

Αναισθησία για μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων με ή χωρίς ενδοπροθέσεις (stents)

Παπαγιαννοπούλου Π, Κώστογλου Χ

ABSTRACT

Anaesthetic implications for non-cardiac surgery in patients after percutaneous coronary intervention with or without stents

Papagiannopoulou P, Kostoglou Ch

The management of patients, who had previously undergone percutaneous coronary interventions (PCI) with or without coronary artery stenting and who are presenting for noncardiac surgery has become a major topic of interest and concern for anesthesiologists worldwide. This review will update recent reports, as well as recommendations for the perioperative care of these patients. The two most commonly used stent types, bare-metal stents (BMSs) and drug-eluting stents (DESs), mandate different lengths of dual antiplatelet drug therapy to avoid stent thrombosis. The risks posed at the time of noncardiac surgery by such patients include acute coronary syndromes, as a result of stent thrombosis, after cessation of anti-platelet therapy and excessive bleeding from continued anti-platelet therapy, particularly when patients undergo surgery early after stent implantation. Pre- and intraoperatively, the risk factors for thrombosis have to be balanced against the risk factors for surgical bleeding. As long as prospective trials are not available, the recommendations and guidelines of task forces and experts are based on retrospective studies and case reports. So based on the available literature, all experts recommend avoiding premature discontinuation of antiplatelet drug therapy if possible except for a few surgical procedures. Drug-eluting stents carry more risks than bare-metal stents. It is generally agreed that aspirin must be continued throughout the perioperative period, except in circumstances when the risk of bleeding significantly outweighs the benefit of continued anticoagulation, such as procedures performed in a closed space. Postoperative recommendations are also presented, as the occurrence of perioperative stent thrombosis appears to be greatest during this period. Immediate percutaneous coronary intervention is the definitive treatment for perioperative stent thrombosis, and access to an interventional cardiologist should be available. Algorithms for perioperative management of patients with bare-metal and drug-eluting stents are proposed.

Η διαδερμική αγγειοπλαστική (PCI) με ή χωρίς την τοποθέτηση ενδοστεφανιαίων προθέσεων

Αναισθησιολογικό Τμήμα,
ΓΝ Θεσσαλονίκης «Γ. Γεννηματάς»

(stents) θεωρείται σήμερα η πιο συχνή μέθοδος επεμβατικής επαναιμάτωσης περιοχών του μυοκαρδίου[1]. Η χρήση ενδοστεφανιαίων προθέσεων (stents), που τοποθετούνται στο τοίχωμα της αρτηρίας κατά την αγγειοπλαστική, σταθε-

ροποιεί το αποτέλεσμα της αγγειοπλαστικής. Η τοποθέτηση τους αποτρέπει την απόφραξη της αρτηρίας, εάν συμβεί περιορισμένης έκτασης διαχωρισμός και ελαττώνει σημαντικά το ποσοστό επαναστένωσης. Η χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων θεωρείται βασικός παράγοντας στην πρόληψη της θρόμβωσης και στην μείωση της θνητότητας των ασθενών με ενδοστεφανιαίες προθέσεις[1].

Υπολογίζεται ότι στις Η.Π.Α περίπου 2 εκατομμύρια ασθενείς ετησίως υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική, ενώ ποσοστό πάνω από 90% αυτών θα λάβει μία ή περισσότερες ενδοστεφανιαίες προθέσεις[2]. Περίπου 5% των παραπάνω ασθενών θα υποβληθεί σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση σε διάστημα 1 έτους από την τοποθέτηση του/των stent[3].

Οι αναισθησιολόγοι έρχονται ολοένα και πιο συχνά αντιμέτωποι με αυτή την κατηγορία ασθενών. Πολλά σημαντικά ζητήματα προκύπτουν κατά την περιεγχειρητική αντιμετώπιση τους, όπως ο καθορισμός του ασφαλούς χρονικού διαστήματος μετά από πρόσφατη τοποθέτηση stent, στο οποίο μπορεί να πραγματοποιηθεί μία μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, καθώς και η πιθανή ανάγκη τροποποίησης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η εκτίμηση του περιεγχειρητικού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας στους παραπάνω ασθενείς, ακόμα και όταν οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες συνεχίζονται σε όλη την διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου.

Διαδερμική Αγγειοπλαστική - Ενδοστεφανιαίες Προθέσεις (stents)

Το μεγάλο πρόβλημα της διαδερμικής αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων αγγείων παραμένει η επαναστένωση κατά το πρώτο εξάμηνο, που κυμαίνεται από 25-50% ανάλογα με τον ασθενή και το πάσχον αγγείο[4]. Με τη διάνοιξη του μπαλονιού, το τοίχωμα του αγγείου διατείνεται προκαλώντας κάποιου βαθμού τραυματισμό του ενδοθηλίου. Η πρώτη αντίδραση του τοιχώματος του αγγείου σ' αυτό τον τραυματισμό είναι η ελαστική επαναφορά του αγγειακού τοιχώματος, που αποτελεί την κύρια συνιστώσα της άμεσης απώλειας διαμέτρου αυλού. Η μετέπειτα διεργασία επουλώσεως του αγγείου στη

θέση της αγγειοπλαστικής είναι όμοια με εκείνη, που παρατηρείται και σε άλλους ιστούς. Έτσι παρατηρείται μια φλεγμονώδης αντίδραση λόγω της συσσώρευσης μακροφάγων και αιμοπεταλίων. Αυτά τα κύτταρα δίνουν το έναυσμα για την ενεργοποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων, που βρίσκονται στο μέσο χιτώνα του αγγείου. Επίσης εκκρίνονται και διάφοροι παράγοντες πολλαπλασιασμού τόσο από τα μακροφάγα και από τα αιμοπετάλια, όσο και από τα λεία μυϊκά κύτταρα (PDGF, FGF, TGF), οι οποίοι προωθούν τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων από το μέσο προς τον έσω χιτώνα. Αυτή η διεργασία αναπτύσσεται ευκολότερα σε απενδοθηλιοποιημένες περιοχές και διαρκεί μέχρι 3-4 μήνες μετά την επέμβαση. Στη συνέχεια αναπτύσσεται κολλαγόνος συνδετικός ιστός και έτσι επέρχεται η επούλωση του τραύματος του αγγείου. Το τελικό στάδιο της επούλωσης είναι μια αντιδραστική αύξηση της επιφάνειας του αγγείου. Αυτή η αντίδραση ονομάζεται αναδιαμόρφωση (remodeling). Όσο λοιπόν αυξάνεται το πάχος του νέου υπερπλαστικού χιτώνα τόσο αυξάνεται η επιφάνεια του αγγείου. Σε επαναστενωμένα αγγεία όμως παρατηρείται αντιδραστική μείωση της επιφάνειας. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός, που οδηγεί στην αύξηση ή στη μείωση της επιφάνειας του αγγείου, δεν είναι ακόμα γνωστός, αν και φαίνεται ότι στους ασθενείς, που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, ο μηχανισμός της αύξησης της επιφάνειας είναι διαταραγμένος[4].

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει, ότι οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων είναι η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, η ασταθής στηθάγχη και το πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επίσης, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των στεφανιαίων στενώσεων παίζουν σημαντικό ρόλο. Έτσι, οι έκκεντρες βλάβες, οι στενώσεις που περιέχουν ασβέστιο, οι μακρές στενώσεις (>10-15 mm), τα αποφραγμένα αγγεία και οι στομιακές στενώσεις συνοδεύονται από υψηλότερο βαθμό επαναστένωσης[4].

Το πρώτο stent που διατεινόταν από μπαλόνι σχεδιάστηκε από τον Palmaz, ο οποίος δημοσίευσε τις πρώτες πειραματικές μελέτες το

1985. Το 1986 εμφυτεύθηκε το πρώτο μεταλλικό stent στις στεφανιαίες αρτηρίες ασθενούς με στεφανιαία νόσο[5]. Από τότε έως σήμερα σημειώθηκαν σημαντικά άλματα όσο αφορά την εξέλιξη των stent, έγινε σημαντική βελτίωση στην τεχνική εμφύτευσης τους, ενώ η χρήση της διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και θειανοπυριδίνες (τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη) ελάττωσε σημαντικά τα ποσοστά θρόμβωσης τους.

Τα απλά μη επικαλυμμένα stents με μεταλλικό σκελετό (BMS: Bare Metal Stents) αντιπροσωπεύουν τα stents 1^{ης} γενιάς. Αυτός ο τύπος stent εμφανίζει επαναστένωση σε ποσοστό 25-30%, σχετιζόμενη βέβαια και με το προφίλ του ασθενή (πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς)[6]. Η επαναστένωση είναι μείωση του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας, που έχει το stent, λόγω της ανάπτυξης νέου υπερτροφικού ενδοθηλίου, που ενδύει εσωτερικά το σκελετό του μεταλλικού stent. Ο συνδυασμός του τραύματος του επιθηλίου και του μέσου χιτώνα της αρτηρίας και της κυτταρικής αντίδρασης στο ξένο σώμα οδηγεί σε φλεγμονώδη αντίδραση. Η ενεργοποίηση των κυτοκινών και των παραγόντων πολλαπλασιασμού προωθεί τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων οδηγώντας στο σχηματισμό ουλώδους ιστού μέσα στο stent, ελαττώνοντας έτσι τη διάμετρο του αγγείου. Αυτή η διαδικασία αρχίζει να εμφανίζεται στις πρώτες έξι έως οκτώ εβδομάδες μετά από τη τοποθέτηση του μεταλλικού stent[7], αλλά έχει παρατηρηθεί και σε διάστημα μεγαλύτερο του έτους από την εφαρμογή του[8].

Τα νέα stent, που είναι επικαλυμμένα από πολυμερείς ουσίες διαποτισμένες με διάφορους φαρμακευτικούς παράγοντες (DES: Drug Eluting Stent), αναπτύχθηκαν με στόχο να ελαττώσουν την διεργασία της επαναστένωσης και την ανάγκη επαναδιάνοιξης του στεφανιαίου αγγείου (συχνότητα 5-10%)[9]. Η ουσία που εκχυλίζεται από αυτή την κατηγορία των stent αναστέλλει την υπερπλασία του νέου ενδοθηλίου, καθυστερώντας με αυτό τον τρόπο την εμφάνιση της φλεγμονώδους αντίδρασης[10]. Το DES stent προοδευτικά αναπτύσσει στρώματα ενδοθηλίου αλλά σε πιο αργό ρυθμό σε σύγκριση με τα stents τύπου BMS. Η παραπάνω διαδικασία οδηγεί στη ενσωμάτωση του stent

στην αρτηρία, το οποίο λειτουργεί περισσότερο ως μέρος του αγγείου παρά ως εμφυτευμένο ξένο σώμα. Θεωρητικά, η πλήρης επούλωση των DES μπορεί να πάρει μέχρι δύο χρόνια[11].

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα stents αυτής της κατηγορίας είναι επικαλυμμένα με ενεργούς παράγοντες όπως sirolimus (CYPHER-stent) ή paclitaxel (Taxus-stent). Η φαρμακευτική ουσία sirolimus είναι ένα προϊόν ζύμωσης που παράγεται από στρεπτομύκητες. Πρόκειται για μία μακρολίδη με ισχυρή αντιμυκητιασική, ανοσοκατασταλτική και αντιμυτωτική δραστηριότητα[12]. Ο παράγων paclitaxel είναι μία αντινεοπλασματική ουσία με έντονες κυτταροστατικές ιδιότητες[13,14].

Υπάρχουν πολλές κλινικές μελέτες στη βιβλιογραφία που συγκρίνουν DES με BMS stents και οι οποίες δείχνουν την ανωτερότητα των DES έναντι των BMS stent, στην πρόληψη της εμφάνισης της επαναστένωσης[15-18]. Η τοποθέτηση των DES σε έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST διαστήματος ελαττώνει τη νοσηρότητα και την επανάληψη του εμφράγματος[19].

Στις ΗΠΑ στο 80% των διαδερμικών αγγειοπλαστικών τοποθετούνται stents τύπου DES[20]. Αρχικά, οι ενδείξεις εμφύτευσης τους ήταν περιορισμένες και αφορούσαν πρόσφατα διαγνωσμένα οξεία στεφανιαία σύνδρομα, βλάβες μήκους μικρότερες από 28-30 mm και σε κλινικά σταθερούς ασθενείς χωρίς σοβαρές συνοδές διαταραχές[20]. Στα επόμενα χρόνια, η εφαρμογή τους επεκτάθηκε και σε επιπλεγμένες στενωτικές βλάβες στεφανιαίων αγγείων καθώς και σε ασθενείς με σοβαρές συνοδές παθήσεις όπως η διαβητική ή νεφρική δυσλειτουργία. Αυτό οδήγησε σε μια αύξηση της μη ενδεδειγμένης χρήσης τους έως και 60% καθώς και σε υψηλότερα ποσοστά θρόμβωσης των DES ενδοστεφανιαίων προθέσεων[21-23]. Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός πίσω από το υψηλό ποσοστό θρόμβωσης των DES φαίνεται να είναι η καθυστερημένη επαναενδοθηλιοποίηση, που μπορεί να παρατηρηθεί τόσο στα sirolimus όσο και paclitaxel stents, κάνοντας τα DES stents πιο επιρρεπή σε θρόμβωση σε σχέση με τα BMS stents.

Η θρόμβωση των stents είναι μία δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή και συνδέεται με εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και αιφνιδίου θανάτου. Διακρίνεται σε οξεία (μέσα σε 24h από την τοποθέτηση του stent), υποξεία (2-30 ημέρες από την τοποθέτηση του stent) και όψιμη (>30 ημέρες από την τοποθέτηση του stent). Οι κυριότεροι προγνωστικοί δείκτες θρόμβωσης μετά από τοποθέτηση stent είναι: το χαμηλό κλάσμα εξώθησης, ο αριθμός των stent, η χρησιμοποίηση διαφορετικών ειδών stent, η μικρότερη διάμετρος μπαλονιού, το μη ικανοποιητικό αποτέλεσμα, ο διαχωρισμός του αγγειακού τοιχώματος και η βραδεία ροή.

Η συχνότητα οξείας και υποξείας θρόμβωσης είναι παρόμοια (1-1,5%) μεταξύ BMS και DES [24]. Η όψιμη θρόμβωση (0,5%) είναι συχνότερη στα DES και σχετίζεται με συνυπάρχουσα νεφρική ή διαβητική δυσλειτουργία αλλά κυρίως με ανεπαρκή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή[24].

Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή και Ενδοστεφανιαίες Προθέσεις (stents)

Η εμφύτευση των stent θεωρείται θρομβωτική διεργασία, που οδηγεί στην έναρξη σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ τμημάτων επιφάνειας του stent και παραγόντων αίματος. Τα αιμοπετάλια παίζουν έναν πρωταρχικό ρόλο σε αυτήν την διαδικασία. Η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων μέσω μιας σειράς διεργασιών μπορούν να οδηγήσουν στο σχηματισμό ενδαγγειακού θρόμβου, αγγειακής απόφραξης, παροδικής ισχαιμίας ή και εμφράκτου[25]. Οι διαθέσιμοι σήμερα αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες παρεμποδίζουν τη διαδικασία ενεργοποίησης, προσκόλλησης, απελευθέρωσης ή/και της συνάθροισης των αιμοπεταλίων, μειώνοντας τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης αλλά αυξάνοντας τις πιθανότητες αιμορραγίας[25]. Η ασπιρίνη με την ανασταλτική δράση της στη θρομβοξάνη A₂ εμποδίζει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και αναστέλλει τον σχηματισμό θρόμβου. Η τικλοπιδίνη και η κλοπιδογρέλη αναστέλλουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων μέσω αναστολής του ADP, προκαλώντας μη αντιστρεπτή αναστολή της λειτουργίας των

αιμοπεταλίων που διαρκεί 10-15 ημέρες από τη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου.

Οδηγίες από American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) συνιστούν τη χορήγηση της ασπιρίνης σε κάθε ασθενή με πιθανή ανύψωση του ST όσο το δυνατό νωρίτερα, ανεξάρτητα από την στρατηγική επανααιμάτωσης που θα ακολουθηθεί και ανεξάρτητα από την χορήγηση πρόσθετων αντιαιμοπεταλικών παραγόντων. Η αλλεργία στην ασπιρίνη είναι η μόνη εξαίρεση σε αυτήν την σύσταση[26]. Μελέτες όμως δείχνουν, ότι η ασπιρίνη από μόνη της έχει ελάχιστη ή και καμία επίδραση σε περίπτωση επαναστένωσης[27]. Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης (75-100mg) χρησιμοποιούνται μαζί με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες σε ασθενείς με ενδοστεφανιαίες προθέσεις και αυτό γιατί οι υψηλές δόσεις ασπιρίνης συνδέονται με αυξανόμενο κίνδυνο αιμορραγίας, όταν χρησιμοποιούνται μαζί με τη κλοπιδογρέλη, χωρίς να έχουν κανένα επιπλέον πλεονέκτημα[28].

Η χορήγηση της κλοπιδογρέλης αρχίζει είτε πριν είτε αμέσως μετά από την τοποθέτηση του stent. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ένα άλλο παράγωγο θειενοπυριδίνης, η τικλοπιδίνη. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι παρόμοια και με τα δύο φάρμακα. Εντούτοις, η χρήση της τικλοπιδίνης περιορίζεται από τις παρενέργειες της όπως η ουδετεροπενία και η θρομβοκυττοπενία[29].

Συγκρινόμενη με τη συμβατική αντιπηκτική αγωγή, η συνδυασμένη αντιαιμοπεταλική θεραπεία (ασπιρίνη με κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη) μετά από την τοποθέτηση stent μειώνει τα ποσοστά εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών και αιμορραγίας[30]. Δεδομένου ότι η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, η θεραπεία συνδυασμού τους είναι πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη χρήση κάθε παράγοντα χωριστά[31,32]. Οι Ferrari και συν έδειξαν, ότι η απόσυρση της ασπιρίνης σε αυτούς τους ασθενείς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενός νέου στεφανιαίου επεισοδίου[33]. Στη μελέτη Baskettle ασθενείς, στους οποίους τοποθετήθηκαν stents, παρακολούθηθηκαν για 1 έτος μετά από την διακοπή της κλοπιδογρέλης. Τα καρδιακά συμβάματα εμφανίστηκαν σε 4.9%

μετά από εφαρμογή DES stent έναντι 1.3% μετά από την εμφύτευση BMS stent[34].

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας συστήνει τη λήψη κλοπιδογρέλης για τουλάχιστον έξι έως 12 μήνες μετά την εφαρμογή DES stent σε συνδυασμό με τη χορήγηση εφόρου ζώης ασπιρίνης[11].

Μη Καρδιοχειρουργικές Επεμβάσεις και Ενδοστεφανιαίες Προθέσεις (stents)

Οι αναισθησιολόγοι έρχονται συχνά αντιμέτωποι με το πρόβλημα της πρόσφατης τοποθέτησης stent και της πρόωρης αναστολής της αντιαιμοπεταλικής θεραπείας για την εκτέλεση μη καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σχετικά σύντομα μετά την τοποθέτηση stent σε στεφανιαία αγγεία, οδηγεί στην εμφάνιση σημαντικής νοσηρότητας και θνητότητας κατά τη διάρκεια μη καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων των παραπάνω ασθενών[35]. Επειδή, η ενδοθηλιοποίηση των stents μπορεί να μην έχει ολοκληρωθεί κατά τον χρόνο της επέμβασης, η αιφνίδια διακοπή της κλοπιδογρέλης και της ασπιρίνης σε συνδυασμό με τον προθρομβωτικό χαρακτήρα της αναισθησίας αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης του stent.

Η αναδρομική μελέτη των Vicenzi και συν έδειξε, ότι ανεξαρτήτως του τύπου stent η πρόσφατη τοποθέτηση του (<35 ημέρες) εμφάνισε το υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών[3]. Επίσης, η αναδρομική μελέτη των Schouten και συν έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόωρης μη καρδιοχειρουργικής επέμβασης μετά από τοποθέτηση stent και της εμφάνισης σημαντικών περιεγχειρητικών επιπλοκών[36].

Οι Kaluza και συν μελέτησαν 40 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε μη επείγουσες μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε διάστημα <14 ημερών από την εκτέλεση αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση BMS stent και ανέφεραν 7 εμφράγματα του μυοκαρδίου και 8 σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια[1]. Θάνατος επήλθε σε 8 ασθενείς της μελέτης (6 λόγω εμφράγματος και 2 λόγω αιμορραγίας). Όλοι οι ασθενείς της μελέτης, που είχαν διακόψει την αντιθρομβωτική αγωγή προεγχειρητικά, κατέληξαν. Παρά τις οδηγίες του 2002 των American Heart Associa-

tion/American College of Cardiology (AHA/ACC), οι οποίες συνιστούν διάστημα 4-6 εβδομάδων μεταξύ της εμφύτευσης των BMS stent και της εκτέλεσης μιας μη καρδιοχειρουργικής επέμβασης, έτσι ώστε να ληφθεί η διπλή συνιστώμενη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και να αναπτυχθεί επαρκές ενδοθήλιο, αναφορές χειρουργικών περιστατικών σε μικρότερο από το προτεινόμενο διάστημα, με υψηλή θνητότητα συνεχίζουν να εμφανίζονται στη βιβλιογραφία[3,7,37-40]. Οι Wilson και συν περιέγραψαν 4% νοσηρότητα και 3% θνητότητα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση σε διάστημα 6 εβδομάδων από την τοποθέτηση BMS stent. Οι συγγραφείς προτείνουν τη χορήγηση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για διάστημα 6 εβδομάδων από την εφαρμογή BMS stent με στόχο τη πρόληψη της περιεγχειρητικής θρόμβωσης του stent και των συνεπειών του[38]. Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της οξείας θρόμβωσης των BMS stent είναι το διάστημα των <14 ημερών μεταξύ της τοποθέτησης τους και της διακοπής της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής[41].

Οι περιεγχειρητικές οδηγίες των ACC/AHA (2007) αναφέρουν, ότι η θρόμβωση των BMS stents είναι εξαιρετικά σπάνια μετά το διάστημα των 4 εβδομάδων από την τοποθέτησή τους[42-44]. Όμως, σε μία αναδρομική μελέτη των Doyle και συν, όπου μελετήθηκαν 4503 ασθενείς, βρέθηκε ότι το συνολικό ποσοστό θρόμβωσης των BMS stents σε διάστημα 10 ετών ήταν 2%, ενώ η όψιμη θρόμβωση αυτής της κατηγορίας stent (>12 μήνες) σχετίστηκε με σημαντικά αυξημένα ποσοστά θνητότητας[45].

Στη μελέτη των De Souza και συν. αναφέρεται η όψιμη θρόμβωση DES stent, σε ασθενή που υποβλήθηκε σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση 29 μήνες μετά από την τοποθέτηση του stent, ενώ η κλοπιδογρέλη είχε διακοπεί 1 έτος μετά από το stenting[46]. Στη μελέτη των Charbucinska και συν παρατηρήθηκε, ότι η συνέχιση της λήψης ασπιρίνης και η διακοπή της κλοπιδογρέλης δεν σχετίστηκε με την εμφάνιση σημαντικών μετεγχειρητικών επιπλοκών[47].

Να σημειωθεί ότι προς το παρόν δεν υπάρχει καμία διαθέσιμη διαγνωστική εξέταση, που να

καθορίζει την επαρκή ενδοθηλιοποίηση του stent. Η περιεγχειρητική θρόμβωση των DES stent μπορεί να συμβεί έως και 4 έτη μετά την εφαρμογή του, παρά την λήψη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για παρατεταμένο χρονικό διάστημα[48]. Σε μία μελέτη, όπου εξετάστηκαν 36 περιπτώσεις όψιμης θρόμβωσης DES stent και οι οποίες συλλέχθηκαν από τη διεθνή βιβλιογραφία, βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ όψιμης θρόμβωσης DES stent (>30 ημέρες μετά από την εφαρμογή) και της διακοπής της διπλής αντιαιμοπεταλικής θεραπείας[49]. Ο μέσος χρόνος από την τοποθέτηση του stent μέχρι την εμφάνιση δυσμενούς κλινικού συμβάματος ήταν 242 ημέρες. Συνολικά το 55% των ασθενών της μελέτης είχαν διακόψει την ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, ενώ το 86.3% των ασθενών διέκοψαν την κλοπιδογρέλη μετά από τη συνιστώμενη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλικής θεραπείας (3 μήνες για τα sirolimus stents και 6 μήνες για τα paclitaxel stents). Όταν διακόπηκε μόνο η κλοπιδογρέλη, ο μέσος χρόνος εμφάνισης δυσμενούς κλινικού συμβάματος ήταν 30 ημέρες. Στην σύγχρονη διακοπή ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης, ο μέσος χρόνος εμφάνισης δυσμενούς κλινικού συμβάματος αναφέρεται ότι ήταν 7 ημέρες. Οι συγγραφείς της παραπάνω μελέτης συστήνουν την περιεγχειρητική λήψη της ασπιρίνης.

Σε μία μέτα-ανάλυση των Burger και συν αναλύθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας μετά από την περιεγχειρητική διακοπή λήψης ασπιρίνης σε ασθενείς με πρόσφατο stenting[50]. Με εξαίρεση τις ενδοκράνιες επεμβάσεις και τις προστατεκτομές, η λήψη ασπιρίνης δεν βρέθηκε να αυξάνει ούτε τον κίνδυνο αιμορραγίας ούτε την περιεγχειρητική θνητότητα λόγω αιμορραγικών επιπλοκών. Οι Eikelboom και Hirsh μελέτησαν τις επιπλοκές λόγω αιμορραγίας σε ασθενείς με διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και βρήκαν ότι η συνδυασμένη χορήγηση κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας μέχρι και 50% [51].

Προτεινόμενες Οδηγίες Περιεγχειρητικής Αντιμετώπισης Ασθενών με Ενδοστεφανιαίες

Προθέσεις (stents), που υποβάλλονται σε Μη Καρδιοχειρουργικές Επεμβάσεις.

Διάφορες εθνικές και διεθνείς επιτροπές έχουν δημοσιεύσει σημαντικές συστάσεις για την περιεγχειρητική αντιμετώπιση ασθενών με stents, που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αλλά προς το παρόν δεν υπάρχουν σαφή καθορισμένα πρωτόκολλα στην αντιμετώπιση των παραπάνω ασθενών [52]. Μελέτες με προσεκτικά σχεδιασμένα πρωτόκολλα είναι απαραίτητες προκειμένου να καθοριστούν οι ασφαλέστερες στρατηγικές περιεγχειρητικής αντιμετώπισης των παραπάνω ασθενών.

Η εκπαίδευση των χειρουργών και των αναισθησιολόγων καθώς και η εφαρμογή των συστάσεων κυριαρχούν στην κατανόηση των περιεγχειρητικών κινδύνων, που συνδέονται με τα στεφανιαία stents και την παρεμπόδιση της καταστροφικής θρόμβωσης αυτών[53,54]. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των Καναδών Αναισθησιολόγων διαπιστώθηκε, ότι το 63% αυτών ήταν απληροφόρητοι σχετικά με το απαραίτητο χρονικό διάστημα, που απαιτείται μεταξύ της τοποθέτησης stent και μιας χειρουργικής επέμβασης[53].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας συστήνουν την συνέχιση λήψης της κλοπιδογρέλης για διάστημα 3-4 εβδομάδων μετά την τοποθέτηση BMS stent, καθώς και την λήψη ασπιρίνης εφόρου ζωής. Μετά την εφαρμογή DES stent, η συνδυασμένη χορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης θα πρέπει να λαμβάνεται για διάστημα 12 μηνών[55].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες των AHA/ACC (2007) αναφέρουν, ότι η πρόωρη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλικής θεραπείας αυξάνει εμφανώς τον κίνδυνο καταστροφικής θρόμβωσης των stent, οδηγώντας σε σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας[42,56]. Συστήνεται η αναβολή των μη επειγόντων επεμβάσεων, έως ότου ολοκληρωθεί η λήψη της αντιαιμοπεταλικής θεραπείας[56]. Όταν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε αγγειοπλαστική χωρίς ενδοστεφανιαία πρόθεση απαιτείται 2-4 εβδομάδες διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και συστήνεται η αναβολή εκλεκτικών επεμβά-

σεων για 2–4 εβδομάδες. Σε αγγειοπλαστική με BMS ενδοστεφανιαία πρόθεση λαμβάνεται για 4–6 εβδομάδες (τουλάχιστον) διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ενώ οι εκλεκτικές επεμβάσεις αναβάλλονται για διάστημα ≥ 6 εβδομάδων, αλλά αυτό δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 εβδομάδες, όπου τότε μπορεί να έχουμε την εμφάνιση επαναστένωσης. Σε ασθενείς με αγγειοπλαστική με DES ενδοστεφανιαία πρόθεση συστήνεται 12 μήνες διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, ενώ οι μη επείγουσες επεμβάσεις αναβάλλονται για διάστημα ≥ 12 μηνών. Σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται στεφανιαία επαναιμάτωση με PCI για την άμβλυνση των καρδιακών συμπτωμάτων και οι οποίοι πρέπει να υποβληθούν σε εκλεκτική μη καρδιοχειρουργική επέμβαση στους επόμενους 12 μήνες, συστήνεται η αγγειοπλαστική ή η τοποθέτηση BMS stent ακολουθούμενη από 4 έως 6 εβδομάδες διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες των AHA/ACC (2007) η ασπιρίνη χορηγείται δια βίου, ανεξάρτητα από την τεχνική επαναιμάτωσης[56].

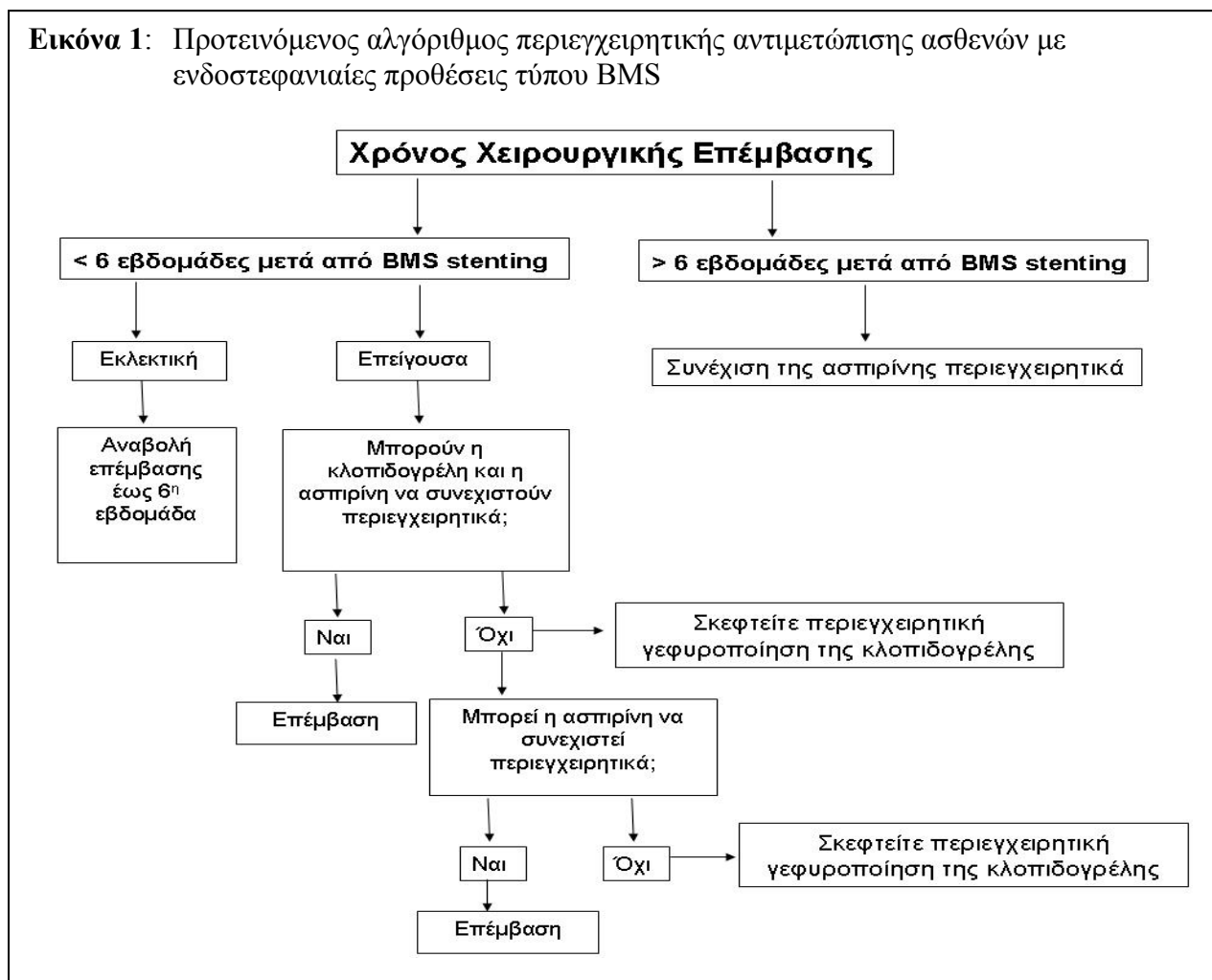
Οι Chassot και συν ισχυρίζονται, ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για την πρόληψη θρόμβωσης των stents. Οι συγγραφείς τονίζουν τη σημασία της λήψης της ασπιρίνης περιεγχειρητικά, με εξαίρεση τις περιπτώσεις κατά τις οποίες η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται σε κλειστή κοιλότητα (ενδοκράνια χειρουργική, οπίσθιο τμήμα οφθαλμού, χειρουργική επέμβαση της σπονδυλικής στήλης)[57]. Επίσης, προτείνουν την αναβολή χειρουργικής επέμβασης για 3 μήνες σε ασθενείς με BMS stent, ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2007 των ACC/AHA συστήνουν την πραγματοποίηση της χειρουργικής επέμβασης μεταξύ 6^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας από την τοποθέτηση BMS stent, όπου τότε μπορεί να έχουμε την εμφάνιση επαναστένωσης[7,57].

Οι αναισθησιολόγοι διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην εξασφάλιση της περιεγχειρητικής ασφάλειας των παραπάνω ασθενών. Η προσεκτική προεγχειρητική εκτίμηση και προετοιμασία των παραπάνω ασθενών είναι σημαντικά στοιχεία της περιεγχειρητικής φροντίδας, καθώς πολλές δυσκολίες μπορούν να προβλεφθούν και να αντιμετωπιστούν προς όφελος του ασθε-

νούς[42,54,56,58]. Τα βασικά στοιχεία προεγχειρητικής εκτίμησης των παραπάνω ασθενών αφορούν: τον καθορισμό του τύπου και του αριθμού του/των stent του ασθενούς, το πότε και πού τοποθετήθηκε, τον καθορισμό της θέσης του stent στη στεφανιαία κυκλοφορία και αν τυχόν παρουσιάστηκαν επιπλοκές κατά τη διάρκεια εμφύτευσης του, αν υπάρχει ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης stent, τι αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λαμβάνει ο ασθενής, αν υπάρχουν συνοδές παθήσεις καθώς και ποια είναι η συνιστώμενη διάρκεια αντιθρομβωτικής αγωγής για τον συγκεκριμένο τύπο του stent.

Το 2006 μία Γαλλική ομάδα (French Task Force) αποτελούμενη από καρδιολόγους, αναισθησιολόγους, αιματολόγους και χειρουργούς δημοσίευσαν οδηγίες σχετικά με την περιεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών με ενδοστεφανιαίες προθέσεις[59]. Σύμφωνα με αυτές, σε ασθενείς με DES stents συστήνεται η περιεγχειρητική λήψη ασπιρίνης. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται στις επεμβάσεις, που σχετίζονται με μεγάλες απώλειες αίματος, στις οποίες συστήνουν την αντικατάσταση της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με τη λήψη μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους ουσίας (flurbiprofen-NSAID) σε συνδυασμό με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)[59,60]. Ωστόσο η αντικατάσταση της διπλής αντιαιμοπεταλικής αγωγής με NSAID και LMWH παραμένει αμφιλεγόμενη, διότι δεν υπάρχει καμία επιστημονική τεκμηρίωση, ότι η χρήση τους προλαμβάνει την περιεγχειρητική θρόμβωση των stent. Επιπλέον, ο συνδυασμός ασπιρίνης και NSAID αυξάνει τα ποσοστά καρδιακής νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ενώ τα ποσοστά αυτά πιθανώς να είναι περισσότερο αυξημένα σε ασθενείς με ενδοστεφανιαίες προθέσεις[61,62]. Η περιεγχειρητική χρήση κλασσικής ηπαρίνης είναι συχνή για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, δεν έχει όμως αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες και δεν δρά προστατευτικά στη θρόμβωση των stent. Οι Vicenzi και συν. περιέγραψαν τη συσχέτιση μεταξύ περιεγχειρητικής χορήγησης ηπαρίνης και αυξημένης καρδιακής θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με στεφανιαία stents[3]. Η περιεγχειρητική γεφυροποίηση της κλοπιδογρέλης γίνεται με τους αντιαιμοπε-

Εικόνα 1: Προτεινόμενος αλγόριθμος περιεγχειρητικής αντιμετώπισης ασθενών με ενδοστεφανιαίες προθέσεις τύπου BMS



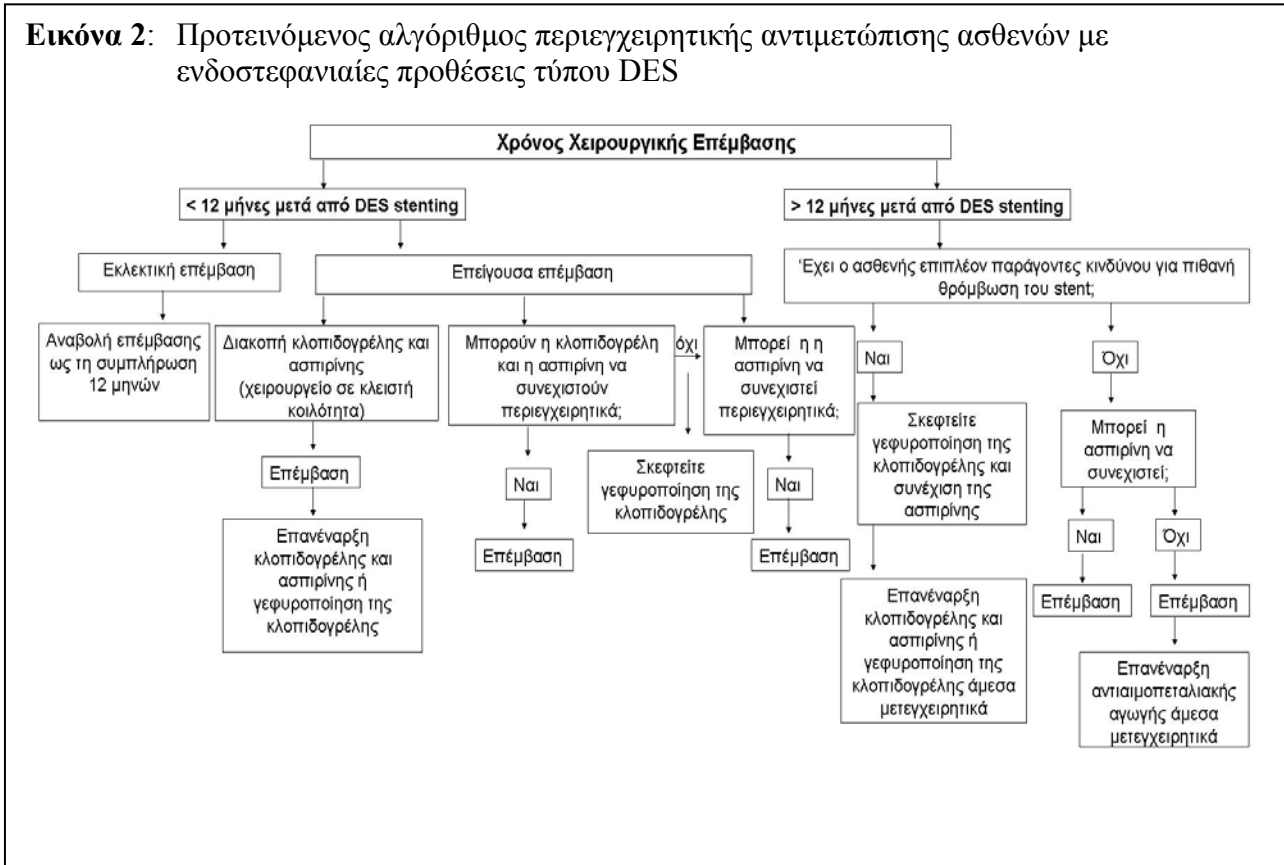
ταλιακούς παράγοντες tirobifan ή ertifibatide, που δρουν ως αναστολείς των αιμοπεταλιακών γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa, οι οποίοι ενεργοποιούν την διωσφορική αδενυλική κυκλάση. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να χορηγηθούν αντί της κλοπιδογρέλης περιεγχειρητικά, σε ασθενείς με στεφανιαία stents, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί η προφυλακτική τους δράση απέναντι στη θρόμβωση των stent[63].

Οι Brilakis και συν προτείνουν ορισμένες προσεγγίσεις για τους ασθενείς με DES stent[64]:

1. τη συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής περιεγχειρητικά για μη αιμορραγικές επεμβάσεις
2. την περιεγχειρητική γεφυροποίηση της κλοπιδογρέλης με tirobifan ή ertifibatide ή με αναστολείς θρομβίνης ή και με συνδυασμό τους ή
3. τη διακοπή της κλοπιδογρέλης προεγχειρητικά και την επανέναρξη της άμεσα μετεγχειρητικά.

Στις επείγουσες επεμβάσεις η απόφαση για τη διακοπή, συνέχιση ή τροποποίηση της αντιαιμοπεταλικής αγωγής θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση της ιδιαιτερότητες των stent και του κάθε ασθενούς χωριστά. Αν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να διακόπτεται 5 ημέρες προ της επέμβασης, ενώ συστήνεται η συνέχιση λήψης της ασπιρίνης[65]. Αν η κλοπιδογρέλη και η ασπιρίνη λαμβάνονται για διάστημα μικρότερο από 6 μήνες από την τοποθέτηση του stent και ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε μία δυνητικά αιμορραγική επέμβαση συστήνεται η συνέχισή τους. Αν το διάστημα που λαμβάνεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι μεγαλύτερο των 6 μηνών συστήνεται η διακοπή της της κλοπιδογρέλης και η συνέχιση λήψης της ασπιρίνης. Σε μη αιμορραγικές επεμβάσεις συστήνεται η συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής[65].

Εικόνα 2: Προτεινόμενος αλγόριθμος περιεγχειρητικής αντιμετώπισης ασθενών με ενδοστεφανιαίες προθέσεις τύπου DES



Περιεγχειρητική Αντιμετώπιση Θρόμβωσης Ενδοστεφανιαίων Προθέσεων (stent)

Η θρόμβωση του stent περιεγχειρητικά συνήθως εκδηλώνεται είτε με τη μορφή εμφράγματος μυοκαρδίου ή με την εμφάνιση κακοήθους αρρυθμίας. Η θρόμβωση του stent και η προοδευτική μυοκαρδιακή νέκρωση μπορούν να οδηγήσουν γρήγορα σε μεγάλο βαθμού αιμοδυναμική αστάθεια, κοιλιακές αρρυθμίες, καρδιογενές shock ή καρδιακή ανακοπή κάνοντας επιτακτική της ανάγκη της επείγουσας αγγειοπλαστικής[66]. Η θρομβολυτική θεραπεία θεωρείται λιγότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με την αγγειοπλαστική στην αντιμετώπιση της θρόμβωσης και στην αποκατάσταση της στεφανιαίας άρδευσης[53,67]. Για τον παραπάνω λόγο συστήνεται, οι επεμβάσεις στους ασθενείς με πρόσφατες ενδοστεφανιαίες προθέσεις να γίνονται σε νοσοκομεία όπου υπάρχει άμεσα διαθέσιμος επεμβατικός καρδιολόγος για την εκτέλεση επείγουσας νέας αγγειοπλαστικής σε περιπτώσεις θρόμβωσης των stent[43,57]. Η νέα αγγειοπλαστική στους ασθενείς με θρόμβωση ενέχει σοβαρό κίνδυνο αιμορραγίας λόγω της χορήγησης αντιαιμοπεταλιακών και αντι-

θρομβωτικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της[3,64]. Οι Brilakis και συν συνηγορούν την χορήγηση ασπιρίνης και μίας τουλάχιστον δόσης αντιθρομβωτικού παράγοντα (ηπαρίνη ή bivalirudin) στους παραπάνω ασθενείς[64].

Η σωστή περιεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών με ενδοστεφανιαίες προθέσεις (stents) έχει ιδιαιτερότητες και θεωρείται μεγάλης σημασίας για την ελάττωση της νοσηρότητας και θνητότητας στην κατηγορία αυτή των ασθενών. Οι εικόνες 1 και 2 δείχνουν αλγόριθμους αντιμετώπισης των ασθενών με ενδοστεφανιαίες προθέσεις (stents) όπως αυτές περιγράφηκαν στη σύγχρονη βιβλιογραφία[35]. Η συμμετοχή διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων (αναισθησιολόγου, καρδιολόγου, χειρουργού) καθώς και η σωστή επικοινωνία μεταξύ των ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο της καταστροφικής εμφάνισης της θρόμβωσης των stents, συμβάλλοντας στην ασφαλή φροντίδα των παραπάνω ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al: Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1288-94.
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al: For the 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; 288:2411-20.
3. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, et al: Coronary artery stenting and non-cardiac surgery a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96:686-93.
4. Τούτουζας Π.Κ, Στεφανάδης Χ.Ι, Μπουντούλας Χ: Καρδιακές Παθήσεις. Εκδ. Παρισιάνου 2001.
5. Topol E: Textbook of Interventional Cardiology. Eds Saunders Co, Philadelphia, 1994
6. Presbitero P, Boccuzzi G. Restenosis treatment in the drug-eluting stent era. *Ital Heart J* 2005; 6:514-21.
7. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al: ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery – Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 2002; 94:1052-64.
8. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, et al: Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988; 77:361-71.
9. Metzler H, Huber K, Kozek-Langenecker S: Anaesthesia in patients with Drug Eluting Stents. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:55-9.
10. Liuzzo JP, Abrose JA, Coppala JT: Sirolimus – and taxol-eluting stents differ towards intimal hyperplasia and re-endothelialization. *J Invasive Cardiol* 2005; 17:497-502.
11. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al: Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47.
12. Curfman GD: Sirolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2002; 346:1770-1.
13. Rogers CD: Drug-eluting stents: clinical perspectives on drug and design differences. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6(Suppl 1):S3-12.
14. Smith EJ, Rothman MT: Antiproliferative coatings for the treatment of coronary heart disease: what are the targets and which are the tools? *J Interv Cardiol* 2003; 16:475-83.
15. Mauri L, Reisman M, Buchbinder M, et al: Comparison of rotational atherectomy with conventional balloon angioplasty in the prevention of restenosis of small coronary arteries: results of the Dilatation vs Ablation Revascularization Trial Targeting Restenosis (DART). *Am Heart J* 2003; 145:847-54.
16. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al: One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004; 109:1942-7.
17. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, et al: Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109:634-40.
18. Buellesfeld L, Grube E: ABT-578-eluting stents. The promising successor of sirolimus- and paclitaxel-eluting stent concepts? *Herz* 2004; 29:167-70.
19. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, et al: Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-

- eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 294:819-25.
20. Farb A, Boam AB: Stent thrombosis redux: the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007; 356:984-7.
 21. Slottow TLP, Waksman R: Overview of the 2006 food and drug administration circulatory system devices panel meeting on drug-eluting stent thrombosis. *Cathet Cardiovasc Interv* 2007; 69:1064-74.
 22. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE: Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007; 297:1992-2000.
 23. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al: Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007; 297:2001-9.
 24. Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL: Coronary artery stents. *N Engl J Med* 2006; 354:483-95.
 25. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al: Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:166-81.
 26. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction) *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:671-719.
 27. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, et al: Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988; 318:1714-9.
 28. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al: Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108:1682-7.
 29. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, investigators FT: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624-9.
 30. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084-9.
 31. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al: 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.
 32. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33.
 33. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, et al: Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:456-9.
 34. Pfisterer M, Brunner La-Rocca HP, Buser PT, et al: Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2584-91.
 35. Newsome L, Weller R, Gerancher J, et al: Coronary Artery Stents: II Perioperative Consideration and Management. *Anesth Analg* 2008; 107:570-90.
 36. Schouten O, Van Domburg RT, Bax JJ, et al. Noncardiac surgery after coronary

- stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:122-4.
37. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, et al: Major noncardiac surgery following coronary stenting. When is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63:141-5.
 38. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al: Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:234-40.
 39. Marcucci C, Chassot PG, Gardaz JP, et al: Fatal myocardial infarction after lung resection in a patient with prophylactic preoperative coronary stenting. *Br J Anaesth* 2004; 92:743-7.
 40. Reddy PR, Vaitkus PT: Risks of noncardiac surgery after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95:755-7.
 41. Collet JP, Montalescot G: Premature withdrawal and alternative therapies to dual oral antiplatelet therapy. *Eur Heart J Suppl* 2006; 8(Suppl):G46-G52.
 42. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2007; 116:418-99.
 43. Wilson SH, Rihal CS, Bell MR, et al: Timing of coronary stent thrombosis in patients treated with ticlopidine and aspirin. *Am J Cardiol* 1999; 83:1006-11.
 44. Berger PB, Bell MR, Hasdai D, et al: Safety and efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999; 99:248-53.
 45. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, et al: Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation* 2007; 116:2391-8.
 46. De Souza DG, Baum VC, Ballert NM: Late thrombosis of a drug-eluting stent presenting in the perioperative period. *Anesthesiology* 2007; 106:1057-9.
 47. Charbucinska KN, Godet G, Itani O, et al: Anitcoagulation management for patients with drug-eluting stents undergoing vascular surgery. *Anesth Analg* 2006; 103:261-3.
 48. Varani E: Very late thrombosis of a paclitaxel-eluting stent. Available at: http://www.tctmd.com/csportal/appmanage/tctmd/descocoe?_nfpb_true&_pageLabel_D ESCenterContent&hdCon_740056&srcId_56&destId_4. Accessed June 3, 2009
 49. Artang R, Dieter RS: Analysis of 36 reported cases of latethrombosis in drug-eluting stents placed in coronary arteries. *Am J Cardiol* 2007; 99:1039-43.
 50. Burger W, Chemnitus JM, Kneissl GD: Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention. Cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation: review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257:399-414.
 51. Eikelboom JW, Hirsh J: Bleeding and management of bleeding. *Eur Heart J* 2006; 8:G38-G45.
 52. Schouten O, Bax JJ, Damen J, Poldermans D: Coronary artery stent placement immediately before noncardiac surgery: a potential risk? *Anesthesiology* 2007; 106:1067-9.
 53. Patterson L, Hunter D, Mann A: Appropriate waiting time for noncardiac surgery following coronary stent insertion: views of Canadian anesthesiologists. *Can J Anesthesiol* 2005; 52:440-1.
 54. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB: Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2145-50.
 55. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of

- Cardiology: Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47.
56. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. AHA/ACC/SCAI/ ACS/ADA Science Advisory: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115:813-18.
57. Chassot P-G, Delabays A, Spahn DR: Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99:316-28.
58. Maisel WH: Unanswered questions-drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356:981-4.
59. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, et al: Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006; 97:580-5.
60. Rodriguez AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, et al: Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:205-7.
61. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, et al: The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:985-90.
62. MacDonald TM, Wei L: Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361:573-4.
63. Rabbat MG, Bavry AA, Bhatt DL, et al: Understanding and minimizing late thrombosis of drug-eluting stents. *Cleveland Clinic J Med* 2007; 74:129-36.
64. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB: The risk of drug-eluting stent thrombosis with noncardiac surgery. *Curr Cardiol Rep* 2007; 9:406-11.
65. Dalal A, D'Souza S, Shulman M: Coronary drug-eluting stents and anesthesia. *Can J Anesth* 2006; 53:1230-43.
66. Adesanya AO, de Lemos JA, Greilich NB, et al: Management of perioperative myocardial infarction in noncardiac surgical patients. *Chest* 2006; 130:584-96.
67. Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

Παπαγιαννοπούλου Πηνελόπη: Αναισθησιολογικό Τμήμα ΓΝΘ «Γ. Γεννηματάς»
Διεύθυνση: Αφών Εμμανουήλ 3, 54454 Θεσσαλονίκη
τηλ. +302310917666
e-mail: papagpop@otenet.gr

Keywords: percutaneous coronary intervention, bare-metal stents, drug-eluting stents, dual antiplatelet drug therapy, aspirin, clopidogrel, stent thrombosis.