοπενίας, πέρα από την αναμενόμενη (Smith JP et al 1985). Επειδή το HIT απαιτεί, συχνά, 2 έως 6 ημέρες για να επαναληφθεί μετά την εκκαθάριση των αντισωμάτων, αυτή η προσέγγιση φαίνεται λογική για τους ασθενείς των οποίων η ανάγκη για καρδιοχειρουργική επέμβαση δεν είναι επείγουσα. Ορισμένοι τύποι LMWH, αποδείχθηκαν αποτελεσματικοί στην προκαλούμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία, αλλά η χρήση τους παρουσιάζει μια άλλη σειρά προβλημάτων και η μη αντιδραστικότητα με τα αιμοπετάλια του ασθενούς θα πρέπει να επιβεβαιωθεί in vitro προτού επιλεγεί αυτή η αγωγή (Kappa JR et al 1987, Kraenzler EJ et al 1988).

#### 7.1.4. Δοσολογία ηπαρίνης

Κατά τη διάρκεια δεκαετιών καρδιακής χειρουργικής με CPB, η δοσολογία της ηπαρίνης πραγματοποιήθηκε εμπειρικά, με αρχικές δόσεις που συνήθως κυμαινόταν από 200 έως 400 IU/ kg και δόσεις συντήρησης 50 έως 100 IU/ kg, χορηγούμενες κατά την διάρκεια της εγχείρησης, συνήθως κάθε 30 λεπτά ή πιο σπάνια κάθε 2 ώρες. Το



αρχικό διάλυμα που χρησιμοποιήθηκε για το εξωσωματικό κύκλωμα, περιείχε συνήθως 10.000 έως 20.000 U ηπαρίνης. Σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν πριν χρόνια, επισημάνθηκε η εμφανής ανεπάρκεια των εμπειρικών πρωτοκόλλων δοσολογίας ηπαρίνης και πρωταμίνης και συστάθηκε η ανάγκη για μια δομημένη προσέγγιση χρησιμοποιώντας το ACT (Glenn P. Et Al 2000).

#### 7.1.5. Πρωτόκολλα αντιπηκτικής (δοκιμές και έρευνες)

Σήμερα, πολλά δεδομένα έχουν συσσωρευτεί υποδηλώνοντας την υπεροχή ενός εξατομικευμένου πρωτοκόλλου ηπαρινισμού σε ένα πρωτόκολλο σταθερής δοσολογίας. Σε έρευνες που έγιναν (μελέτες δοκιμές) το επίπεδο της ηπαρίνης στο πλάσμα, μετά τη χορήγηση σταθερής δόσης ηπαρίνης, έχει βρεθεί ότι ποικίλλει μεταξύ ασθενών. Μετά τη χορήγηση μιας δόσης ηπαρίνης 300 μονάδων/ kg σωματικού βάρους τα επίπεδα ηπαρίνης πλάσματος κυμαίνονταν από 2,4 έως 7,2 μονάδες / ml (Culliford et al 2001).

Σε άλλη μελέτη που έγινε και χορηγήθηκαν επίσης 300 μονάδες/ kg σωματικού βάρους ανιχνεύθηκαν, στο πλάσμα του αίματος, επίπεδα ηπαρίνης που κυμαίνονταν από 1,8 μονάδες/ ml, σε ελαφρύτερα άτομα, έως 3,0 μονάδες/ ml σε βαρύτερους ασθενείς, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο χώρος στον οποίο διανέμεται η ηπαρίνη δεν είναι ανάλογα με το βάρος (Cohen JA et al 1987).

Ένα σημαντικό ζήτημα που προκύπτει, τότε, είναι το επίπεδο της ηπαρίνης πλάσματος που πρέπει να διατηρηθεί για μια ασφαλή επέμβαση με CPB. Στους μετρημένους χρόνους πήξης για τα επίπεδα ηπαρίνης στο πλάσμα, αποτελέσματα ερευνών έδειξαν ότι τιμές μεταξύ 2,6 και 3,6 μονάδων/ ml σχετίζονται με απουσία μικροεμβόλων στα φίλτρα της αρτηριακής γραμμής μετά την χρήση εξωσωματικής αντλίας (CPB) (Culliford et al 1981, Esposito RA et al 1983).

#### 7.1.6. Αντίσταση στη ηπαρίνη

Η αντίσταση στην ηπαρίνη μπορεί να οριστεί ως η ανάγκη υψηλότερων φυσιολογικών δόσεων ηπαρίνης για την πρόκληση επαρκούς αντιπηκτικού αποτελέσματος, ώστε να διεξαχθεί με ασφάλεια η CPB. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αντίσταση στην ηπαρίνη μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς με αυξημένες δόσεις ηπαρίνης. Σε ορισμένες αναφορές, το μέγεθος της δοσολογίας της ηπαρίνης και η ανάγκη για άλλες

επεμβάσεις υφίστανται τροποποίηση λόγω παρερμηνειών σχετικά με την ασφαλή ελάχιστη τιμή του ACT που απαιτείται για την CPB. Κλινικές καταστάσεις οι οποίες οδηγούν σε αντίσταση στην ηπαρίνη είναι η ανεπάρκεια AT III, η τρέχουσα θεραπεία με ηπαρίνη, η ακραία θρομβοκυττάρωση (αριθμός αιμοπεταλίων > 700.000/ L), η σηψαιμία και το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (Teoh KH et al 1993). Στην κυκλοφορία, η ηπαρίνη συνδέεται με διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως η γλυκοπρωτεΐνη-πλούσια σε ιστιδίνη, που ρυθμίζει την αντιπηκτική της δράση. Σε μελέτες που έγιναν, σε ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολή και λάμβαναν σταθερή δόση ενδοφλέβιας θεραπείας με ηπαρίνη, αποδείχτηκε ότι η δέσμευση της πρωτεΐνης είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην εξουδετέρωση του αντιπηκτικού αποτελέσματος της ηπαρίνης. Η σύνδεση της ηπαρίνης με το ενδοθήλιο, τα μακροφάγα και άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος συμβάλλει στη κλινική ανταπόκριση στην ενδοφλέβια ηπαρίνη (Dietrich W 1981). Επιπλέον, η πρωτεϊνικά δεσμευμένη ηπαρίνη επιμένει, μετά την εξουδετέρωση της από την πρωταμίνη. Η διάσπαση αυτών των συμπλοκών πρωτεΐνης-ηπαρίνης, μετά από την χρήση CPB, μπορεί να συμβάλει στο φαινόμενο που είναι γνωστό ως “rebound” της ηπαρίνης (Young E et al 1992, Chung F et al 1984).

Η μεταβλητή απόκριση της ηπαρίνης σε καταστάσεις οξείας νόσου, προκύπτει, επίσης, από αυξημένη δέσμευση πρωτεϊνών παρά από μειωμένη κάθαρση. Αυτό αποδείχθηκε με ραδιοεπισημασμένη ηπαρίνη και αναστρέψιμη εξουδετέρωση της ηπαρίνης σε πειραματικές μελέτες που έγιναν σε κουνέλια. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWHs) δεν δεσμεύουν τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε τέτοιο βαθμό όσο η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Γενικά, τα κλάσματα ηπαρίνης μεγαλύτερα από 6000 Da συνδέονται μη ειδικά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Το μοριακό βάρος των περισσότερων LMWH πέφτει κάτω από αυτό το όριο (Manson L et al 1997, Cosmi B et al 1997, Becker RC 1990).

#### 7.1.7. Ανεπάρκεια AT III

Η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III, μπορεί να κληρονομείται ή είναι επίκτητη. Η συγγενής ανεπάρκεια AT III ακολουθεί ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο πρότυπο κληρονομικότητας με ανεπαρκή όμως διεισδυτικότητα και έχει εκτιμώμενο επιπολασμό 1 σε κάθε 2.000 έως 20.000 άτομα. Η τύπου II ανεπάρκεια είναι η συνηθέστερη και εκφράζεται με ποσοτική ανεπάρκεια λόγω ελαττωμένης

δραστηριότητας AT. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν συνήθως επίπεδα AT III κάτω από το 50% των φυσιολογικών και εμφανίζονται συχνότερα μεταξύ των ηλικιών 15 και 30 ετών με φλεβική θρόμβωση κάτω άκρων ή πνευμονική εμβολή. Οι παράγοντες που οδηγούν σε μείωση των επιπέδων, περιλαμβάνουν την εγκυμοσύνη, την σηψαιμία και τη χειρουργική επέμβαση, οπότε η πρωταρχική κλινική εκδήλωση μπορεί να είναι είτε θρόμβωση μετά από χειρουργική επέμβαση ή δυσκολία επίτευξης επαρκούς αντιπηκτικού στόχου κατά την διάρκεια της CPB. Τα βρέφη, εμφανίζουν κατά μέσο όρο, 60% έως 80% των επιπέδων AT III των ενηλίκων, αλλά δεν εμφανίζουν τα θρομβωτικά συμβάντα των ενηλίκων στον ίδιο βαθμό. Τα επίπεδα AT III φτάνουν ή υπερβαίνουν, το 90% των επιπέδων των ενηλίκων, σε ηλικία περίπου 3 μηνών, γεγονός που εξηγεί πιθανώς τη σχετική αντοχή των νεογνών σε ηπαρίνη, σε σύγκριση με τους ενήλικες (Hirsh J et al 1989, Towne JB et al 1981, Andrew M et al 1987).

Η αντοχή στην ηπαρίνη, μπορεί να συμβεί ακόμη και αν επιτευχθούν θεραπευτικές συγκεντρώσεις ηπαρίνης στο πλάσμα. Σε συνδυασμό με μετρήσιμα επίπεδα κυκλοφορούμενης ηπαρίνης, η αντοχή στην ηπαρίνη χαρακτηρίζεται από την ανικανότητά της, να καταστέλλει τη δραστηριότητα της θρομβίνης, μια αντίδραση που μπορεί να διαμεσολαβείται μέσω της AT III (Marciniak E et al 1977). Η επίκτητη ανεπάρκεια AT III, είναι πιθανότατα πιο κοινή από την κληρονομική ανεπάρκεια AT III. Ορισμένες άλλες καταστάσεις, μπορεί, επίσης, να σχετίζονται με την επίκτητη ανεπάρκεια AT III (π.χ. σηψαιμία, ενδοκαρδίτιδα, υπερ-πηκτικές καταστάσεις). Οι πιο πιθανές αιτίες της ανεπάρκειας AT III σε ασθενείς που απαιτούν καρδιακή χειρουργική επέμβαση, είναι η προεγχειρητική θεραπεία με ηπαρίνη και η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Η θεραπεία με ηπαρίνη μειώνει τα επίπεδα AT III, αλλά η μείωση συνήθως κυμαίνεται σε επίπεδα που ξεπερνούν το 60% του φυσιολογικού (Pickering NJ et al 1983). Η μέτρια αντίσταση στην ηπαρίνη, που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν προεγχειρητική θεραπεία με ηπαρίνη, δεν συσχετίστηκε σταθερά με μειωμένα επίπεδα AT III. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα AT III πάνω από το 60% προφανώς δεν προδιαθέτουν σε θρομβωτικά συμβάντα στην μη χειρουργική ρύθμιση. Τα επίπεδα AT III μπορούν να μετρηθούν προεγχειρητικά, αν και δεν έχει καθοριστεί κρίσιμο επίπεδο AT III για τον καρδιοχειρουργικό ασθενή (Von Blohn G 1986, Barnette RE et al 1988).

#### 7.1.8. Πλάσμα-συμπύκνωμα AT III

Η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III, στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε CPB, είναι σε μεγάλο βαθμό μια τεκμηριωμένη διάγνωση βασισμένη στην ουσιαστική αντίσταση στην ηπαρίνη (π.χ. αποτυχία επίτευξης ACT > 400 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση > 600 U ηπαρίνης ανά χιλιόγραμμα). Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, περιέχει φυσιολογικές συγκεντρώσεις AT III και χορηγείται στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, όπως και το συμπύκνωμα AT III. Λόγω των πιθανών κινδύνων που σχετίζονται με το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, πολλά ιατρικά κέντρα προτιμούν την ρύθμιση με επιπλέον ηπαρίνη, υπό τις περισσότερες περιστάσεις, ίσως χορηγώντας ένα συμπύκνωμα AT III εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί ACT πάνω από 400 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση 600 U ηπαρίνης ανά χιλιόγραμμα. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα αποτελεί μια λιγότερο δαπανηρή πηγή AT III, αλλά μπορεί να επιφέρει τον κίνδυνο επιλοίμωξης. Ωστόσο, πολύ υψηλές δόσεις ηπαρίνης, για την υπέρβαση της αντίστασης στην ηπαρίνη, πρέπει να δίνονται με προσοχή, διότι μπορεί να προκληθεί αιμορραγική διάθεση από ινωδόλυση, δυσλειτουργία αιμοπεταλίων ή ανάκαμψη ηπαρίνης. Ο όγκος του συμπυκνώματος AT III ή του φρέσκου-κατεψυγμένου πλάσματος που απαιτείται για την επαρκή αύξηση των επιπέδων AT III, ώστε να επιτευχθεί ασφαλής αντιπηκτική αγωγή, εξαρτάται από το μέγεθος της ανεπάρκειας, αλλά 500 έως 1000 U AT III ή 2 έως 3 U φρέσκου πλάσματος, μπορούν να δώσουν ένα αρκετά καλό αποτέλεσμα στους περισσότερους ενήλικες (Sabbagh AH et al 1984, Reuter NF et al 1978, Despotis GJ et al 1997, American Society of Anesthesiologists 1996).

Η παράταση του ACT μετά τη χορήγηση του συμπυκνώματος AT III ή του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, δεν αποδεικνύει ότι η ανεπάρκεια της AT III προκάλεσε την αντοχή στην ηπαρίνη, επειδή η αύξηση των επιπέδων της AT III στο πλάσμα αυξάνεται, ανεξάρτητα από το αν τα αρχικά επίπεδα AT III είναι ανεπαρκή (Dietrich W et al 1984).

Αυτό μπορεί να είναι σημαντικό, εάν τα αίτια της αντοχής στην ηπαρίνη είναι το σύνδρομο HIT ή εμφανής θρομβοκυττάρωση. Και στις δύο περιπτώσεις, το ACT μπορεί να ανταποκριθεί στην χορήγηση AT III. Ωστόσο, άλλες θεραπευτικές μορφές, όπως η πλασμαφαίρεση, θα αντιμετωπίζουν ειδικότερα τον μηχανισμό αντοχής στην ηπαρίνη. Το παρασκεύασμα συμπυκνωμάτων AT III, είναι ένα σταθερό προϊόν που προέρχεται από συνενωμένο φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα, θερμαίνεται σε

θερμοκρασία  $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  για τουλάχιστον 10 ώρες και συνεπώς πρέπει να είναι σχετικά απαλλαγμένο από μολυσματικούς παράγοντες. Αυτό το συμπύκνωμα, χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς για τη θεραπεία της, επαγόμενης από εγκυμοσύνη, αντοχής στην ηπαρίνη και άλλων εκδηλώσεων της ανεπάρκειας της AT III. Σε μία περιγραφική μελέτη, που έγινε σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, αξιολογήθηκε η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης στα μεταβαλλόμενα επίπεδα της αντιθρομβίνης. Αν και αυτή ήταν μια περιγραφική μελέτη, οι συγγραφείς ανέφεραν τη χρήση χαμηλότερων δόσεων ηπαρίνης σε ασθενείς που έλαβαν AT III. Η θεραπεία με AT III είχε ως αποτέλεσμα αμετάβλητα επίπεδα fibrinopeptide (FpA), κατά τη διάρκεια και μετά την λειτουργία της CPB, πράγμα που υποδηλώνει μείωση της δραστηριότητας θρομβίνης, ενώ οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου, εμφάνισαν αύξηση στα επίπεδα FpA. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, τα επίπεδα AT III ήταν πιο προγνωστικό για την παραγωγή FpA, ενώ στους ενήλικες η συγκέντρωση της ηπαρίνης είχε τη μεγαλύτερη συσχέτιση (Hashimoto K et al 1994). Μια άλλη μελέτη που υπολόγισε τα επίπεδα της AT III και μια σειρά δοκιμών πήξης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πολύπλοκη καρδιοχειρουργική επέμβαση, έδειξε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της παραγωγής των επιπέδων FpA και AT III. Η χρήση της θεραπείας με AT III κατά τη διάρκεια της ηπαρινοποίησης για εξωσωματική κυκλοφορία, ενισχύει την αντιπηκτική αγωγή και μπορεί θεωρητικά να προλαμβάνει τη θρόμβωση, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ηπαρίνη και διατηρώντας τα αιμοπετάλια. Η συνιστώμενη δόση (σε μονάδες) για την αύξηση της δραστηριότητας AT III από το μηδέν στο 100% είναι 100 φορές το σωματικό βάρος (σε χιλιόγραμμα) και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 22 ώρες. Το επίπεδο AT III, ενός μέσου ενήλικα, θα αυξηθεί περίπου κατά 30% με 1.000 U, το οποίο πιθανότατα θα ισοδυναμεί με την αύξηση του επιπέδου AT III που θα ανέρχεται από 4 έως 5 μονάδες φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος. Συνεπώς, το συμπύκνωμα AT III αποτελεί τη θεωρητική θεραπεία επιλογής για σοβαρή αντοχή στην ηπαρίνη, για την οποία η τεκμηριωμένη αιτία είναι έλλειψη AT III (π.χ. ενεργή ενδοκαρδίτιδα με χαμηλή βαθμίδα διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης). Παρά τον χαμηλό κίνδυνο και την εξάλειψη του χρόνου αναμονής που απαιτείται για την απόψυξη του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, πριν από την επιλογή αυτής της θεραπείας, πρέπει να ληφθεί υπόψη το υψηλό κόστος του συμπυκνώματος AT III και η σπάνια εμφάνιση αντιστάσεων ηπαρίνης, που απαιτούν θεραπεία (Schwartz RS et al 1989).

Η ευαισθησία στην ηπαρίνη μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο ανεπαρκούς ηπαρινισμού, κατά τη διάρκεια της CPB. Η ατομική ευαισθησία στην ηπαρίνη, εκφραζόμενη ως η παράταση του ACT σε s/ μονάδα ηπαρίνης πλάσματος, έχει αποδειχθεί ότι ακολουθεί κανονική κατανομή και δεν σχετίζεται με την βασική γραμμή αντιθρομβίνης-III, καθώς επίσης μπορεί να επηρεαστεί και από πρόσφατη χορήγηση ηπαρίνης. Η ευαισθησία στην ηπαρίνη, είναι μικρότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς, σε σχέση με τους ενήλικες. Σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν παλαιότερα, παρατηρήθηκε μειωμένη ευαισθησία στην ηπαρίνη, σε ασθενείς με μολυσματική ενδοκαρδίτιδα. Ο λόγος για τη μειωμένη ευαισθησία στην ηπαρίνη, είναι άγνωστος, αλλά, πρόσφατα αποδείχθηκε ότι είναι ομαλοποιημένη με χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος στον ασθενή, στην αρχή της CPB. Στη φυσιθερμία, ο χρόνος ημιζωής της ηπαρίνης ποικίλλει μεταξύ των ατόμων, και είναι μικρότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ενήλικες. Ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίνονται με υψηλή συγκέντρωση ηπαρίνης στο πλάσμα σε μια σταθερή δόση ηπαρίνης, χρόνος ημιζωής της ηπαρίνης, φαίνεται να έχει μικρότερη διάρκεια (Culliford ATet al 1980). Υποθερμία στους 30°C κατά τη διάρκεια της χρήσης CPB, έδειξε ότι έχει μικρή επίδραση στον χρόνο ημιζωής της ηπαρίνης, ενώ η υποθερμία έως τους 25°C φαίνεται να παρατείνει σημαντικά τον χρόνο ημίσειας ζωής της ηπαρίνης. Με βάση πολλά δεδομένα, αποδεικνύεται, ότι η χρήση ενός συγκεκριμένου πρωτοκόλλου για την χορήγηση ηπαρίνης δεν καθίσταται ασφαλής. Δεδομένα, επίσης, προτείνουν ένα εξατομικευμένο πρωτόκολλο ηπαρινισμού που πρέπει να βασίζεται στις μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας της ηπαρίνης, και όχι επάνω στον προσδιορισμό των επιπέδων ηπαρίνης στο πλάσμα (Kamath BSK et al 1980).

Σε μία πειραματική μελέτη που έγινε, προσδιορίστηκε ο ACT, πριν από τον ηπαρινισμό και 5 λεπτά μετά από bolus έγχυση 200 μονάδων ηπαρίνης/ kg σωματικού βάρους. Η ηπαρίνη προσδιορίστηκε ότι παρατείνει τον ACT κατά 480 δευτερόλεπτα. Κατά την διάρκεια της CPB, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις ACT σε τακτά διαστήματα και χορηγήθηκαν συμπληρωματικές δόσεις, έτσι ώστε η ηπαρίνη να παρατείνει το ACT σε 480 δευτερόλεπτα. Ως αποτέλεσμα, οι επικεφαλής του πειράματος πρότειναν ένα πρωτόκολλο βασισμένο στο ενδοεγχειρητική παραγωγή καμπύλης δόσης-απόκρισης σχετικά με την δοσολογία ηπαρίνης και την επίδρασή της στην ACT. Σύμφωνα με αυτό, ένα ασφαλές εύρος για τον ACT κατά τη διάρκεια παράκαμψης, είναι μεταξύ 300

και 600 δευτερολέπτων. Το κατώτατο όριο βασίστηκε στο φαινόμενο της απουσίας μακροσκοπικών θρόμβων στο εξωσωματικό κύκλωμα (Bull et al. 1995).

Σε μία ακόμη μελέτη, που έγινε σε πιθήκους, χρησιμοποιήθηκε μια πιο εξειδικευμένη προσέγγιση για τον καθορισμό του κατώτατου ορίου ασφαλούς αντιπηκτικότητας κατά τη διάρκεια της CPB. Ο μηχανισμός πήξης των πιθήκων μοιάζει με εκείνο των ανθρώπων. Τα ευρήματα της έρευνας υποδεικνύουν την ανάγκη για την παράταση του ACT τουλάχιστον για 400 δευτερόλεπτα (Young et al. 1998).

Σήμερα, τα περισσότερα κέντρα καρδιοχειρουργικής, φαίνεται να υιοθέτησαν τη μέθοδο ημι-αυτόματης ACT για τον έλεγχο της αντιπηκτικότητας κατά τη διάρκεια της CPB. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες η πλειοψηφία των κέντρων δίνει τουλάχιστον 300 μονάδες ηπαρίνης/kg σωματικού βάρους, ως αρχική δόση ηπαρίνης με επιβεβαίωση ότι αυτό έχει επιτευχθεί εφόσον το ACT εμφανίζει παράταση τουλάχιστον 450 δευτερόλεπτα.

Ο προσδιορισμός του ACT γίνεται επανειλημμένα κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και χορηγείται συμπληρωματική ηπαρίνη ώστε να διατηρηθεί το ACT στο βέλτιστο εύρος (Shore-Lesserson et al. 2018).

Πρότυπη ακολουθία για τη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής για ενήλικες που υποβάλλονται σε CPB:

1. Λήψη δείγματος από αρτηρία για τον υπολογισμό ACT
2. Χορήγηση 300-400 IU/kg μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα
3. Δείγμα αρτηριακού αίματος για δοκιμασία ACT μετά από 3-5 λεπτά
4. Διαπίστωση ότι ο ACT αυξήθηκε κατά 3-4 φορές της αρχικής τιμής του ACT(> 480 s) πριν την έναρξη της CPB
5. 5000 IU μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης στο πρωτεύον διάλυμα CPB
6. Παρακολούθηση του ACT τουλάχιστον κάθε 30 λεπτά κατά τη διάρκεια της CPB
7. Διατήρηση του ACT 400-480 s κατά τη διάρκεια υποθερμίας ενώ η CPB (24-30 ° C) βρίσκεται σε λειτουργία.

## 7.2. Κ ύριες Αντιθρομβωτικές ουσίες

### 7.2.1. Η ιλοπρόστη

Η χρήση του iloprost (συνθετικό της προστακυκλίνης που προκαλεί αναστολή της συγκόλλησης και της συνάθροισης των αιμοπεταλίων και της αντίδρασης απελευθέρωσης) επέτρεψε τη χρήση ηπαρίνης χωρίς υπερβολική θρομβοπενία, ενώ η ασπιρίνη ή ο συνδυασμός ασπιρίνης με διπυριδαμόλη, έχουν μικρότερη προστατευτική δράση (Vender JS et al 1986). Η αγωγή αυτή είναι σχεδιασμένη για να μειώνει ή να εξαλείφει τις βλαβερές επιδράσεις της ηπαρίνης..

### 7.2.2. Η ιρουδίνη

Η ιρουδίνη (λεπιρουδίνη-δεσιρουδίνη) έχει ειδικά πλεονεκτήματα στη θεραπεία ασθενών με HIT επειδή, αντίθετα από την ηπαρίνη, δεν απαιτεί συμπαράγοντα, και είναι ικανή να αναστέλλει τη θρομβίνη που δεσμεύεται στο θρόμβο. Αυτό θα φαινόταν ευεργετικό σε ασθενείς στους οποίους η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η θρόμβωση αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα της ασθένειας. Σε μια μελέτη, χορηγήθηκε επιτυχώς ανασυνδυασμένη ιρουδίνη για την CPB 0.25 mg/kg, ακολουθούμενη από χορήγηση 5 mg κάθε φορά που η συγκέντρωση ιρουδίνης μειωνόταν κάτω από 2.500 ng/mL, προσδιοριζόμενη από τον χρόνο πήξης της εκαρίνης. Σε μια μελέτη που έγινε διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν ανασυνδυασμένη ιρουδίνη, διατήρησαν τις αυξήσεις των αιμοπεταλίων τους και διατήρησαν σταθερά επίπεδα αιμοσφαιρίνης με πολύ λίγες αιμορραγικές επιπλοκές. Τα μεσαία επίπεδα ιρουδίνης στο πλάσμα μη καρδιοχειρουργικών ασθενών με θρόμβωση, κυμαίνονταν από 1,149 έως 1,698 ng/mL. Η συχνότητα εμφάνισης θανάτου ή εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών, ήταν χαμηλότερη στην ομάδα ιρουδινών, με αναλογία κινδύνου 0,508 ( $p = 0,014$ ) (Greinacher A et al 1999).

### 7.2.3. Η λεπιρουδίνη

Η λεπιρουδίνη είναι μια ανασυνδυασμένη ιρουδίνη που σχηματίζει μη αναστρέψιμα σύμπλοκα 1:1 με τη θρομβίνη. Η ιρουδίνη είναι ο αναστολέας θρομβίνης που παράγεται από τις βδέλλες. Αυτό το πολυπεπίδιο 65 αμινοξέων παρουσιάζει εξαιρετικά υψηλή συγγένεια με την θρομβίνη ( $K_d = 0.0001 \text{ nmol / L}$ ). Ο χρόνος ημιζωής της ιρουδίνης (περίπου 80 λεπτά) αυξάνεται σημαντικά στην νεφρική



ανεπάρκεια. Καθώς, δεν υπάρχει αντίδοτο, απαιτείται σημαντική μείωση της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (Warkentin et al. 2007).

#### 7.2.4. Η μπιβαλιρουδίνη

Το Bivalirudin (μπιβαλιρουδίνη) έχει τον συντομότερο χρόνο ημίσειας ζωής εξάλειψης μεταξύ όλων των αντιθρομβωτικών φαρμακευτικών ουσιών, με χαμηλότερη εξάρτηση από νεφρική ή ηπατική λειτουργία (~ 80% ενζυματική), γεγονός το οποίο αποτελεί πλεονέκτημα σε ασθενείς που έχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, ανεπάρκειας οργάνου ή που χρειάζεται να υποβληθούν σε μια επεμβατική διαδικασία. Η μπιβαλιρουδίνη μπορεί, επίσης, να απομακρυνθεί με αιμοδιήθηση. Αξιοσημείωτο είναι ότι η μπιβαλιρουδίνη μεταβολίζεται κυρίως από τη θρομβίνη και τις πρωτεάσες του αίματος, με αποτέλεσμα την πιθανή πήξη όταν το αίμα είναι στάσιμο, όπως στο φίλτρο του κυκλώματος καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, στο χειρουργικό πεδίο ή στις συμβολές των καναλιών όταν απενεργοποιείται η CPB (Veale JC et al 2005).

##### *Δοσολογία μπιβαλιρουδίνης:*

Έχουν προταθεί διάφοροι οδηγοί δοσολογίας του φαρμάκου αυτού κατά τη διάρκεια της CPB, καθώς μπορεί να εμφανιστούν αλλοιώσεις με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. νεφρική λειτουργία του ασθενή, αιμορραγία και κίνδυνοι πήξης, ικανότητα μετάγγισης). Η δοσολογία που παρουσιάζεται παρακάτω είναι ένας οδηγός για την υποβοήθηση στην έναρξη της έγχυσης μπιβαλιρουδίνης κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης CPB όπως διατυπώθηκε με τα αποτελέσματα της CHOOSE-ON κλινικής μελέτης (Dyke CM et al. 2006, Koster et al. 2007).

##### *Για διαδικασίες ON PUMP:*

Σχεδιάζεται η βασική γραμμή ACT (υψηλή εμβέλεια) πριν τη χορήγηση της μπιβαλιρουδίνης. Καθορίζεται ένα εύρος των στόχων ACT (συνήθως 2,5 φορές της βασικής γραμμής). Η αρχική δόση που δίνεται είναι 1 mg / kg και ακολούθως έγχυση στα 2,5 mg / kg / ώρα, ενώ η πριμοδότηση CPB είναι 50 mg. Σημειώνεται, ότι στα μέρη του κυκλώματος όπου συλλέγεται αίμα αλλά δεν κυκλοφορεί άμεσα πρέπει να προστεθεί κιτρικό νάτριο (Dyke CM et al. 2006).

##### *Για διαδικασίες OFF PUMP*

Η αρχική δόση που δίνεται είναι 0,75 mg / kg και ακολουθεί έγχυση στα 1,75 mg / kg / ώρα. Η δόση ρυθμίζεται ως εξής: στο επίπεδο υπο-θεραπευτικής ACT τιμής γίνεται ρύθμιση του ρυθμού έγχυσης κατά 0,25 έως 0,5 mg/ kg/ ώρα και διατηρείται η τιμή ACT στο στόχο. Μπορεί να χορηγηθεί 0,1 έως 0,5 mg/ kg κατά τη διάρκεια της CPB για να διατηρηθεί η τιμή ACT στο στόχο σύμφωνα με την κρίση του χειρουργού. Στο επίπεδο υπερ-θεραπευτικής ACT εξετάζεται η μείωση του ρυθμού έγχυσης της μπιβαλιρουδίνης. Εάν εμφανιστεί περισσότερη απομάκρυνση και επιθυμητή αντιπηκτική δράση, αρχίζει η υπερδιήθηση για την ενίσχυση της αφαίρεσης της μπιβαλιρουδίνης. (Approved by UCDHS Pharmacy & Therapeutics Committee 5/2017, Koster et al. 2007)

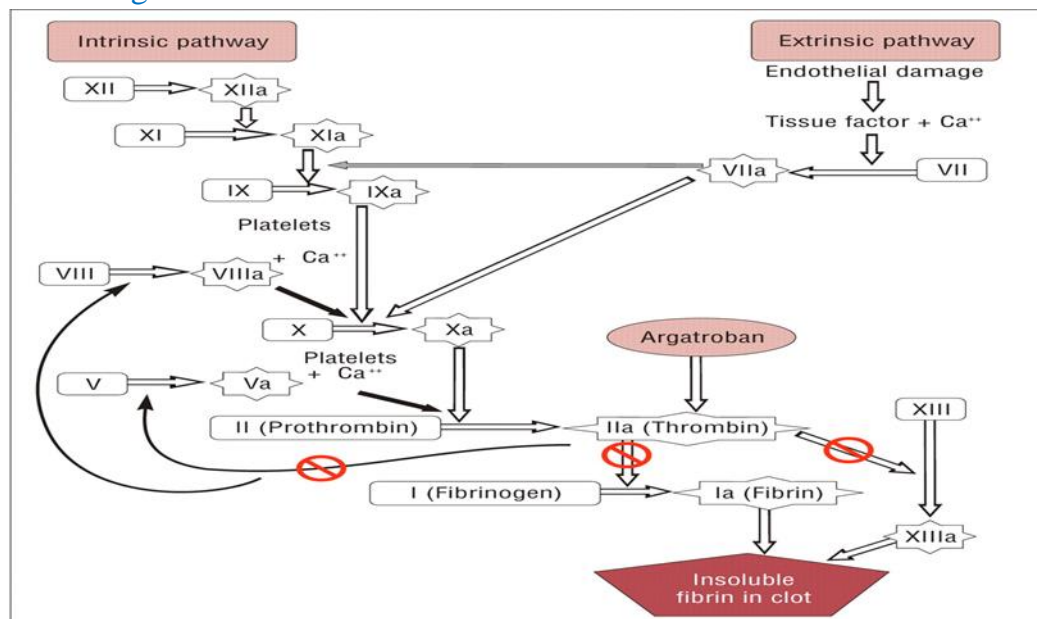
#### *Μέθοδοι αποφυγής επιπλοκών*

Για να αποφευχθούν οι επιπλοκές, χρησιμοποιείται κλειστό σύστημα, όποτε είναι δυνατόν, για ελαχιστοποίηση της στάσης του αίματος στο κύκλωμα CPB. Γίνεται χρήση αλατούχου διαλύματος στις φλέβες αντί για αίμα για αποφυγή της στάσης. Διατηρούνται χαμηλά επίπεδα αίματος στη φλεβική δεξαμενή, για αποφυγή της στάσης. Είναι επιθυμητή η έκπλυση των γραμμών CPB που είναι γεμάτες με αίμα κάθε 15 λεπτά, για διατήρηση της βέλτιστης διαπερατότητας της ενδοφλέβιας γραμμής. Ενώ, προτείνεται η ελαχιστοποίηση της υποθερμίας, όταν είναι δυνατόν, για αποτροπή του κατασταλτικού ενζυματικού μεταβολισμού της μπιβαλιρουδίνης κατά τη διάρκεια της ψύξης (Koster et al. 2007).

#### *Μετάβαση εκτός CPB*

Διακόπτεται η έγχυση της μπιβαλιρουδίνης τουλάχιστον 15 λεπτά και έως 60 λεπτά πριν από το προγραμματισμένο τέλος της CPB. Γίνεται εξέταση της υπερδιήθησης 30 έως 60 λεπτά πριν από τη διακοπή της CPB για την απομάκρυνση της μπιβαλιρουδίνης. Μόλις αφαιρεθεί η CPB, ακολουθεί η μετακίνηση του αρτηριακού σωληνίσκου στο δεξιό κόλπο για ελαχιστοποίηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου. Συνεχίζεται η υπερδιήθηση, με παρακολούθηση του ACT. Τέλος, ο χαμηλής δόσης ανασυνδρασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VII (rVIIa) μπορεί να είναι πιθανή επιλογή διάσωσης (Koster et al. 2007, Veale JC et al 2005).

### 7.2.5. Argatroban



Εικόνα 12: Η δράση του φαρμάκου argatroban στον καταρράκτη της πήξης.

Το Argatroban είναι σχετικά μια μικρή ένωση παρόμοια με την L-αργινίνη. Σε αντίθεση με τη μπιβαλιρουδίνη, το argatroban δεσμεύεται μόνο με την ενεργό θέση της θρομβίνης. Αναστέλλει αναστρέψιμα και αποτελεσματικά, τόσο την ελεύθερη θρομβίνη, όσο και τη θρομβίνη που συνδέεται με το θρόμβο. Σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, έχει χρόνο ημίσειας ζωής 50 περίπου λεπτά. Το Argatroban υφίσταται ηπατοκυτταρική κάθαρση και η ημιζωή του μπορεί να παραταθεί έως 150 λεπτά ή περισσότερο σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ακόμη και με τη χρήση ενδοφλέβιας οδού, η έναρξη δράσης του argatroban συμβαίνει περίπου 30 λεπτά μετά την εγχυσή του. Η μέγιστη επίδρασή του εμφανίζεται 2 ώρες μετά. (Swan SK et al 2000).

Ενώ, το aPTT χρησιμοποιείται συνηθέστερα για την παρακολούθηση του argatroban, πολλές εκθέσεις περιγράφουν τη χρήση του ACT για αξιολόγηση του αντιπηκτικού αποτελέσματος κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης στην καρδιά. Το ACT, για την CPB σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με argatroban, δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει καλά αποτελέσματα με την χρήση του argatroban όταν το ACT διατηρήθηκε μεταξύ 300 και 400 δευτερολέπτων. Ωστόσο, άλλες έρευνες έχουν περιγράψει θρόμβωση εντός του κυκλώματος CPB με χρήση argatroban παρά τη διατήρηση επιπέδων ACT σε μεγαλύτερα από 400 δευτερόλεπτα. Έτσι, ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τη διατήρηση του ACT μεταξύ 500 και 600 δευτερολέπτων

όταν επιλέγεται το argatroban για αντιπηκτική αγωγή (Agarwal S et al 2012, Follis F et al 2010, Smith AI et al 2008).

#### 7.2.6. Danaparoid

Το Danaparoid είναι ένα ηπαρινοειδές, χαμηλού μοριακού βάρους, που έχει υποβληθεί σε κλινική μελέτη για χρήση ως συνεχιζόμενη αντιπηκτική θεραπεία σε ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία που προκαλείται από ηπαρίνη (HIT), για την προφύλαξη και τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (DVT) και για τη θεραπεία της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (DIC). Το Danaparoid (ναναπρονατίνη) είναι ένα ηπαρινοειδές χαμηλού μοριακού βάρους, που αποτελείται από γλυκοζαμινογλυκάνες, με μέση μοριακή μάζα περίπου 5500D. Τα δραστικά συστατικά του είναι η θειική ηπαράνη ( $\approx 84\%$ ), το θεικό δερματάνιο ( $\approx 12\%$ ) και οι θεικές χονδροϊτίνες A και C ( $\approx 4\%$ ). Το Danaparoid καταλύει την προκαλούμενη από την αντιθρομβίνη αδρανοποίηση του παράγοντα Xa, οδηγώντας σε αναστολή της δημιουργίας θρομβίνης και τελικά σχηματισμού θρόμβου (Robin R. et al. 1998). Το Danaparoid ενισχύει επίσης ελαφρώς την απενεργοποίηση του παράγοντα IIa της αντιθρομβίνης III και του συμπαράγοντα της ηπαρίνης II, και έχει σχετικά μικρή επίδραση στη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένοι προσδιορισμοί των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της δαναπαροΐδης και έτσι οι φαρμακοκινητικές μετρήσεις βασίζονται στην κινητική των αντιπηκτικών δραστικών της, κυρίως του αντιπαράγοντα πλάσματος Xa. Η πλειοψηφία των δεδομένων σχετικά με τις αντιπηκτικές δραστηριότητες της δαναπαρόης, έχουν ληφθεί μετά από εφάπαξ ενέσεις σε υγιείς εθελοντές. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του δαναπαροειδούς μετά από υποδόρια ένεση, προσεγγίζει το 100% και η δραστηριότητα του αντιδραστηρίου Xa λαμβάνει χώρα μεταξύ 2 και 5 ωρών μετά τη χορήγηση. Η νεφρική απέκκριση είναι η κύρια οδός εξάλειψης. Δεν έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μεταξύ της δαναπαροΐδης και των παραγόντων που δρουν στη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή στην αιμόσταση (Olin DA et al 2000).

## 8. Θρόμβωση μετά το χειρουργείο

Πνευμονική εμβολή (Π.Ε.) είναι η απόφραξη ενός ή περισσότερων κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας από έμβολο (συνήθως θρόμβος), που προέρχεται από το φλεβικό

σύστημα της κάτω και της άνω κοίλης φλέβας. Σπανιότερα, το υλικό που προκαλεί εμβολή μπορεί να είναι αέρας, λίπος, ελαιώδες υλικό ή νεοπλασματικός ιστός (Paiement et al. 1990).

Η πνευμονική εμβολή μετά από μία χειρουργική επέμβαση καρδιακής παράκαμψης, είναι μια χαμηλής συχνότητας επιπλοκή, που ωστόσο συνδέεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε περίπτωση μη αντιμετώπισης. Η συχνότητα εμφάνισης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και ΠΕ μετά από μία τέτοια καρδιοχειρουργική επέμβαση, διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και σχετίζεται με την μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη, την προσθήκη κεντρικών φλεβικών καθετήρων στα άκρα και τον χρόνο κινητοποίησης μετά το χειρουργείο. Παραδόξως, η διάγνωση της DVT δεν αποτελεί μία εύκολη περίπτωση. Η αρχική κλινική παρατήρηση είναι η πνευμονική εμβολή. Η ασφαλής χρήση και αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής που συνιστάται μετά το χειρουργείο, όπως η υποδόρια κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή η από του στόματος κουμαρίνη, παραμένει ακόμη και σήμερα μη αποδεδειγμένη. Η εμφάνιση αυτής της κλινικής κατάστασης έχει συσχετιστεί με την θρομβοκυτταροπενία που προκαλείται από ηπαρίνη και υπολογίζεται ότι επηρεάζει το 3,8% των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και λαμβάνουν μετεγχειρητικά υψηλή δόση ενδοφλεβίως μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (Visentin et al. 1994).

Κλινικά, η DVT μετά από το χειρουργείο είναι αρκετά δύσκολο να αναγνωρισθεί, με ένα ποσοστό μικρότερο του 2% των ασθενών να έχουν ταυτοποιηθεί, καθώς είναι σιωπηλή και δεν σχετίζεται με φυσικά ευρήματα στα κάτω άκρα.

Σύμφωνα με τις μέχρι στιγμής έρευνες, σημειώνεται πως η εν τω βάθει θρόμβωση εμφανίζεται σε ποσοστό 3,4% των μετεγχειρητικών ασθενών αορτοστεφανιαίας παράκαμψης που ακολούθησαν ως φαρμακευτική αγωγή την ασπιρίνη και με χρήση καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης (Goldhaber et al. 1995).

Τα ίδια στοιχεία δείχνουν πως ασθενείς που υποβάλλονταν τόσο σε στεφανιαία παράκαμψη όσο και σε χειρουργική επέμβαση βαλβίδας, εμφάνιζαν σε ποσοστό 0,6% ΠΕ. Η χαμηλότερη εμφάνιση σε αυτή την ομάδα ασθενών οφείλεται στη χρήση κουμαδίνης σε ασθενείς με χειρουργική επέμβαση βαλβίδων.

Η επίπτωση της DVT και της θανατηφόρου ΠΕ φαίνεται να είναι χαμηλότερη από ό, τι σε άλλες μεγάλες χειρουργικές ειδικότητες, ιδιαίτερα την ορθοπεδική, τη μαιευτική,

τη νευροχειρουργική και την τραυματιολογία, ένα φαινόμενο που παραμένει αναπάντητο, ωστόσο θεωρείται πολυπαραγοντικό (Paiement et al. 1990).

Γενικά, οι ασθενείς με επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης λαμβάνουν μεγάλη ποσότητα ηπαρίνης ενδοεγχειρητικά σε μία κλίμακα από 40.000 έως 50.000 U για να διατηρήσουν έναν ενεργοποιημένο χρόνο πήξης >450 s, εμποδίζοντας έτσι τη δημιουργία θρόμβων κατά τη διάρκεια αυτών των πολύωρων επεμβάσεων. Επιπλέον, χορηγείται αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη μετά το χειρουργείο. Σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση 53 τυχαιοποιημένων δοκιμών, λίγες εβδομάδες θεραπείας με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μείωσαν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης της DVT.

Οι γενικές κατευθυντήριες γραμμές για την φλεβική θρομβοπροφύλαξη μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είναι οι ακόλουθες: στις πρώτες 24 ώρες μετά την επέμβαση, το άκρο από το οποίο έγινε η συγκομιδή της φλέβας τυλίγεται με ειδικούς επιδέσμους, δεν τοποθετούνται φλεβικοί καθετήρες στις φλέβες του κάτω άκρου και οι ασθενείς βρίσκονται σε κίνηση από την πρώτη μέρα μετά το χειρουργείο. Οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης έχουν χρησιμοποιηθεί και στα δύο πόδια κατά τη διάρκεια της διαμονής στο νοσοκομείο, ενώ όλοι οι ασθενείς ακολουθούν κάποια μορφή αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, κυρίως ασπιρίνη. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη έχει αποδειχθεί ότι οι ειδικές συσκευές αποσυμπίεσης δεν προσδίδουν προστασία έναντι της DVT. Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της υποδόριας ηπαρίνης μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση και αποφεύγεται η χρήση της ηπαρίνης λόγω της αυξημένης συχνότητας αιμορραγίας. Η μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη φέρει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών σε καρδιακούς ασθενείς με προδιάθεση για HIT (Warkentin et al. 1995).

## 9. Προσθετικές Βαλβίδες και θρόμβωση

Οι συγγενείς ανωμαλίες και οι βλάβες των βαλβίδων της καρδιάς επηρεάζουν περισσότερους από 100 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και θεωρείται ότι δημιουργούν μία ιδιαίτερα ανησυχητική παθογένεια λόγω της αυξανόμενης συχνότητας εμφάνισης ρευματικών καρδιακών παθήσεων εκφυλιστικής νόσου των βαλβίδων κατά την πρόοδο της ηλικίας του ανθρώπου. Αυτοί είναι και οι λόγοι που

οδηγούν στην αντικατάσταση 300.000 καρδιακών βαλβίδων με προσθετικές, ανά έτος παγκοσμίως- ένας αριθμός που αναμένεται να αυξηθεί τις επόμενες δεκαετίες (Kulik et al. 2006).

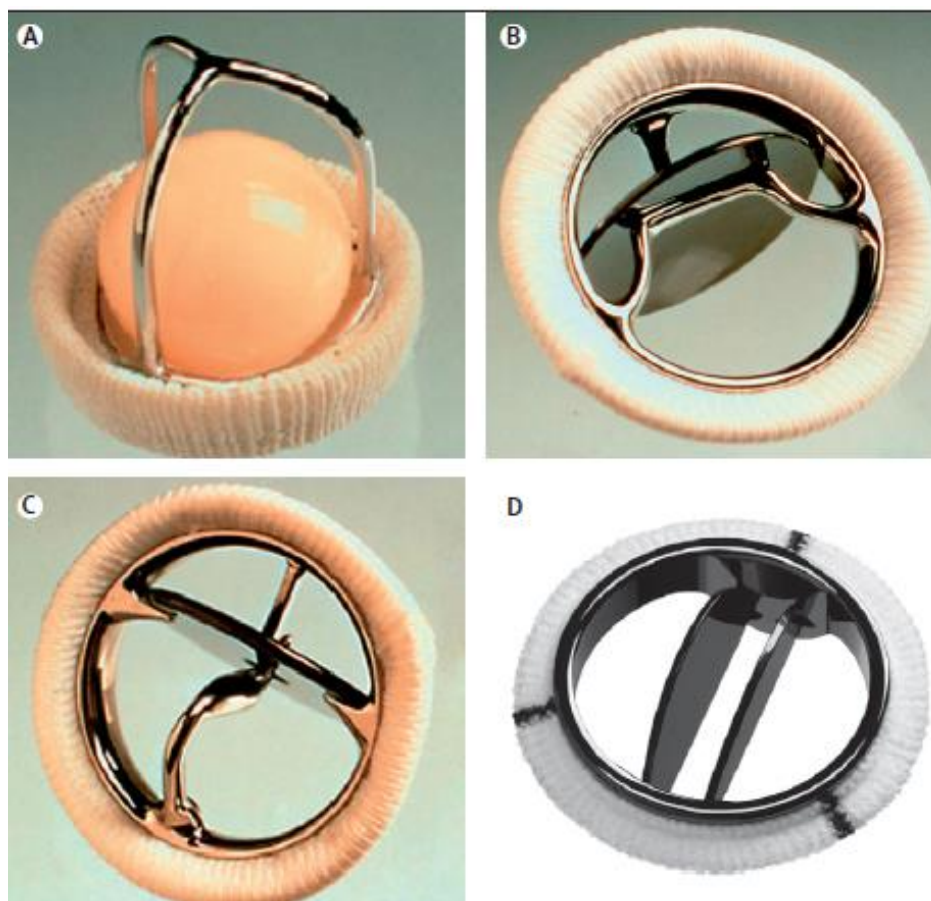
Αρχικά, να σημειωθεί πως υπάρχουν δύο κύρια είδη προσθετικών καρδιακών βαλβίδων: μηχανικές και βιολογικές. Οι μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες είναι πιο ανθεκτικές ωστόσο παραμένουν πιο θρομβογενείς από τις βιολογικές βαλβίδες ακόμη και σήμερα που έχει αναπτυχθεί αρκετά ο τομέας παραγωγής ιατρικών υλικών. Τα πλεονεκτήματα των βιολογικών καρδιακών βαλβίδων είναι ότι κατέχουν καλύτερη αιμοδυναμική φυσιολογία και δεν απαιτούν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή. Οι νεότερες εξελίξεις στη βελτίωση βιολογικών βαλβίδων έχουν επιτύχει μεγαλύτερη ανθεκτικότητά και αντοχή στη δομική φθορά απ' ότι παλαιότερα και είναι αυτές οι βαλβίδες που χρησιμοποιούνται κατά κόρον σε νεότερους ασθενείς σε σχέση με το παρελθόν (Butchart et al. 1998).

### 9.1. Μηχανικές Καρδιακές Βαλβίδες

Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι μηχανικών βαλβίδων: σφαίρας-κλωβού και οι βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου που χωρίζονται σε μονόφυλλες και δίφυλλες. Οι μηχανικές βαλβίδες έχουν τρία βασικά εξαρτήματα: τον αποφράκτη (μηχανισμό κλεισίματος), το περίβλημα και τον δακτύλιο ραφής. Και τα τρία είδη, έχουν κάποιο βαθμό ροής (πίδακα πλύσης) που εμποδίζει τον σχηματισμό θρόμβων στις επιφάνειες της βαλβίδας (Kulik et al. 2006).

Η πρώτη μηχανική καρδιακή βαλβίδα που χρησιμοποιήθηκε ήταν η βαλβίδα σφαίρας που ωστόσο δημιουργεί μία στασιμότητα ροής του αίματος που μπορεί να συνεισφέρει στον κίνδυνο εμφάνισης σχηματισμού θρόμβου. Οι βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου αποτελούνται από μια μεγάλη και μια μικρή οπή. Επειδή ο δίσκος κλίσης που περιλαμβάνουν επιτρέπει την κεντρική ροή του αίματος, ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβου είναι χαμηλότερος. Επιπλέον, οι δίφυλλες βαλβίδες εμφανίζουν ακόμη χαμηλότερο κίνδυνο θρομβογένεσης με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται, σήμερα, στην πλειονότητα των εγχειρήσεων αντικατάστασης βαλβίδας με μηχανική (Butchart et al. 1998).

Η δίφυλλη βαλβίδα είναι φτιαγμένη από πυρολυτικό άνθρακα επικαλυμμένο με γραφίτη και αποτελείται από δύο φύλλα που είναι αρθρωμένα σε δακτύλιο και περιέχει έναν δακτύλιο ραφής, ενώ παρέχει συμμετρική και κεντρική ροή αίματος.



Εικόνα 13: Τύποι μηχανικών προσθετικών βαλβίδων.

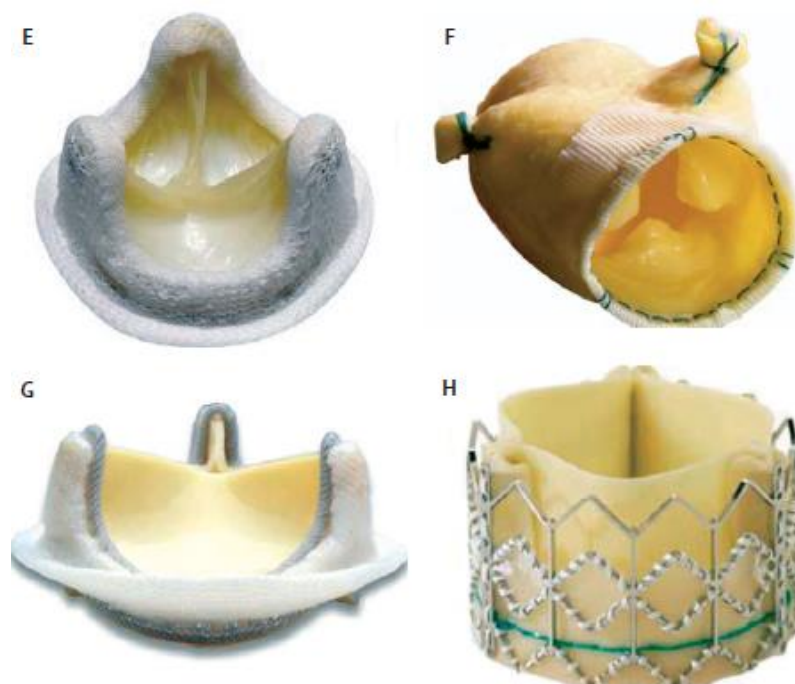
## 9.2. Βιολογικές (Βιοπροσθετικές) Καρδιακές Βαλβίδες

Οι περισσότερες βιολογικές βαλβίδες προέρχονται από χοίρους ως ανέπαφη καρδιακή βαλβίδα ραμμένη στη δομή βαλβίδας ή κατασκευάζονται από ένα φύλλο βόειου περικαρδίου που κόβεται για να σχηματίσει φύλλα βαλβίδας και ράβονται στη δομή βαλβίδας. Οι βαλβίδες διατηρούνται σε γλουταραλδεΐδη και τοποθετούνται σε ένα πλαίσιο ή στεντ από μέταλλο ή πλαστικό καλυμμένο με ύφασμα που λειτουργεί ως δακτύλιος ραψίματος (Grunkemeier et al. 2000).

Αυτός ο τύπος βαλβίδων μιμείται τις φυσικές βαλβίδες καρδιάς σε σύγκριση με τις μηχανικές βαλβίδες καθώς εμφανίζουν ανεμπόδιστη κεντρική ροή και εξαιρετική



αιμοδυναμική. Ως αποτέλεσμα είναι λιγότερο θρομβωτικές από τις μηχανικές βαλβίδες και δεν απαιτούν μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία. Οι βαλβίδες από χοίρειο και βόειο περικάρδιο εμφανίζουν παρόμοιο βαθμό θρομβογένεσης. Η πιο συχνή εγχείρηση βιοπροσθετικής βαλβίδας υπολογίζεται πως είναι η αντικατάσταση βαλβίδας από χοίρειο περικάρδιο (Butany et al. 2003).



Εικόνα 14: Τύποι βιολογικών βαλβίδων.

### 9.3. Θρόμβωση προσθετικών βαλβίδων και η αντιμετώπιση της

Παράγοντες που συμβάλλουν στη θρομβογένεση των προσθετικών καρδιακών βαλβίδων περιλαμβάνουν: διαταραχή στη ροή αίματος και ενεργοποίηση αιμόστασης που προκαλείται από την βλάβη του τοιχώματος του αγγείου κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ή λόγω της έκθεσης των τεχνητών επιφανειών (ράμματα, δακτύλιος ραφής, αποφράκτης και περίβλημα βαλβίδας) στο κυκλοφορούν αίμα (Asopa et al. 2006).

Η βραχυχρόνια παρεντερική αντιπηκτική αγωγή με μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη, χρησιμοποιείται συχνά μέχρις ότου επιτευχθούν θεραπευτικές συγκεντρώσεις ενός από του στόματος ανταγωνιστή βιταμίνης Κ. Οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ χρησιμοποιούνται για την μακροχρόνια αντιμετώπιση ασθενών με προσθετικές βαλβίδες. Οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ είναι τα μόνα από του στόματος αντιπηκτικά,

διαθέσιμα για αυτή την ομάδα ασθενών. Από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους ανταγωνιστές αυτής της κατηγορίας είναι η βαρφαρίνη (μέσος χρόνος ημιζωής 40 ώρες), η ασενοκουμαρόλη (μέσος χρόνος ημιζωής 10-11 ώρες) και η φαινπροκουμόνη (μέσος χρόνος ημιζωής 3 ημέρες) (Poirier et al. 1998).

Ένα ιδιαίτερο θέμα που ανακύπτει είναι η θρόμβωση προσθετικών βαλβίδων. Σε κάθε περίπτωση που αυτή συμβαίνει στις βαλβίδες των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων προτιμάται η θρομβολυτική θεραπεία έναντι της χειρουργικής επέμβασης. Αντίθετα, σε περιπτώσεις θρόμβωσης προσθετικής βαλβίδας των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων, εάν υπάρχει μεγάλος θρόμβος ( $>0,8\text{cm}^2$ ), προτιμάται η χειρουργική επέμβαση από τη θρομβόλυση -εκτός και αν υπάρχει σαφής αντένδειξη για το χειρουργείο (Asora et al. 2006). Επίσης, εάν ο θρόμβος είναι μικρός ( $<0,8\text{cm}^2$ ) σε θρόμβωση προσθετικής βαλβίδας AP προτείνεται η θρομβόλυση, ενώ για ακόμα μικρότερους θρόμβους χορηγείται IV ηπαρίνη και ο θρόμβος παρακολουθείται με σειρά υπερηχογραφήματων. Οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι, ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (rt-PA) και η στρεπτοκινάση σε διάφορες δοσολογίες. Τα συμβατικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται είναι α) στρεπτοκινάση 500.000 IU σε 20 λεπτά και στη συνέχεια 1.500.000 IU σε 10 ώρες και β) rt-PA 10mg εφάπαξ ενδοφλεβίως και εν συνεχεία 90mg σε 90-180 λεπτά –συνολική δόση 100mg. Η ουροκινάση δε χρησιμοποιείται πλέον. Επαναλαμβανόμενα υπερηχογραφήματα καρδιάς επιβεβαιώνουν τη λύση του θρόμβου. Σε περίπτωση αιμορραγικής επιπλοκής η «θρομβόλυση» σταματάει. Η «θρομβόλυση» ακολουθείται από ενδοφλέβια ηπαρινοθεραπεία με ταυτόχρονη χορήγηση ABK με στόχο το INR να φτάσει 3-4 για την αορτική βαλβίδα και 3,5-4,5 για τη μιτροειδή (Dunning et al. 2008).

#### *Αντιμετώπιση της Θρόμβωσης σε Μηχανικές Βαλβίδες*

Οι ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες θα πρέπει να λαμβάνουν εφ'όρου ζωής αντιπηκτική αγωγή με ABK. Στις μηχανικές αορτικές βαλβίδες δίνονται ABK με στόχο INR: 2,5 και εύρος 2,0-3,0, ενώ στις μηχανικές μιτροειδείς βαλβίδες χορηγούνται ABK με στόχο INR:3,0 και εύρος 2,5-3,5. Σε περίπτωση συνύπαρξης μηχανικής βαλβίδας στη θέση της μιτροειδούς, αλλά και της αορτικής, χορηγείται ABK με στόχο INR:3,0 και εύρος 2,5-3,5. Κατά την ύπαρξη μηχανικής βαλβίδας (αορτικής ή μιτροειδούς) με μειωμένο κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου, όπως

είναι η ασπιρίνη σε χαμηλή δόση 50-100mg/ημέρα. Ιδιαίτερη προσοχή χρήζουν ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ή ιστορικό αιμορραγίας(π.χ. από το γαστρεντερικό) όπου πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ασπιρίνης. Τέλος, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλαστική μιτροειδούς με δακτύλιο σε φλεβοκομβικό ρυθμό, συνιστάται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών για 3μήνες. Το ίδιο ισχύει και στην πλαστική της αορτικής βαλβίδας που δίδεται ασπιρίνη 50-100mg/ημέρα (Dunning et al. 2008).

#### *Αντιμετώπιση της Θρόμβωσης σε Βιολογικές Βαλβίδες*

Ασθενείς με αορτική βιοπροσθετική βαλβίδα που είναι σε φλεβοκομβικό ρυθμό πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη 50-100mg/ημέρα για τους πρώτους 3 μήνες. Ομοίως, σε αυτούς με διακαθετηριακές αορτικές βιοπροσθετικές βαλβίδες (TAVI) συνιστάται η λήψη ασπιρίνης 50-100mg/ημέρα και κλοπιδογρέλης 75mg/ημέρα για τους πρώτους 3 μήνες. Σε όσους φέρουν βιοπροσθετική μιτροειδή βαλβίδα συνιστάται η χορήγηση ABK για 3 μήνες, χρόνος που θεωρείται επαρκής για την ενδοθηλιοποίηση των επιφανειών της προσθετικής βαλβίδας. Ο επιθυμητός βαθμός INR 2,5 καταλαμβάνει ένα εύρος 2,5 -3,5 (Sorensen R et al 2011).

#### **9.3.1. Διαχείριση υπερδοσολογίας με αντιπηκτική αγωγή και αιμορραγία(VKA)**

Η υπερδοσολογία του VKA με INR μεγαλύτερου του 6, χωρίς όμως παρουσία εμφανούς αιμορραγίας διορθώνεται με διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής και χορήγηση από του στόματος βιταμίνη Κ. Η ύπαρξη σοβαρής αιμορραγίας θα πρέπει να οδηγήσει σε άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής με τη χρήση προθρομβινικού συμπλέγματος ή φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος με στόχο INR, 1,5 μετά από 30 λεπτά, σε συνδυασμό με χορήγηση βιταμίνης Κ. Δεν πρέπει να υπάρχει η απροθυμία να αντιστραφεί η αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες, δεδομένου ότι ο κίνδυνος που οφείλεται σε αιμορραγία υπερτερεί του θρομβοεμβολικού κινδύνου. (Sorensen R et al 2011, Mannacio VA et al 2012).

#### **9.4. Επέμβαση TAVI και αντιπηκτική αγωγή**

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει πρώιμος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου μετά την TAVI (Διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας), ειδικά εντός των πρώτων 2 εβδομάδων της διαδικασίας, ακολουθείται από σημαντική μείωση του

κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, στη συνέχεια. Το ποσοστό εγκεφαλικού επεισοδίου σε δύο κλινικές μελέτες TAVI των Η.Π.Α., ήταν παρόμοιο με εκείνο της κλασσικής χειρουργικής επέμβασης κατά τη διάρκεια της τριχρονής περιόδου παρακολούθησης (Thourani V. ACC 2013, Smith CR et al 2011, Adams DH et al 2014, Nombela-Franco et al 2012.)

Παρόλο που τα δεδομένα σχετικά με τον καθυστερημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών μετά το TAVI είναι σπάνια, ο κίνδυνος εμφάνισης αιφνίδιας αιμορραγίας σε ασθενείς με TAVI δεν ήταν υψηλότερο από εκείνο της χειρουργικής αντιμετώπισης ασθενών στις δοκιμές Pivotal και CoreValve Pivotal. Ωστόσο, ο κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών θα πρέπει να αξιολογηθεί σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Η μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μπορεί να αποφευχθεί σε ασθενείς με υψηλό ή πολύ υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, λαμβάνοντας ιδιαίτερα υπόψη την έλλειψη δεδομένων σχετικά με τη χρησιμότητα των μακροχρόνιων αντιθρομβωτικών. ( Smith CR et al 2011, Adams DH et al 2014, Makkar RR et al 2012)

#### 9.4.1. Θεραπεία μετά από TAVI.

Η πλειοψηφία (περισσότερο από το ήμισυ) των υποψηφίων του TAVI παρουσιάζει ταυτόχρονα συν-νοσηρότητες όπως αθηρωμάτωση στεφανιαίων αρτηριών, προγενέστερο εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική αγγειακή νόσο που απαιτούν μακροχρόνια χρήση αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Η επιβάρυνση της AF σε υποψηφίους TAVI είναι πολύ σημαντική, με το 30% των ασθενών να έχουν ιστορικό παροξυσμικής ή χρόνιας κοιλιακής μαρμαρυγής (AF), και ένα επιπλέον 10-15% των ασθενών με νέα επεισόδια AF που ακολουθούν την διαδικασία. Αυτό οδηγεί σε συνολική επιβάρυνση της AF κοντά σε ποσοστό 50%. Δεν υπάρχουν σαφείς συστάσεις σχετικά με τη χρήση μακροπρόθεσμης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας για ασθενείς με AF που υποβάλλονται σε TAVI. Ωστόσο, ο πιθανός κίνδυνος των αιμορραγικών επιπλοκών μπορεί να ξεπεράσει σαφώς τη θρομβοεμβολή, κατά την προσθήκη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς. Τέλος, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση νέων αντιπηκτικών στο πεδίο του TAVI. ( Mok M et al 2012)

Κάποιες περιπτώσεις θρόμβωσης διακαθετηριακής βαλβίδας (transcatheter), που παρουσιάζονται έχουν αναφερθεί ως επαναστένωση. Όλες οι περιπτώσεις εμφανίστηκαν στο χρονικό πλαίσιο λίγων μόλις μηνών μετά τη διαδικασία, σε ασθενείς

με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη ή ασπιρίνη + κλοπιδογρέλη) και οι περισσότεροι από αυτούς ανταποκρίθηκαν σε βραχυχρόνια θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή. Ενώ ο μικρός αριθμός και οι αναφερθείσες περιπτώσεις δεν δικαιολογούν καμία αλλαγή στις τρέχουσες συστάσεις, η περαιτέρω αξιολόγηση αυτής της επιλογής είναι δικαιολογημένη. Επίσης, η θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή πρέπει να εξεταστεί πριν από την αντικατάσταση της βαλβίδας transcatheter σε περίπτωση επαναστένωσης βαλβίδας μέσα σε λίγους μήνες μετά την επέμβαση TAVI. (Latib A et al 2013, Cota L et al 2013, Trepels T et al 2009, Kefer J et al 2010, Pache G et al 2013, de Brito FS 2014)

Η τρέχουσα σύσταση είναι η προσθήκη κλοπιδογρέλης (75 mg /ημέρα) με χαμηλή δόση ασπιρίνης για 1-6 μήνες μετά την επέμβαση. Ωστόσο, αυτή η σύσταση είναι εμπειρική και μέχρι σήμερα δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να δείχνουν την αποτελεσματικότητα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας μετά από TAVI. Μέχρι σήμερα, τρεις μελέτες έχουν συγκρίνει τη χρήση μόνο ασπιρίνης έναντι της ασπιρίνης σε συνδυασμό με την κλοπιδογρέλη μετά το TAVI. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μετά από την TAVI βρίσκεται σε εξέλιξη. (Bernard Iung et al 2014). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το υψηλό ποσοστό της AF που παρατηρήθηκε στους υποψήφιους του TAVI οδηγεί σε υψηλό ποσοστό ασθενών που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή. Τα VKA συνήθως διακόπτονται 3-4 ημέρες πριν από τη διαδικασία TAVI. Η διακοπή αυτή της αντιπηκτικής θεραπείας σε περιπτώσεις υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου απαιτεί σε πολλές περιπτώσεις την χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους. Σε πολλές περιπτώσεις η χρήση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης κρίνεται αναγκαία κατά την διάρκεια της επέμβασης ή εντός των πρώτων ωρών που ακολουθούν τη διαδικασία λόγω του υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου. Οι τρέχουσες οδηγίες προτείνουν την προσθήκη μονής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε συνδυασμό με VKA. Εκτός από εκείνους τους ασθενείς με ιστορικό AF, μερικές μελέτες έχουν επίσης προτείνει την ανάγκη αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με παροδικά επεισόδια AF που εκδηλώνονται μετά από το TAVI, λαμβάνοντας ιδιαίτερα υπόψη τον υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο (Nombela-Franco L et al. 2012, Rode´s-Cabau J et al. 2014).

Η χρήση της τριπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας έχει συσχετιστεί με πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων και αυτό αναφέρθηκε και σε μια αναδρομική έκθεση αξιολόγηση του γερμανικού μητρώου TAVI. Από τις

τυχαιοποιημένες δοκιμές εκδίδονται συνεπείς κατευθυντήριες οδηγίες (Zeymer U et al 2011, Bernard Iung et al. 2014).

## 10. Αντιθρομβωτική αγωγή μετά το χειρουργείο

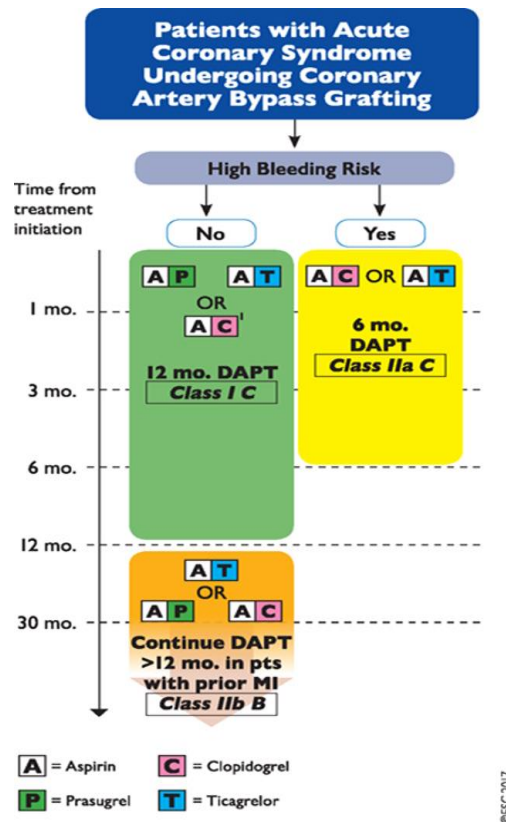
### 10.1. Αντι-αιμοπεταλιακή θεραπεία

Τα τελευταία χρόνια η εμπειρία που έχει συσσωρευτεί προτείνει τη χρήση ασπιρίνης μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση και ουσιαστικά όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε CABG είναι υποψήφιοι για μακροχρόνια θεραπεία με ασπιρίνη. Η ασπιρίνη αναστέλλει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων μετά το CABG και βοηθά στη διατήρηση της διαπερατότητας του μοσχεύματος και την πρόληψη σημαντικών δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η ασπιρίνη βελτιώνει σημαντικά τα ποσοστά κυκλοφορίας των φλεβικών μοσχευμάτων, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού έτους. Η προεγχειρητική χρήση ασπιρίνης είναι ασφαλής και φαίνεται να μειώνει τη λειτουργική νοσηρότητα και θνησιμότητα του CABG. Η ιδανική έναρξη της ασπιρίνης θα ήταν πριν την χειρουργική επέμβαση, κατά τη στιγμή της εισαγωγής στο νοσοκομείο, εφόσον έχει διαγνωσθεί το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002, Kulik A et al 2009, Dacey LJ et al 2000, Bybee KA 2005, Jneid H 2012, O'Gara PT et al 2013)

### 10.2. Αναστολείς υποδοχέα P2Y<sub>12</sub>

Η κλοπιδογρέλη είναι ένας αντιαιμοπεταλιακός παράγων θειενοπυριδίνης που αναστέλλει μη αναστρέψιμα τον P2Y<sub>12</sub> υποτύπο της διφωσφορικής αδενοσίνης των αιμοπεταλίων. Όταν εκτίθενται στην κλοπιδογρέλη, τα αιμοπετάλια υφίστανται αναστολή συσσωμάτωσης για χρονικό όριο επτά έως δέκα ημερών, σε αντίθεση με την τικλοπιδίνη, μια θειενοπυριδίνη που είχε αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη διαπερατότητα του μοσχεύματος. Η κλοπιδογρέλη είναι 7 φορές πιο ισχυρή και δεν παρουσιάζει κάποια ανεπιθύμητη παρενέργεια όπως η τικλοπιδίνη, που έχει ενοχοποιηθεί για ουδετεροπενία και διάφορα εξανθήματα. Ο συνδυασμός της θεραπείας με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη οδηγεί σε ένα ισχυρό συνεργατικό αντιθρομβωτικό αποτέλεσμα, και σημαντικά οφέλη έχουν αποδειχθεί σε αρκετές έρευνες που μελετούν την επίδραση της

διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. (Hollopeter G et al 2018, Quinn MJ et al 1999, Cadroy Y et al 2000, Yusuf S et al 2001)



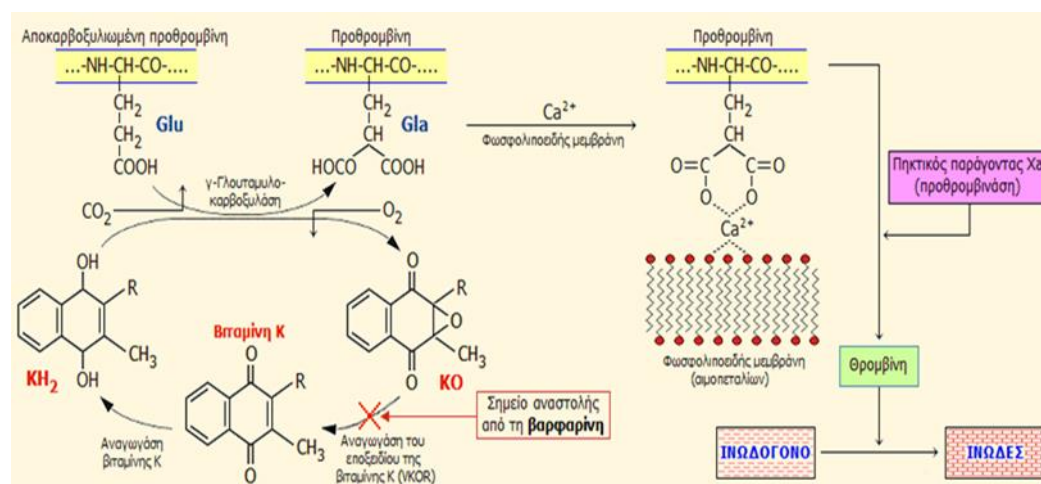
Εικόνα 15: Ενημέρωση σχετικά με την διπλή αντι-αιμοπεταλιακή θεραπεία από τον EACTS και ESC το 2017.

### 10.3. Η βαρφαρίνη

Η βαρφαρίνη (warfarin), από χημικής άποψης, είναι παράγωγο της 4-υδροξυ-κουμαρίνης. Η βαρφαρίνη έχει ισχυρή αντιπηκτική δράση παρεμποδίζοντας ένα ένζυμο που ονομάζεται αναγωγή εποξειδίου της βιταμίνης K που ενεργοποιεί τη βιταμίνη K. Χωρίς επαρκή ενεργή βιταμίνη K, οι παράγοντες πήξης II, VII, IX και X έχουν μειωμένη ικανότητα πήξης. Οι αναστολείς πήξης πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S αναστέλλονται επίσης, σε μικρότερο βαθμό.

Η αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης παρατηρείται 36-72 ώρες μετά την έναρξη του φαρμάκου και φτάνει στην μέγιστη δράση του 5-7 ημέρες μετά από συνεχόμενη λήψη. Η βαρφαρίνη χορηγείται από το στόμα και η απορρόφηση της είναι ταχεία και σχεδόν πλήρης μέσω της γαστρεντερικής οδού και σχεδόν στο σύνολο της συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δέσμευσή της γίνεται σε μεγάλο βαθμό από την αλβουμίνη σε ποσοστό που ανέρχεται στο 97%. Ο μεταβολισμός της πραγματοποιείται

στο ήπαρ από οξειδωτικά ένζυμα που ανήκουν στη μεγάλη οικογένεια του κυτοχρώματος 450 (cytochrome 450). Η βαρφαρίνη γενικά καταστέλλει τους μηχανισμούς ενεργοποίησης εκείνων των παραγόντων πήξης, οι οποίοι βασίζονται στην καταλυτική δράση της βιταμίνης K. Ουσιαστικά, η βαρφαρίνη καταστέλλει τον καταλυτικό κύκλο της βιταμίνης K και έτσι, έμμεσα, αποτρέπει την ενεργοποίηση των πηκτικών παραγόντων II, VII, IX και X, προς τους αντίστοιχους ενεργοποιημένους παράγοντες IIa, VIIa, IXa και Xa.



Εικόνα 16: Στην αμινική άκρη της πεπτιδικής αλυσίδας των παραγόντων πήξης, εμφανίζονται συχνά γλουταμινικά οξέα. Το καθένα από αυτά τα α-γλουταμικά οξέα υφίσταται μια ενζυματική καρβοξυλίωση στο ελεύθερο άκρο τους με την βοήθεια ενός ενζύμου.

Ο σημαντικός ρόλος της βιταμίνης K στην πήξη του αίματος είναι προφανής, έτσι η βαρφαρίνη έχει ως στόχο την παρεμπόδιση του κύκλου της βιταμίνης K με την πρόσδεσή της στο ένζυμο VKOR του κύκλου καταστέλλοντας τη δράση του (Schwarz UI 2006, British Columbia Ministry of Health 2010, Harris NS et al 2010, Zwaal RF et 1998, Heemskerk JWM et al 2002).

#### 10.4. Η ασενοκουμαρόλη

Η ασενοκουμαρόλη αποτελεί παράγωγο της βαρφαρίνης. Η βασική διαφορά τους αποτελεί ότι η φαινυλική ομάδα της βαρφαρίνης αντικαθίσταται από την ομάδα του p-νιτροφαινυλίου. Η ασενοκουμαρόλη έχει τον μικρότερο χρόνο υποδιπλασιασμού στο αίμα (3-10 h) σε σχέση με την αυτόν της βαρφαρίνης, γεγονός που επιτρέπει τον στενότερο έλεγχο της συγκέντρωσής της στο αίμα. Η ασενοκουμαρόλη είναι το συνηθέστερο και το μοναδικό παράγωγο της βαρφαρίνης το οποίο κυκλοφορεί στην Ελλάδα (Scully M 2002).



### 10.5. Η φαινπροκουμόνη

Η φαινπροκουμόνη αποτελεί επίσης ένα παράγωγο της βαρφαρίνης. Η βασική διαφορά της φαινπροκουμόνης σε σχέση με την βαρφαρίνη είναι ότι στην φαινπροκουμόνη λείπει η ακετυλική ομάδα της βαρφαρίνης. Η φαινπροκουμόνη έχει τον μεγαλύτερο χρόνο υποδιπλασιασμού (90-140 h) και απαιτεί δυο εβδομάδες για να σταθεροποιηθεί η συγκέντρωσή της στο αίμα. Η φαινπροκουμόνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα και η χρήση της δεν είναι ευρέως διαδεδομένη. (Scully M 2002).

Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε αντικατάσταση μηχανικής βαλβίδας η έναρξη διαχρονικής αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη ή κάποιο παράγωγό της θεωρείται αναγκαία. Μερικοί ασθενείς με αντικαταστάσεις βιοπροσθετικής καρδιακής βαλβίδας (ή επισκευή μιτροειδούς βαλβίδας) μπορεί επίσης να χρειασθούν αντιπηκτική αγωγή. Σε ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να λάβουν αντιπηκτική αγωγή βασισμένη σε βαρφαρίνη, ή κάποιο παράγωγό της, η ρύθμιση της δοσολογίας πραγματοποιείται βάσει του προσδιορισμού του INR.

### 10.6. Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολισμού είναι υψηλός κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα μετά την αντικατάσταση μηχανικής βαλβίδας της καρδιάς. Ιδιαίτερα, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος που προκαλείται λόγω του χρόνου καθυστέρησης της επανέναρξης της από του στόματος χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής (OAC). Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKa) χρειάζονται θεωρητικά τουλάχιστον 5 ημέρες για να φτάσουν στο μέγιστο αντιπηκτικό αποτέλεσμά τους. Ένα αντιπηκτικό «γεφύρωσης» χρησιμοποιείται συνήθως για την κάλυψη αυτής της περιόδου. Παραδοσιακά, ως παράγοντας γεφύρωσης υπήρξε η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, αλλά η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) έχει χρησιμοποιηθεί πιο πρόσφατα. Η LMWH έχει δοκιμαστεί στο να ρυθμίσει οξέα στεφανιαία επεισόδια, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιοχειρουργική επέμβαση ή διαδερμική θεραπεία επαναγγείωσης για στεφανιαίες και περιφερικές αρτηρίες και εγκεφαλικό επεισόδιο. Στις περισσότερες ενδείξεις η LMWH έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη ή, τουλάχιστον, εξίσου αποτελεσματική με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και είναι επίσης ευκολότερη στη διαχείριση καθώς χορηγείται υποδορίως.

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους έχουν μοριακό βάρος 4000-6500D. Η ενοξαπαρίνη, η δαλτεπαρίνη, η τανζιπαρίνη και η ναδροπαρίνη αποτελούν τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους που κυκλοφορούν στην χώρα μας. Οι LMWH έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την κλασσική ηπαρίνη 2,5-6 ώρες και η μεγαλύτερη τους συγκέντρωση στο πλάσμα φτάνει μεταξύ 3-5 ωρών ενώ έχουν πιο προβλέψιμο αποτέλεσμα. Δρουν απενεργοποιώντας τον παράγοντα Χα με μεγαλύτερη σχέση σε σύγκριση με την κλασσική ηπαρίνη και έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση του συνδρόμου HIT.

Η αποβολή τους γίνεται μέσω της νεφρικής οδού και για αυτό η χορήγησή τους σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. (Philippe Meurin et al 2015, Giuseppe G Nenci et al 2000, Younes Moutakiallah et al 2014).

#### 10.7. Fondaparinux

Ο συνθετικός πεντασακχαρίτης (fondaparinux) είναι ένα συνθετικό μεθοξυπαράγωγο του φυσικού πεντασακχαρίτη. Είναι έμμεσος αντι-Χα αναστολέας. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρείται δύο ώρες μετά την υποδόρια ένεση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα δεν εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση και είναι 17 ώρες, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγηση μιας ημερήσιας υποδόριας ένεσης τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης. Η κάθαρση του fondaparinux γίνεται αποκλειστικά από τους νεφρούς. Ο Fondaparinux μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοπενίας από ηπαρίνη. (National Library of Medicine (US) 2006).

#### 10.8. Καρδιοχειρουργική και Παράγοντας VII

Η χρήση του rFVIIa στην καρδιοχειρουργική είναι κάπως αμφιλεγόμενη. Η ίδια η καρδιακή νόσος και η διαδικασία της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (CPB) στην καρδιοχειρουργική μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μυοκαρδιακής ισχαιμίας και θρόμβωσης. Ο TF έχει βρεθεί σε αρτηριοσκληρωτικές πλάκες όπως επίσης και σε ενεργοποιημένα μονοκύτταρα στο αίμα των καρδιοχειρουργικών ασθενών. Υπάρχουν στοιχεία που επιβεβαιώνουν την ύπαρξη αυξημένης παραγωγής θρομβίνης κατά τη διάρκεια της CPB, παρά την υψηλή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) που χρησιμοποιείται. Η αυξημένη παραγωγή θρομβίνης μπορεί να συνεχιστεί ακόμη και

μετά την CPB. Η CPB έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον αριθμό και την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων με μέση μείωση περίπου 50%. Τα επίπεδα των παραγόντων πήξης (II, V, VII, IX, X, XIII) μπορούν, επίσης, να μειωθούν κατά τη διάρκεια της CPB, γεγονός το οποίο, πιθανόν, οφείλεται στην αιμοδιάλυση. Ο rFVIIa χρησιμοποιείται στην καρδιοχειρουργική ως θεραπεία τελευταίας επιλογής. Η χρήση του rFVIIa ενδείκνυται σε περιπτώσεις μαζικής αιμορραγίας. (Al-Ruzzeh S et al 2009, Whitlock R et al 2005)

#### *Πρωτόκολλο για τη χορήγηση του rVIIa (NovoSeven)*

Πριν από τη χρήση του rFVIIa:

1. Διόρθωση της πήξης με FFP με στόχο INR <1,5 – 2.
2. Διόρθωση της θρομβοπενίας με στόχο αριθμό αιμοπεταλίων > 50 x 10<sup>9</sup>/L λόγω της συνυπάρχουσας δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων.
3. Βεβαίωση ότι υπάρχει επαρκής αντικατάσταση RBC και αντικατάσταση υγρών.
4. Διόρθωση ασβεστίου, οξέωσης και υποθερμίας.

Η καθυστέρηση στη θεραπεία ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά του. Πλήρες αίμα και παράγωγά του και διαδικασίες ελέγχου πήκτικότητας (αριθμός αιμοπεταλίων, APTT, PT, INR και ινωδογόνο) θα πρέπει να είναι διαθέσιμα αμέσως πριν από την προτεινόμενη χρήση του rFVIIa (Chapman et al.2011, Jon Train 2015, Lin Y et al 2012).

#### *Η δόση του rFVIIa (NovoSeven)*

1. Η συνιστώμενη δόση του rFVIIa (NovoSeven) είναι 90 μg / kg ως σε βραδεία έγχυση IV bolus (2-5min).
2. Το rFVIIa (NovoSeven) δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα διαλύματα έγχυσης.
3. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί έλεγχος της πήκτικότητας μία ώρα μετά την χορήγηση, για την εξακρίβωση ότι είναι επιτυχής η θεραπεία.
4. Η συνεχής μετάγγιση ΔΕΝ πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί μετά τη χορήγηση του rFVIIa (NovoSeven) εκτός αν υπάρχουν άλλες κλινικές ενδείξεις.

5. Η χορήγηση του rFVIIa (NovoSeven) δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται εκτός εάν συνιστάται από τον αιματολόγο
6. Σε περιπτώσεις μαζικής αιμορραγίας, που δεν υποχωρεί, και με την έγκριση του αιματολόγου, ως δεύτερη δόση χορηγούνται 100μg/kg και αν η αιμορραγία επιμένει τότε ως τρίτη δόση χορηγούνται άλλα 100μg/kg αφού πρώτα έχουν ελεγχθεί ότι πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις για την χορήγησή του (CLINICAL POLICIES, PROCEDURES & GUIDELINES Approved by Quality & Patient Care Committee 16/2/17, Lin Y et al 2012).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην σημερινή εποχή η εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου και άλλων τύπων καρδιολογικών προβλημάτων κάνουν την εμφάνισή τους όλο και πιο συχνά, με αποτέλεσμα την ραγδαία αύξηση των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων για την αντιμετώπισή τους. Η προεγχειρητική χρήση αντιαιμοπεταλιακών και αντιθρομβωτικών φαρμάκων είναι απαραίτητη σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση καρδιάς. Η κατάλληλα σχεδιασμένη προεγχειρητική διαχείριση με τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών και αντιθρομβωτικών φαρμάκων, διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην αποφυγή θρόμβωσης αλλά και αιμορραγίας. Οι προόδοι στην κατανόηση της πήξης και η ικανότητά μας να παρακολουθούμε τα κατάλληλα επίπεδα αντιπηκτικής δράσης κατά τη διάρκεια της CPB, μας επιτρέπουν, πλέον, να χρησιμοποιούμε την εξωσωματική κυκλοφορία με ασφάλεια, σε μια ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Η παρεμπόδιση της μικροαγγειακής πήξης είναι σημαντική για την ελαχιστοποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης στην CPB και η αναστροφή αυτού του αποτελέσματος είναι σημαντική στην μετεγχειρητική αιμόσταση. Τέλος, όσον αφορά την μετεγχειρητική πρόληψη της θρόμβωσης, σε κάθε ασθενή πρέπει να ακολουθούνται διεθνείς οδηγίες, αναλόγως, φυσικά, τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης στην οποία έχει ή πρόκειται να υποβληθεί.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;Mar 15:[Epub ahead of print].
- 2017 AHA/ACC Focused Update of Valvular Heart Disease Guideline
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic-valve replacement with a selfexpanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790 – 1798.
- Addonizio VP Jr, Macarak EJ, Niewiarowski S, et al. Preservation of human platelets with prostaglandin E1 during in vitro simulation of cardiopulmonary bypass. *Circ Res* 1979;44:350–357.
- Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation* 2010;122:2068-77.
- Agarwal S, Ullom B, Al-Baghdadi Y, Okumura M. Challenges encountered with argatroban anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *J Anaesth Clin Pharm.* 2012;28:106-110.
- Akl BF, Vargas GM, Neal J, Robillard J, Kelly P. Clinical experience with the activated clotting time for the control of heparin and protamine therapy during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:
- Al-Ruzzeh S, Navia JL. The “off-label” role of recombinant factor VIIa in surgery: is the problem deficient evidence or defective concept? *J Am Coll Surg* 2009;209:659-667
- Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70:165–172.
- Ansell J, Slepchuk N Jr, Kumar R, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Thromb Haemost* 1980;43:61–65.
- Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71–86.

- Ashby B, Daniel JL, Smith JB. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:1-26.
- Asopa S, Patel A, Dunning J. Is short-term anticoagulation necessary after mitral valve repair? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 761–66.
- Arom KV, Flavin TF, Emery RW, et al. Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 704–710.
- Bailey RT, Ursick JA, Heim KL, et al. Heparin-associated thrombocytopenia: a prospective comparison of bovine lung heparin manufactured by a new process, and porcine intestinal heparin. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:374–378.
- Barnette RE, Shupak RC, Pontius J, et al. In vitro effect of fresh frozen plasma on the activated coagulation time in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1988;67:57–60.
- Becker RC, Corrao JM, Bovill EG, et al. Intravenous nitroglycerin-induced heparin resistance: a qualitative antithrombin III abnormality. *Am Heart J* 1990;119:1254–1261.
- Bernard Lung<sup>1,2\*</sup> and Josep Rode´s-Cabau<sup>3\*</sup> The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties 1 Cardiology Department, AP-HP, Bichat Hospital, 46 rue Henri Huchard, 75018, Paris, France; 2 Paris-Diderot University, DHU Fire, Paris, France; and 3 Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada Received 25 June 2014; revised 6 August 2014; accepted 11 August 2014; online publish-ahead-of-print 8 September 2014
- Bechtold H. and D. Janssen, “Anticoagulation with Low-Molecular-Weight Heparin in Patients with Heart Diseases,” *European Journal of Medical Research* 9, no. 4 (April 30, 2004): 186–98.
- Bhatt D.L., Chew D.P., Hirsch A.T., Ringleb P.A., Hacke W., Topol E.J.. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery, *Circulation* , 2001, vol. 103 3(pg. 363-368)
- Boisclair M.D. et al., “Mechanisms of Thrombin Generation during Surgery and Cardiopulmonary Bypass,” *Blood* 82, no. 11 (December 1, 1993): 3350–57.
- Bjornsson TD, Nash PV. Variability in heparin sensitivity of APTT reagents. *Am J Clin Pathol* 1986;86:199–204.
- Blakely JA. A rapid bedside method for the control of heparin therapy. *Can Med Assoc J* 1968;99:1072–1076.

- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS; 2006 Writing Committee Members; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation*. 2008;118:e523–e661. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190748.
- Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: Physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004;93:275-87
- Bourque, Jamieson M, and George A Beller. “Value of Exercise ECG for Risk Stratification in Suspected or Known CAD in the Era of Advanced Imaging Technologies.” *JACC. Cardiovascular imaging* vol. 8,11 (2015): 1309-21. doi:10.1016/j.jcmg.2015.09.006
- Brady J, Riccio JA, Yumen OH, et al. Plasmapheresis. A therapeutic option in the management of heparin-associated thrombocytopenia with thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1991;96:394–397
- Brandt JT, Triplett DA. Laboratory monitoring of heparin. Effect of reagents and instruments on the activated partial thromboplastin time. *Am J Clin Pathol* 1981;76:530–537.
- Brigitte E. Ickx MD, Annick Steib MD Perioperative management of patients receiving vitamin K antagonists[Prise en charge périopératoire des patients traités aux antagonistes de la vitamine K] *CAN J ANESTH* 2006 / 53: 6 / pp S113–S122
- British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes, U.K., HEART., U.K., Primary Care Cardiovascular Society, Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies’ guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice, *Heart* , 2005, vol. 91 Suppl. 5(pg. v1-v52)
- British Columbia, Ministry of Health: "Warfarin Health Management", October 2010.
- Brister S. J., F. A. Ofori, and M. R. Buchanan, “Thrombin Generation during Cardiac Surgery: Is Heparin the Ideal Anticoagulant?,” *Thrombosis and Haemostasis* 70, no. 2 (August 2, 1993): 259–62.
- Brown PP, Mack MJ, Simon AW, et al. Outcomes experience with off-pump coronary artery bypass surgery in women. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 2113–2119.



- Bull BS, Huse WM, Brauer FS, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose–response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;69:685–689.
- Butany J, Fayet C, Ahluwalia MS, et al. Biological replacement heart valves. Identification and evaluation. *Cardiovasc Pathol* 2003; 12: 119–39.
- Butchart EG. Prosthetic Heart Valves. *Cardiovascular Thrombosis*. Second edition. 1998; 395-414.
- Bybee KA, Powell BD, Valeti U, Rosales AG, Kopecky SL, Mullany C, Wright RS. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypassgrafting. *Circulation*. 2005;112(suppl):I286–I292. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.522805.
- Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, Sagnard L, Sakariassen K, Boneu B. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation*. 2000;101:2823–2828.
- *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, 2nd edition Edited by Glenn P. Gravlee, M.D., Richard F. Davis, M.D., Mark Kursz, C.C.P. and Joe R. Utley, M.D.
- Casati V., Gerli C., Franco A., et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology* 2001;95:1103-1109.
- Casu B. Methods of structural analysis. In: Lane DA , Lindahl U , eds. *Heparin. Chemical and biological properties, clinical applications* . Boca Raton, FL: CRC Press, 1989:25–49.
- Chapman, Alistair J., Andrew L. Blount, Alan T. Davis, and Robert L. Hooker. “Recombinant Factor VIIa (NovoSeven RT) Use in High Risk Cardiac Surgery.” *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 40, no. 6 (December 1, 2011): 1314–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.03.048>.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607e1621.
- Chesebro JH, Clements IP, Fuster V, Elveback LR, Smith HC, Bardsley WT, Frye RL, Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Pluth JR, Wallace RB, Puga FJ, Orszulak TA, Piehler JM, Schaff HV, Danielson GK. A platelet inhibitor-drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. *N Engl J Med*. 1982;307:73–78. doi: 10.1056/NEJM198207083070201.

- Christa Boer (EACTA Chairperson), Michael I. Meesters, Milan Milojevic, Umberto Benedetto, Daniel Bolliger, Christian von Heymann, Anders Jeppsson, Andreas Koster, Ruben L. Osnabrugge, Marco Ranucci, Hanne Berg Ravn, Alexander B.A. Vonk, Alexander WahbaDomenico Pagano (EACTS Chairperson) 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery
- Chung F, David TE, Watt J. Excessive requirement for heparin during cardiac surgery. *Can Anaesth Soc J* 1981;28:280–282.
- Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, *et al.* Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-61.
- Cipolle RJ, Rodvold KA, Seifert R, *et al.* Heparin-associated thrombocytopenia: a prospective evaluation of 211 patients. *Ther Drug Monit* 1983;5:205–211.
- CLINICAL POLICIES, PROCEDURES & GUIDELINES Approved by Quality & Patient Care Committee 16/2/17)
- Cohen JA, Frederickson EL, Kaplan JA. Plasma heparin activity and antagonism during cardiopulmonary bypass with hypothermia. *Anest Analg* 1977; 56: 564-70.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71e86.
- Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066e2078.
- Cosmi B, Fredenbruch JC, Rischke J, *et al.* Effect of nonspecific binding to plasma proteins on the antithrombin activities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and dermatan sulfate. *Circulation* 1997;95:118–124.
- Cota L, Stabile E, Agrusta M, Sorropago G, Pucciarelli A, Ambrosini V, Mottola G, Esposito G, Rubino P. Bioprostheses ‘thrombosis’ after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:789 –791.
- Cowie M, Wood DA, Ciats AJ, *et al.* Incidence and aetiology of heart failure: a population study. *Eur Heart J* 1999; 20:421-428.
- Culliford AT, Gitel SN, Starr N *et al.* Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 1981; 193: 105-11.
- Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, Olmstead EM, Birkmeyer JD, O’Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group.

Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1986–1990.

- Dager WE, Gosselin RC, Kitchen S, Dwyre D. Dabigatran effects on the international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen: a multicenter, in vitro study. *Ann Pharmacother*. 2012; 46:1627-36.
- Davis Z, Anderson R, Short D, et al.: Favorable outcome with bivalirudin anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:264-5.
- M. J. Davies, “Anatomic Features in Victims of Sudden Coronary Death. Coronary Artery Pathology,” *Circulation* 85, no. 1 Suppl (January 1992): I19-24.
- de Brito FS Jr, Caixeta AM, Vieira ML, Nomura C, Figueiredo GL, Perin M, Marin-Neto JA. Pseudo early degeneration of a transcatheter aortic valve prosthesis due to thrombosis. *EuroIntervention* 2014;pii: 20130812-04. [Epub ahead of print].
- Delorme MA, Inwood MJ, O'Keefe B. Sensitivity of the thrombin clotting time and activated partial thromboplastin time to low level of antithrombin III during heparin therapy. *Clin Lab Haematol* 1990;12:433–436.
- Demertzis Stefanos; Tiziano, Cassina; Gabriele, Casso (2016). Antiplatelet therapy before cardiac surgery. *Cardiovascular Medicine*, 19(4):110-116.
- Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, Altarabsheh SE, Erwin PJ, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and metaanalysis. *J Card Surg* 2013;28:109e116.
- Despotis GJ, Levine V, Joist JH, et al. Antithrombin III during cardiac surgery: effect on response of activated clotting time to heparin and relationship to markers of hemostatic activation. *Anesth Analg* 1997;85:498–506.
- Detter C, Deuse T, Christ F, Boehm DH, Reichenspurner H, Reichart B. Comparison of two stabilizer concepts for off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 497–501.
- Dietrich W, Schroll A, Goöb E, et al. Improved heparin response by substitution of antithrombin III concentrate during extracorporeal circulation. *Anaesthesist* 1984;33:422–427.
- Dietrich W, Spannagl M, Schramm W, et al. The influence of preoperative anticoagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:505–514.

- Divya Goel, “Ticagrelor: The First Approved Reversible Oral Antiplatelet Agent,” *International Journal of Applied and Basic Medical Research* 3, no. 1 (2013): 19–21, <https://doi.org/10.4103/2229-516X.112234>.
- Dominick J Angiolillo, MD, PhD, Michael S. Firstenberg, MD, Matthew J. Price, MD, Pradyumna E. Tummala, MD, Martin Hutyra, MD, Ian J. Welsby, MD, Michele D. Voeltz, MD, Harish Chandna, MD, Chandrashekhara Ramaiah, MD, Miroslav Brtko, MD, PhD, Louis Cannon, MD, Cornelius Dyke, MD, Tiepu Liu, MD, PhD, Gilles Montalescot, MD, Steven V. Manoukian, MD, Jayne Prats, PhD, Eric J. Topol, MD, and for the BRIDGE Investigators\* Bridging Anti-Platelet Therapy With the Intravenous Agent Cangrelor In Patients Undergoing Cardiac Surgery *JAMA*. Author manuscript; available in PMC 2013 Sep 16. Published in final edited form as: *JAMA*. 2012 Jan 18; 307(3): 265–274.
- Dominick J. Angiolillo, MD, PhD Michael S. Firstenberg, MD Matthew J. Price, MD Pradyumna E. Tummala, MD Martin Hutyra, MD Ian J. Welsby, MD Michele D. Voeltz, MD Harish Chandna, MD Chandrashekhara Ramaiah, MD Miroslav Brtko, MD, PhD Louis Cannon, MD Cornelius Dyke, MD Tiepu Liu, MD, PhD Gilles Montalescot, MD Steven V. Manoukian, MD Jayne Prats, PhD Eric J. Topol, MD for the BRIDGE Investigators Bridging Antiplatelet Therapy With Cangrelor in Patients Undergoing Cardiac Surgery *JAMA*, January 18, 2012—Vol 307, No. 3
- Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
- Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 73–92.
- Dyke CM, Smedira NG, Koster A et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2006);131:533-9
- Edwards JT, Hamby JK, Worrall NK. Successful use of argatroban as a heparin substitute during cardiopulmonary bypass: heparin-induced thrombocytopenia in a high-risk cardiac surgical patient. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1622-1624.
- Ehsan A, Shekar P, Aranki S. Innovative surgical strategies: minimally invasive CABG and off-pump CABG. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2004; 6: 43–51.
- Eraso PLH, Merli GJ. Implications of new anticoagulants in primary practice. *IntJ Clin Pract*. 2013;67:139-56.

- Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC. The role of activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 174-85.
- Fareed J. Heparin, its fractions, fragments and derivatives. Some newer perspectives. *Semin Thromb Hemost* 1985;11:1-9.
- Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1761-81. 10.1016/j.athoracsur.2012.07.086
- Fitchett D, Mazer CD, Eikelboom J, Verma S. Antiplatelet therapy and cardiac surgery: review of recent evidence and clinical implications. *Can J Cardiol*. 2013 Sep;29(9):1042-7
- Folkman J, Ingber DE. Angiogenesis: regulatory role of heparin and related molecules. In: Lane DA , Lindahl U , eds. *Heparin. Chemical and biological properties, clinical applications* . Boca Raton, FL: CRC Press, 1989:317-333.
- Follis F, Filippone G, Montalbano G, et al. Argatroban as a substitute of heparin during cardiopulmonary bypass: a Rehfeldt and Barbara 51 safe alternative? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10: 592-596.
- Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population, *European Heart Journal* 2001;22:228-236
- Femes S.E., Levinton C., Naylor C.D., Chen E., Christakis G.T., Goldman B.S.. Optimal antithrombotic therapy following aortocoronary bypass: a meta-analysis, *Eur J Cardiothorac Surg* , 1993, vol. 7 4(pg. 169-180)
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *NEJM* 1992; 326:242-50, 310-318.
- Gavaghan T.P., Gebiski V., Baron D.W.. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery: a placebo-controlled, randomized study, *Circulation* , 1991, vol. 83 5(pg. 1526-1533)
- Tessa S. S. Genders et al., “A Clinical Prediction Rule for the Diagnosis of Coronary Artery Disease: Validation, Updating, and Extension,” *European Heart Journal* 32, no. 11 (June 1, 2011): 1316-30.
- Gerritsen W.B.M., van Boven W.J.P., Driessen A.H.G., et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:923-929.

- Giuseppe G Nenci and Alessandra Minciotti Low molecular weight heparins for arterial thrombosis *Vascular Medicine* 2000; 5: 251–258
- Gluckman TJ, McLean RC, Schulman SP, Kickler TS, Shapiro EP, Conte JV, McNicholas KW, Segal JB, Rade JJ. Effects of aspirin responsiveness and platelet reactivity on early vein graft thrombosis after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1069e1077.
- Goldhaber SZ, Hirsh DR, MacDougall RC, Polak JF, Creager MA, Cohn LH: Prevention of venous thrombosis after coronary artery bypass surgery (a randomized trial comparing two mechanical prophylaxis strategies). *Am J Curdiol*1995;76:993-996
- Goldman S., Copeland J., Moritz T., Henderson W., Zadina K., Ovitt T., Doherty J., Read R., Chesler E., Sako Y.. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study, *Circulation* , 1989, vol. 80 5(pg. 1190-1197)
- Gravlee GP, Whitaker CL, Mark LJ, et al. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. *Anesth Analg* 1990;71:549–553.
- Greinacher A, Volpel H, Janssens U, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. A prospective study. *Circulation* 1999;99:73–80.
- Grunkemeier GL, Li HH, Naftel DC, Starr A, Rahimtoola SH. Long-term performance of heart valve prostheses. *Curr Prob Cardiol* 2000; 25: 75–154.
- Guidelines & Protocols, Advisory Committee (British Columbia, Ministry of Health Services): "Warfarin Therapy Managements in Adults", October 1, 2010
- Gurbuz A.T., Zia A.A., Vuran A.C., Cui H., Aytac A.. Postoperative clopidogrel improves mid-term outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective study, *Eur J Cardiothorac Surg* , 2006, vol. 29 2(pg. 190-195)
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(suppl):7S–47S.
- Habbab MA, Haft JI. Heparin resistance induced by intravenous nitroglycerin. A word of caution when both drugs are used concomitantly. *Arch Intern Med* 1987;147:857–860.

- Hall JE. Hemostasis and blood coagulation. In: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Enhanced E-Book. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2010. p. 457-9.
- Harris NS, Winter WE: "The International Normalized Ratio: A Tool for Monitoring Warfarin Therapy", *Clinical Laboratory News* 36(11), 2010
- Hashimoto K, Yamagishi M, Sasaki T, et al. Heparin and antithrombin III levels during cardiopulmonary bypass: correlation with subclinical plasma coagulation. *Ann Thorac Surg* 1994;58:799–804.
- Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 1966;196:436–440.
- Heemskerk JWM, Bevers EM, Lindhout T: "Platelet Activation and Blood Coagulation", *Thromb. Haemst.* 88:186-193, 2002
- Herbertson M: Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15:S31- S32, 2004 (suppl 1)
- Hirsh J, Piovella F, Pini M. Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am J Med* 1989;87[Suppl 3B]:34S–38S.
- Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565–1574.
- Hoffman DL. Purification and large-scale preparation of antithrombin III. *Am J Med* 1989;87[Suppl 3B]:23S–26S.
- Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, Yang RB, Nurden P, Nurden A, Julius D, Conley PB. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature*. 2001;409:202–207. doi: 10.1038/35051599. by guest on May 21, 2018 <http://circ.ahajournals.org/> Downloaded from 26 *Circulation* March 10, 2015
- Holmer E. Low molecular weight heparin. In: Lane DA , Lindahl U , eds. Heparin. Chemical and biological properties, clinical applications . Boca Raton, FL: CRC Press, 1989:575–595.
- Horstia J, Uppa H, Vilpo JA: "Poor Agreement among Prothrombin Time International Normalized Ratio Methods: Comparison of Seven Commercial Reagents", *Clinical Chemistry* 51(3):553-560, 2005.
- J Cardiothoracic Vass Amnesty. Use of danaparoid during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Olin DA, Urdaneta F, Lobato EB. . 2000 Dec;14(6):707-9
- Jaques LB, McDuffie NM. The chemical and anticoagulant nature of heparin. *Semin Thromb Hemost* 1978;4:277–297.

- Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126:875–910.
- Jon Train Policy for the administration of rFVIIa (recombinant factor VII activated, Novoseven™) in uncontrolled haemorrhage April 08 (updated October 2015)
- Kaluza G.L., Joseph J., Lee J.R., Raizner M.E., Raizner A.E.. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting, *J Am Coll Cardiol* , 2000, vol. 35 5(pg. 1288-1294)
- Kamath BSK, Fozard JR. Control of heparinisation during cardiopulmonary bypass. Experience with the activated clotting time method. *Anaesthesia* 1980; 35: 250-56.
- Kander NH, Holland KJ, Pitt B, et al. A randomized pilot trial of brief versus prolonged heparin after successful reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:139–142.
- Kappa JR, Horn MK III, Fisher CA, et al. Efficacy of iloprost (ZK36374) versus aspirin in preventing heparin-induced platelet activation during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:405–413.
- Kappa JR, Musial J, Fisher KA, et al. Quantitation of platelet preservation with prostanoids during simulated bypass. *J Surg Res* 1987;42:10–18.
- Kefer J, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Pierard S, Seldrum S, Vanoverschelde JL. Thrombotic aortic restenosis after transapical Sapien valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:289–292.
- Koster A, Chew D, Grundel M, et al.: An assessment of different filter systems for extracorporeal elimination of bivalirudin: an in vitro study. *Anesth Analg* 2003; 96: 1316-9, table of contents. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12707125](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12707125)
- Koster A, Chew D, Grundel M, et al.: Bivalirudin monitored with the ecarin clotting time for anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2003; 96: 383-6, table



ofcontents.[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12538181](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12538181)

- Koster A, Dyke CM, Aldea G et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* (2007);83:572-7
- Kraenzler EJ, Starr NJ. Heparin-associated thrombocytopenia: management of patients for open heart surgery. Case reports describing the use of iloprost. *Anesthesiology* 1988;69:964–967.
- Kubitzka D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:412-21
- Kulik A, Chan V, Ruel M. Antiplatelet therapy and coronary artery bypassgraft surgery: perioperative safety and efficacy. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8:169–182. doi: 10.1517/14740330902797081.
- Kulik A, Rubens FD, Wells PS, Kearon C, Mesana TG, van Berkomp J, Lam BK. Early postoperative anticoagulation after mechanical valve replacement: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2006 Feb; 81(2):770-81.
- Lai A, Davidson N, Galloway SW, Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg.* 2014;101:742-9.
- Laskey MAL, Deutsch E, Hirshfeld JW Jr, et al. Influence of heparin therapy on percutaneous transluminal coronary angioplasty outcome in patients with coronary arterial thrombus. *Am J Cardiol* 1990;65:179–182.
- Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anesth* 2006;53:S2-11.
- Latib A, Messika-Zeitoun D, Maisano F, Himbert D, Agricola E, Brochet E, Alfieri O, Colombo A, Vahanian A. Reversible Edwards Sapien XT dysfunction due to prosthesis thrombosis presenting as early structural deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:787 – 789.
- Lim E., Ali Z., Ali A., Routledge T., Edmonds L., Altman D.G., Large S.. Indirect comparison meta-analysis of aspirin therapy after coronary surgery, *Br Med J* , 2003, vol. 327 (pg. 1309-1311)

- Lin Y, Moltzan CJ, Anderson DR. The evidence for the use of recombinant factor VIIa in massive bleeding: revision of the transfusion policy framework. *Transfus Med* 2012;22:383–94
- Ling E, Warkentin TE. Intraoperative heparin flushes and subsequent acute heparin-induced thrombocytopenia. *Anesthesiology* 1998;89:1567–1569.
- Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haem* 2005; 27: 81–90
- Makhoul RG, McCann RL, Austin EH, et al. Management of patients with heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis requiring cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1987;43:617–621.
- Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC, Bavaria JE, Kodali S, Brown DL, Bowers B, Dewey TM, Svensson LG, Tuzcu M, Moses JW, Williams MR, Siegel RJ, Akin JJ, Anderson WN, Pocock S, Smith CR, Leon MB. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696–1704
- Mangano D.T.. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery, *New Engl J Med* , 2002, vol. 347 17(pg. 1309-1317)
- Mannacio VA, Di Tommaso L, Antignan A, De Amicis V, Vosa C. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following offpump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary arteRY bypaSS occlusion after off-pump procedures) randomised study. *Heart* 2012;98:1710e1715.
- Manson L, Weitz JI, Podor TJ, et al. The variable anticoagulant response to unfractionated heparin in vivo reflects binding to plasma proteins rather than clearance. *J Lab Clin Med* 1997;130:649–655.
- Marciniak E, Gockerman JP. Heparin-induced decrease in circulating antithrombin-III. *Lancet* 1977;2:581–584.
- McEnany MT, Salzman EW, Mundth ED, DeSanctis RW, Harthorne JW, Weintraub RM, Gates S, Austen WG. The effect of antithrombotic therapy on patency rates of saphenous vein coronary artery bypass grafts. *J ThoracCardiovasc Surg.* 1982;83:81–89.13. Sharma GV, Khuri SF, Josa M, Folland ED, Parisi AF. The effect of antiplatelet therapy on saphenous vein coronary artery bypass graft patency. *Circulation.* 1983;68(pt 2):II218–II221.

- Miguel Sousa-Uva\* (Chairperson) (Portugal), Stuart J. Head (Netherlands), Milan Milojevic (Netherlands), Jean-Philippe Collet (France), Giovanni Landoni (Italy), Manuel Castella (Spain), Joel Dunning (UK), Tomas Gudbjartsson (Iceland), Nick J. Linker (UK), Elena Sandoval (Spain), Matthias Thielmann (Germany), Anders Jeppsson (Sweden) and Ulf Landmesser\* (Chairperson) 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery
- Mok M, Urena M, Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Allende R, Delarochellie`re R, Doyle D, Dumont E, Co`te` M, Rode´s-Cabau J. Clinical and prognostic implications of existing and new-onset atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:450–455.
- Myles PS. Stopping aspirin before coronary artery surgery: between the devil and the deep blue sea. *Circulation* 2011;123:571-3. 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010470
- Nader HB, Dietrich CP. Natural occurrence and possible biological role of heparin. In: Lane DA , Lindahl U , eds. Heparin. Chemical and biological properties, clinical applications . Boca Raton, FL: CRC Press, 1989:81–96.
- Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2013;112: 1576e1579.
- Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis RJ, Dager AE, Amat-Santos IJ, Cheung A, Ye J, Binder RK, van der Boon RM, Van Mieghem N, Benitez LM, Pe´rez S, Lopez J, San Roman JA, Doyle D, Delarochellie`re R, Urena M, Leipsic J, Dumont E, Rode´s-Cabau J. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2012;126:3041 –3053
- O’Connell K, Wood J, Wise R, et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006;295:293–298.
- O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, deLemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013

ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362–e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.

- Ofosu FA, Fernandez F, Gauthier D, et al. Heparin cofactor II and other endogenous factors in the mediation of the antithrombotic and anticoagulant effects of heparin and dermatan sulfate. *Semin Thromb Hemost* 1985;11:133–137.
- Olinger GN, Hussey CV, Olive JA, et al. Cardiopulmonary bypass for patients with previously documented heparin-induced platelet aggregation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:673–677.
- Olivecrona T, Bengtsson-Olivecrona G. Heparin and lipases. In: Lane DA, Lindahl U, eds. *Heparin. Chemical and biological properties, clinical applications*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1989:335–361.
- Owens AP 3rd, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thromb Haemost* 2010;104:432-9.
- Pache G, Blanke P, Zeh W, Jander N. Cusp thrombosis after transcatheter aortic valve replacement detected by computed after transapical Sapien valve implantation. *J Card Surg* 2014;29:204–208.
- Paiement GD, Desautels C: Deep vein thrombosis: Prophylaxis, diagnosis, and treatment—lessons from orthopedic studies. *Clin Cardiol* 1990; 13: 19-22
- Paikin JS, Eikelboom JW, Cairns JA, Hirsh J. New antithrombotic agents—insights from clinical trials. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:498-509.
- Pantely GA, Goodnight SH Jr, Rahimtoola SH, Harlan BJ, DeMots H, Calvin L, Rösch J. Failure of antiplatelet and anticoagulant therapy to improve patency of grafts after coronary-artery bypass: a controlled, randomized study. *N Engl J Med*. 1979;301:962–966. doi: 10.1056/NEJM197911013011803.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
- Paul S. Myles, M.P.H., M.D., Julian A. Smith, F.R.A.C.S., Andrew Forbes, Ph.D., Brendan Silbert, M.B., B.S., Mohandas Jayarajah, M.B., B.S., Thomas Painter, M.B., Ch.B., D. James Cooper, M.D., Silvana Marasco, Ph.D., John McNeil, Ph.D., Jean S. Bussi eres, M.D., and Sophie Wallace, M.P.H., for the ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials

Network Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery *N Engl J Med* 2016;374:728-37

- Philippe Meurin, Jean Yves Tabet Can we use a low molecular weight heparin after mechanical prosthetic heart valve surgery? Downloaded from <http://heart.bmj.com/> on May 25, 2015 - Published by group.bmj.com
- Pickering NJ, Brody JI, Fink GB, et al. The behavior of antithrombin III, alpha2-macroglobulin, and alpha1-antitrypsin during cardiopulmonary bypass. *Am J Clin Pathol* 1983;80:459–464.
- Pixley RA, Colman RW. Effect of heparin on the inactivation rate of human activated factor XII by antithrombin III. *Blood* 1985;66:198–203.
- Poirier NC, Pelletier C, Pellerin M, Carrier M. 15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998; 66 (6 suppl): S57–61.
- Popma J.J., Berger P., Ohman E.M., Harrington R.A., Grines C., Weitz J.I. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, *Chest*, 2004, vol. 126 (pg. 576-599)
- Practical-Haemostasis.com: A Practical Guide to Laboratory Haemostasis: "Prothrombin Time [PT]".
- Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732–747.
- Prem S. Shekar, MD On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting [doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566737](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566737) *Circulation*. 2006;113:e51-e52 Originally published January 31, 2006
- Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus* 2011;9:120-38.
- Prof. Nawwar Al-Attar Off pump coronary surgery: benefits and indications, An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice Vol. 5, N° 25 - 12 Mar 2007
- Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation*.1999;100:1667–1672.
- Raquel Ferrandis,\* Juan V. Llau, and Ana Mugarra *Curr Cardiol Rev*. 2009 May; 5(2): 125–132.
- Reuter NF. Heparin insensitivity responding to fresh frozen plasma. *Minn Med* 1978;61:79–81.

- Rode's-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG, Mehran R, Small EM, Smyth SS, Costa MA, Mega JL, O'Donoghue ML, Ohman EM, Becker RC. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: insights for cerebrovascular and bleeding events. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2349–2359.
- Rodriguez HJ, Vanderwielen AJ. Molecular weight determination of commercial heparin sodium USP and its sterile solutions. *J Pharm Sci* 1979;68:588–591.
- Rosenberg RD. Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med* 1989;87[Suppl 3B]:2S–9S.
- Rosenberg RD. Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med* 1989;87[Suppl 3B]:2S–9S.
- Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al., Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48), *Am Heart J*, 2010;160:635–41.
- Sabbagh AH, Chung GKT, Shuttleworth P, et al. Fresh frozen plasma: a solution to heparin resistance during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1984;37:466–468.
- Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2010;103:815-25
- Saw J., Topol E.J., Steinhubl S.R., Brennan D., Berger P.B., Moliterno D.J., CREDO Investigators. Comparison of long-term usefulness of clopidogrel therapy after the first percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting versus that after the second or repeat intervention, *Am J Cardiol* , 2004, vol. 94 5(pg. 623-625)
- Schachner T, Zimmer A, Nagele G, Laufer G, Bonatti J. Risk factors for late stroke after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130: 485–490.CrossRefPubMed
- Schotola H, Bräuer A, Meyer K, Hinz J, Schöndube FA, Bauer M, Mohite PN, Danner BC, Sossalla S, Popov AF.( Perioperative outcomes of cardiac surgery patients with ongoing ticagrelor therapy: boon and bane of a new drug. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Aug;46(2):198-205

- Schulze C., Conrad N., Schutz A., et al. Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:364-369.
- Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, et al. Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. *Am J Med* 1989;87[Suppl 3B]:53S–60S.
- Schwarz UI, Stein MC: "Genetic determinants of dose and clinical outcomes in patients receiving oral anticoagulants", *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 80:7-12, 2006,
- Sciulli TM, Mauro VF: Pharmacology and clinical use of bivalirudin. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1028-1041.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&>
- Scully M: "Warfarin therapy: Rat poison and the prevention of thrombosis", *The Biochemist*, February issue 15-17, 2002
- Sharma G.V., Khuri S.F., Josa M., Folland E.D., Parisi A.F.. The effect of antiplatelet therapy on saphenous vein coronary artery bypass graft patency, *Circulation* , 1983, vol. 68 3 Pt 2pg. t-21
- Manjula Sarkar and Vishal Prabhu, “Basics of Cardiopulmonary Bypass,” *Indian Journal of Anaesthesia* 61, no. 9 (September 2017): 760–67,
- Sharony R, Bizakis CS, Kanchuger M, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting reduces mortality and stroke in patients with atheromatous aortas: a case control study. *Circulation*. 2003; 108 (suppl II): II-15–II-20.
- Shore-Lesserson, Linda, Robert A. Baker, Victor A. Ferraris, Philip E. Greilich, David Fitzgerald, Philip Roman, and John W. Hammon. “The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines-Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass.” *The Annals of Thoracic Surgery* 105, no. 2 (2018): 650–62. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.09.061>.
- A. Laurie Shroyer et al., “On-Pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery,” *New England Journal of Medicine* 361, no. 19 (November 5, 2009): 1827–37,
- Smith AI, Stroud R, Damiani P, Vaynblat M. Use of argatroban for anticoagulation during cardiopulmonary bypass in a patient with heparin allergy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:1113-1114.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Hourani VH,

Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–2198.

- Smith JP, Walls JT, Muscato MS, et al. Extracorporeal circulation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesthesiology* 1985;62:363–365.
- Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, Lenarz LA. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:388e396.
- Sorensen R, Abildstrom SZ, Hansen PR, Hvelplund A, Andersson C, Charlot M, Fosbol EL, Kober L, Madsen JK, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Efficacy of post-operative clopidogrel treatment in patients revascularized with coronary artery bypass grafting after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1202e1209.
- Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amour J, Al-Attar N, Ascione R, Taggart D, Collet JP. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014;35:1510e1514.
- Spiess BD: Maintenance of homeostasis in coagulation during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13:2 - 5, 1999 (suppl).
- Stephen Hulley et al., “Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women,” *JAMA* 280, no. 7 (August 19, 1998): 605–13,
- Stein P., Dalen J., Goldman S., Theroux P.. Antithrombotic therapy in patients with saphenous veins and internal mammary artery bypass grafts, *Chest* , 2001, vol. 119 1(pg. 278S-282S)
- Stein P.D., Schunemann H.J., Dalen J.E., Gutterman D.. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, *Chest* , 2004, vol. 126 3 Suppl.(pg. 600S-608S)
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators, Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411–2420.
- Stiekema JCJ. Heparin and its biocompatibility. *Clin Nephrol* 1986;26[Suppl 1]:S3–S8.



- Swan SK, Hursring MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2000;20:318-329.
- Teoh KH, Young E, Bradley CA, et al. Heparin binding proteins. Contribution to heparin rebound after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88:II420–II425.
- Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 1981;10:369–390.
- THEODORE E . WARKENTIN, in *The Vein Book, 2007 The Diagnosis and Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia*
- Thomas DP, Barrowcliffe TW, Johnson EA. The influence of tissue source, salt and molecular weight on heparin activity. *Scand J Haematol* 1980;25[Suppl 36]:40–48.
- Towne JB, Bernhard VM, Hussey C, et al. Antithrombin deficiency—a cause of unexplained thrombosis in vascular surgery. *Surgery* 1981;89:735–742.
- Trepels T, Martens S, Doss M, Fichtlscherer S, Scha"chinger V. Thrombotic restenosis after minimally invasive implantation of aortic valve stent. *Circulation* 2009;120: e23 –e24.
- Triplett DA. Coagulation and bleeding disorders: Review and update. *Clin Chem* 2000;46:1260-9
- Tripodi A, Chantarangkul V, Bressi C, Mannucci PM: "International Sensitivity Index Calibration of the Near-Patient Testing Prothrombin Time Monitor, ProTime", *Am J Clin Pathol* 119:241-245, 2003
- Ts'ao CH, Galluzzo TS, Lo R, et al. Whole-blood clotting time, activated partial thromboplastin time, and whole-blood recalcification time as heparin monitoring tests. *Am J Clin Pathol* 1979;71:17–21.
- Tsuyoshi Kaneko, MD, Maroun Yammine, MD, and Sary F. Aranki, MD New oral anticoagulants—what the cardiothoracic surgeon needs to know *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* c November 2014
- Umesh N. Khot et al., "Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease," *JAMA* 290, no. 7 (August 20, 2003): 898–904,
- Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Héartter S, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: the randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012;163:931-7.

- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e637See668S.
- Veale JC, McCarthy HM, Palmer G, and Dyke CM. Use of bivalirudin as an anticoagulant during cardiopulmonarybypass. *J Extra Corpor Technol* 2005;27:296-302Approved by UCDHS Pharmacy & Therapeutics Committee 5/2017.
- Veale JC, McCarthy HM, Palmer G, and Dyke CM. Use of bivalirudin as an anticoagulant during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2005;27:296-302
- Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. *CurrMed Chem*2003;10:797–811.
- Vender JS, Matthew EB, Silverman IM, et al. Heparin-associated thrombocytopenia: alternative managements. *Anesth Analg* 1986;65:520–522.
- Victor A. Ferraris, M.D., Ph.D., F.I.C.A., Suellen P. Ferraris, Ph.D., and Siby P. Saha, M.D., M.B.A., F.I.C.A. Antiplatelet Drugs: Mechanisms and Risks of Bleeding Following Cardiac Operations *Int J Angiol.* 2011 Mar; 20(1): 1–18.
- Victor Serebruany,corresponding author Naida Bulaeva, and Elena Golukhova Ticagrelor and heart surgery controversy: we may have better antiplatelet options *J Thorac Dis.* 2016 Nov; 8(11): 3016–3019
- Villanueva GB, Danishefsky I. Evidence for a heparin-induced conformational change on antithrombin III. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;74:803–809.
- Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH: Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenidthrombosis are specific for platelet factor 4complexed with heparin or bound to endothelial cells. *JClin Invest* 1994;93:81-88
- von Blohn G, Hellstern P, Köhler M, et al. Clinical aspects of acquired antithrombin III deficiency. *Behring Inst Mitt* 1986;79:200–215.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045e1057.

- Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, Page RL, Ezekowitz MD, Slotwiner DJ, Jackman WM, Stevenson WG, Tracy CM, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Le Heuzey JY, Crijns HJ, Lowe JE, Curtis AB, Olsson S, Ellenbogen KA, Prystowsky EN, Halperin JL, Tamargo JL, Kay GN, Wann L, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Hochman JS, Buller CE, Kushner FG, Creager MA, Ohman EM, Ettinger SM, Stevenson WG, Guyton RA, Tarkington LG, Halperin JL, Yancy CW; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA/ HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:104–123. doi: 10.1161/ CIR.0b013e3181fa3cf4.
- Warkentin TE, Kelton JG. Heparin and platelets. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:243–264.
- Warkentin T, Levine M, Hirsh J, Horsewood P, Roberts R, Tech M, Gent M, Kelton J: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-1335
- Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al., Randomised, parallelgroup, multicenter, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation, *Thromb Haemost*, 2010;104:633–41. Crossref | PubMed
- Whitlock R, Crowther MA, Ng HJ. Bleeding in cardiac surgery: its prevention and treatment—an evidence-based review. *Crit Care Clin*. 2005;21:589-610
- Wiviott Stephen D. et al., “Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes,” *The New England Journal of Medicine* 357, no. 20 (November 15, 2007): 2001–15, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
- Yarbrough PM, Varedi A, Walker A, Rondina MT. Argatroban dose reductions for suspected heparin-induced thrombocytopenia complicated by Child-Pugh class C liver disease. *Ann Pharmacother*. 2012;46:e30.
- Younes Moutakiallah, Mehdi Bamous, Roland Henaine, Jacques Robin, Jean François Obadia, Jean Ninet Early Postoperative Anticoagulation by Enoxaparin after Mechanical Aortic Valve Replacement *World Journal of Cardiovascular Surgery*, 2014, 4, 109-115
- Young E, Prins M, Levine MN, et al. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992;67:639–643.

- Young E, Wells P, Holloway S, et al. Ex-vivo and in-vitro evidence that low molecular weight heparins exhibit less binding to plasma proteins than unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 1994;71:300–304.
- Young JA, Kisker CT, Doty DB. Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg* 1978; 26: 231-40.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494e502.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502. doi: 10.1056/NEJMoa010746.
- Zeymer U, Zahn R, Gerckens U, Richardt G, Figulla H-R, Senges J. Antithrombotic therapy after transfemoral aortic valve implantation (TAVI). Potential hazard of triple-therapy (abstr). *Eur Heart J* 2011;32(suppl.):900.

