

Προεγχειρητικός καρδιολογικός έλεγχος σὲ μὴ καρδιακὲς ἐπεμβάσεις

Δωροθέα Κ. Τσεκούρα

Καρδιολόγος, Εἰδικὸ Διδακτικὸ Προσωπικὸ ΕΚΠΑ, Ἀρεταίειο Νοσοκομεῖο

Ο προεγχειρητικός καρδιολογικός έλεγχος σε μὴ καρδιακὲς ἐπεμβάσεις ἀποτελεῖ ἓνα ζήτημα ποὺ ἀπασχολεῖ ὅλους τοὺς καρδιολόγους. Παρὰ τὸ μεγάλο ἐνδιαφέρον ποὺ συγκεντρώνει τὸ θέμα αὐτό, δὲν ὑπάρχουν πολλές μεγάλες πολυκεντρικὲς μελέτες ποὺ νὰ τὸ διερευνοῦν. Οἱ σημαντικότερες ἀπὸ τὶς ὑπάρχουσες εἶναι οἱ μελέτες DECREASE¹ καὶ POISE.²

Ἡ μελέτη DECREASE -I, -II καὶ -IV (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluating Applying Stress Echo), ποὺ συμπεριέλαβε 3.893 ἀσθενεῖς μέσου καὶ ὑψηλοῦ κινδύνου μεταξὺ τῶν ἐτῶν 1996 ἕως 2008, ἔδειξε ὅτι 136 (3,5%) ἀπεβίωσαν κατὰ τὴν περιεγχειρητικὴ περίοδο ἢ ἐκδήλωσαν περιεγχειρητικὸ ἔμφραγμα.¹

Ἡ μελέτη Perioperative Ischemic Evaluation (POISE) συμπεριέλαβε 8.351 ἀσθενεῖς μεταξὺ τῶν ἐτῶν 2002-2007 καὶ ἔδειξε ὅτι ἡ περιεγχειρητικὴ θνητότητα ἀνῆλθε στὸ 2,7% (26 ἀσθενεῖς), ἀπὸ τοὺς ὁποίους τὸ 1,6% (133) ὀφειλόταν σὲ καρδιαγγειακὰ αἷτια, ἐνῶ μὴ θανατηφόρο ὄξυ ἔμφραγμα τοῦ μυοκαρδίου παρατηρήθηκε στὸ 4,4% (367) τῶν ἀσθενῶν.²

Εἶναι γνωστὸ, ὅτι ἡ ἰστικὴ βλάβη προκαλεῖ μιὰ αὐξημένη ἀντίδραση στὸ στρες, μὲ ἀποτελεσματικὰ ταχυκαρδία καὶ ἀρτηριακὴ ὑπέρταση καὶ ἔτσι αὐξηση τῶν μυοκαρδιακῶν ἀναγκῶν σὲ ὄξυγόνο, ποὺ, σὲ συνδυασμὸ μὲ τὴν αὐξηση τῶν προθρομβωτικῶν παραγόντων, μπορεῖ εὐκόλα νὰ ὀδηγήσει σὲ μυοκαρδιακὴ ἰσχαμία καὶ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια (Σχῆμα 1).

Ἡ ἐπιτακτικὴ ἀνάγκη συγκεκριμένης ἀντιμετώπισης τῶν προεγχειρητικῶν ἀσθενῶν ὀδήγησε τὴν Εὐρωπαϊκὴ Καρδιολογικὴ Ἐταιρεία νὰ ἐκδώ-

σει τὸ 2007 κατευθυντήριες ὁδηγίες γιὰ τὴν ἐκτίμηση τοῦ προεγχειρητικοῦ καρδιακοῦ κινδύνου καὶ τὴν καρδιολογικὴ ἐκτίμηση τῶν ἀσθενῶν ποὺ θὰ ὑποβληθοῦν σὲ μὴ καρδιακὲς ἐπεμβάσεις.³ Τὸ 2009 οἱ κατευθυντήριες ὁδηγίες ἀνανεώθηκαν,⁴ ἐνῶ τὸ 2014 ἡ European Society of Cardiology (ESC) καὶ ἡ European Society of Anaesthesiology (ESA) ἐξέδωσαν νέες κατευθυντήριες ὁδηγίες.⁵ Πρέπει νὰ σημειωθεῖ, ὅτι εἶναι ἡ πρώτη φορὰ ποὺ καρδιολόγοι καὶ ἀναισθησιολόγοι κάθισαν στὸ ἴδιο τραπέζι καὶ συμφώνησαν στὰ ἀπαραίτητα καὶ στὰ μὴ ἀπαραίτητα τοῦ προεγχειρητικοῦ ἐλέγχου.

Σύμφωνα μὲ τὶς νέες κατευθυντήριες ὁδηγίες ἡ προεγχειρητικὴ ἐκτίμηση συνίσταται στὴν ἐκτίμηση τοῦ χειρουργικοῦ κινδύνου, στὴν ἐκτίμηση τῆς λειτουργικῆς ἰκανότητας τοῦ ἀσθενοῦς, τὴν ἐκτίμηση τοῦ γενικοῦ κινδύνου, τὴν ἀξιολόγηση τῶν βιοδεικτῶν καί, τέλος, τὴν ἀξιολόγηση τῶν ἐργαστηριακῶν ἐξετάσεων, αἱματηρῶν καὶ ἀναίμακτων.

Χειρουργικὸς κίνδυνος

Στὴν ἀξιολόγηση τοῦ χειρουργικοῦ κινδύνου ἐπισέρχονται ποικίλοι παράγοντες, ὅπως ἡ ἐπέγουσα βάση τῆς ἐπέμβασης, ὁ τύπος τῆς ἐπέμβασης, ἡ διάρκειά της, οἱ ἀλλαγὲς τῆς θερμοκρασίας τοῦ πυρῆνα τοῦ σώματος, ἡ ἀπώλεια αἵματος καὶ ἡ ἀνακατανομὴ τῶν ὑγρῶν. Βάσει τοῦ χειρουργικοῦ κινδύνου οἱ ἐπεμβάσεις διακρίνονται σὲ χαμηλοῦ, μέσου καὶ ὑψηλοῦ κινδύνου (Πίνακας 1).⁶ Πρέπει νὰ τονιστεῖ, ὅτι σὲ ἀντίθεση μὲ τὴν εὐρέως ἐπικρατοῦσα ἄποψη οἱ λαπαροσκοπικὲς τεχνικὲς δὲν εἶναι ἀκίνδυνες, καθὼς τὸ πνευμοπεριτόναιο ποὺ προκαλεῖται αὐξάνει τὴν ἐνδοκοιλιακὴ πίεση, μειώνει τὴ φλεβικὴ ἐπαναφορὰ καὶ μπορεῖ



Σχήμα 1

να μειώσει την παροχή, οδηγώντας στην έκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁵

Λειτουργική ικανότητα

Κάθε ασθενής με καλή λειτουργική ικανότητα μπορεί να υποβληθεί σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση χωρίς καθυστέρηση, ενώ σε μέτρια λειτουργική ικανότητα πρέπει να εκτιμηθούν και οι προδιαθεσικοί παράγοντες του ασθενούς.⁵

Συνολικός κίνδυνος

Πέρα από την ταξινόμηση του χειρουργικού κινδύνου, στον γενικό κίνδυνο υπολογίζονται και οι προδιαθεσικοί παράγοντες καθώς και τα συνοδά νοσήματα του ασθενούς. Η βαθμονόμηση του συνολικού κινδύνου γίνεται με τη χρήση αλγορίθμων, που είναι εύκολοι, προσιτοί και αναπαραγώγιοι.

Άρκετοι δείκτες κινδύνου έχουν αναπτυχθεί κατά τα τελευταία 30 χρόνια, με βάση την πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων παρατήρη-

σης, τα όποια αντιπροσωπεύουν τη σχέση μεταξύ των κλινικών χαρακτηριστικών και της περιεγχειρητικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας. Οι δείκτες αναπτύχθηκαν από τους Goldman et al. (1977),⁷ Detsky et al. (1986)⁸ και Lee et al. (1999)⁹. Όλοι αυτοί οι δείκτες κινδύνου, ωστόσο, αναπτύχθηκαν χρόνια πριν και έκτοτε έχουν σημειωθεί πολλές αλλαγές τόσο στη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) όσο και στην αναισθησιολογική, λειτουργική και περιεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών, που θα υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Ένα νέο μοντέλο πρόβλεψης αναπτύχθηκε πρόσφατα για την αξιολόγηση του κινδύνου διεγχειρητικού / μετεγχειρητικού εμφράγματος του μυοκαρδίου ή της καρδιακής ανακοπής, χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων του American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP).¹⁰ Αυτό το μοντέλο, NSQIP MICA, βασίστηκε στο σύνολο δεδομένων του 2007 και σε ασθενείς από 180 νοσοκομεία και επικυρώθηκε με

Πίνακας 1: Έκτιμώμενος κίνδυνος* σύμφωνα με το είδος τής χειρουργικής ή μη επέμβασης (2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery)²

Χαμηλού κινδύνου: <1%	Μέσου κινδύνου: 1-5%	Υψηλού κινδύνου: >5%
Έπιφανειακές επεμβάσεις Μαστός - Οδοντιατρικές Θυρεοειδεκτομές Όφθαλμολογικές Έπανορθωτικές Ένδαρτηρεκτομές ή ένδαγγειακές επεμβάσεις καρωτίδας σε άσυμπτωματικούς ασθενείς Μικρές γυναικολογικές Μικρές ορθοπαιδικές Μικρές ούρολογικές (διουρηθρική προστατεκτομή)	Σπληνεκτομή, αποκατάσταση διαφραγματοκήλης, χολοκυστεκτομή Ένδαρτηρεκτομές ή ένδαγγειακές επεμβάσεις καρωτίδας σε συμπτωματικούς ασθενείς Άγγειοπλαστική περιφερικών αρτηριών Ένδαγγειακή αποκατάσταση άνευρύσματος αορτής Έπεμβάσεις κεφαλής και τραχήλου Μείζονες νευροχειρουργικές ή ορθοπαιδικές επεμβάσεις Μείζονες ούρολογικές ή γυναικολογικές Μεταμόσχευση νεφρού Μικρές ένδοθωρακικές	Μείζονες επεμβάσεις στην αορτή και τα άγγεϊα Άνοικτη επαναγγείωση άκρου ή ακρωτηριασμός ή έμβολεκτομή Γαστρική χειρουργική Ήπατεκτομή, επεμβάσεις στα χοληφόρα Οισοφαγεκτομή Διάτρηση έντέρου Έπινεφριδεκτομή Όλική κυστεκτομή Πνευμονεκτομή Μεταμόσχευση πνευμόνων ή ήπατος

*Η εκτίμηση του κινδύνου μιās χειρουργικής επέμβασης περιλαμβάνει μιὰ εύρεϊα προσέγγιση του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια και του κινδύνου έμφράγματος του μυοκαρδίου τις πρώτες 30 ήμερες μετά την επέμβαση, λαμβάνοντας υπόψιν μόνο την συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση, χωρίς τις συνυπάρχουσες παθολογικές νόσους του ασθενούς.

το σύνολο των δεδομένων του 2008. Το μοντέλο αυτό παρουσιάζεται ως ένας διαδραστικός υπολογισμός κινδύνου (<http://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/PatientInfo.jsp>), έτσι ώστε ο κίνδυνος να μπορεί να υπολογιστεί με άπλο και ακριβή τρόπο. Η εκτίμηση του κινδύνου έχει καλύτερες επιδόσεις από τον δείκτη κινδύνου Lee, με κάποια μείωση στην απόδοση σε άγγειοχειρουργικούς ασθενείς, αν και εξακολουθεί να ήταν ανώτερος. Ωστόσο, όρισμένες περιεγχειρητικές καρδιακές επιπλοκές, που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για τους κλινικούς ιατρούς, όπως το πνευμονικό οίδημα και ο πλήρης κολκποκοιλιακός αποκλεισμός, δεν υπολογίσθηκαν στο μοντέλο NSQIP, επειδή αυτές οι μεταβλητές δεν περιελήφθησαν στη βάση δεδομένων NSQIP.¹⁰

Βιοδείκτες

Άξιολογούνται προεγχειρητικά για τον αποκλεισμό ισχαιμίας ή επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας. Η ανάπτυξη νέων βιοδεικτών,

συμπεριλαμβανομένης τής τροπονίνης ύψηλης ευαισθησίας, μάλλον θα βοηθήσει στην αξιολόγηση τής μυοκαρδιακής βλάβης και είναι λογικό να εκτιμάται τόσο πριν όσο και 48-72 ώρες μετά από σημαντική χειρουργική επέμβαση. Θα πρέπει, βέβαια, να τονισθεί, ότι η αύξηση τής τροπονίνης μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλές άλλες καταστάσεις και γι' αυτό η διάγνωση τής έμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος δεν πρέπει ποτέ να γίνεται αποκλειστικά και μόνο βάσει των βιοδεικτών.⁵

Αναίμακτος εργαστηριακός έλεγχος

ΗΚΓγράφημα: Πρέπει να γίνεται σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μετρίου ή ύψηλου κινδύνου επεμβάσεις και έχουν προδιαθεσιτικούς παράγοντες για στεφανιαία νόσο.⁵

Υπερηχοκαρδιογράφημα: Δεν πρέπει να γίνεται σε άσυμπτωματικούς ασθενείς, αλλά σε αυτούς που χρειαζόμαστε πληροφορίες για τη λειτουργικότητα τής άριστερης κοιλίας. Δεν πρέ-

πει να γίνεται ποτέ σαν προεγχειρητικός έλεγχος ρουτίνας.

Δοκιμασία κόπωσης: Συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή άγνωστη λειτουργική ικανότητα, που έχουν παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και πρόκειται να υποβληθούν σε ύψηλου κινδύνου χειρουργείο.

Καρδιοαναπνευστική κόπωση: Έχει νόημα μόνο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε καμιά περίπτωση δεν μπορεί να υποκαταστήσει τη δοκιμασία κόπωσης

Έπεμβατικός έλεγχος

Στεφανιογραφία: Συνιστάται σε κάθε ασθενή που εκδήλωσε όξιο στεφανιαίο σύνδρομο προεγχειρητικά.

Στρατηγική μείωσης του κινδύνου

Φαρμακευτικές ουσίες

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που λαμβάνουν οι ασθενείς, που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, συνήθως δεν διακόπτονται, εκτός αν πρόκειται για αντιπηκτικά ή αιμοπεταλιακά φάρμακα.

Β-άναστολείς: Μέχρι το 2013 η έπιστημονική κοινότητα υποστήριζε, ότι οι β-άναστολείς πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς που θα υποβληθούν σε ύψηλου κινδύνου χειρουργική επέμβαση, καθώς και σ' αυτούς με γνωστή στεφανιαία νόσο ή ισχαιμία.⁴ Το 2013 παρουσιάστηκε μια μετα-ανάλυση, στην οποία η περιεγχειρητική χορήγηση β-άναστολέα συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική 27% (95% CI 1-60) αύξηση της θνησιμότητας (έννέα μελέτες, 10.529 ασθενείς). Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν την ESC να προτείνει τη συνέχιση των β-άναστολέων μόνο στους ασθενείς που ήδη ελάμβαναν την άγωγή αυτή και να μην προτρέπει στην περιεγχειρητική έναρξή τους.⁵

Συνολικά όκτω μετα-αναλύσεις έχουν πραγματοποιηθεί, και δημοσιεύθηκαν για τους β-αποκλειστές, συνολικού πλήθους, αντίστοιχα, 10.529, 12.928, 586, 866, 632, 2.437, 2.057, και 12.306 ασθενών.¹¹⁻¹⁶ Τέσσερις μετα-αναλύσεις έδειξαν σημαντική μείωση στην περιεγχειρητική ισχαιμία του μυοκαρδίου και του έμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που λαμβάνουν β-άναστολείς,^{13,14,16,18} ιδιαίτερα στους ασθενείς ύψηλου κινδύνου. Δύο

μετα-αναλύσεις δεν έδειξαν σημαντική μείωση στο περιεγχειρητικό έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στην καρδιακή θνησιμότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν β-άναστολέα.¹¹⁻¹⁴ Αυτές οι μετα-αναλύσεις (εκτός από τις δύο πιο πρόσφατες)^{9,10} έχουν επικριθεί λόγω της έτερογένειας των συμπεριλαμβανόμενων μελετών και του είδους της χειρουργικής επέμβασης, της ύπαρξης των μελετών της οικογένειας DECREASE, την ασάφεια σχετικά με τα προφίλ του καρδιακού κινδύνου των ασθενών και τη μεταβλητότητα στο χρόνο χορήγησης και της δόσης του β-άναστολέα.¹⁹ Η πρόσφατη μελέτη POISE²⁰ είχε το μεγαλύτερο βάρος από όλες αυτές τις αναλύσεις. Στην POISE, όλα τα αίτια θνησιμότητας αξιήθηκαν κατά 33%, σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές, ο περιεγχειρητικός θάνατος, σε ασθενείς που λαμβάνουν metoprolol succinate, συνδέθηκε με περιεγχειρητική υπόταση, βραδυκαρδία, και έγκεφαλικό έπεισόδιο. Το ιστορικό άγγειακής νόσου συσχετίστηκε με αύξημένο κίνδυνο έγκεφαλικού έπεισοδίου. Η υπόταση συσχετίστηκε με ύψηλη δόση μετοπρολόλης χωρίς τιτλοποίηση της δόσης. Στη μετα-ανάλυση, που η περιεγχειρητική χορήγηση β-άναστολέα συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική 27% αύξηση της θνησιμότητας, αποκλείστηκαν οι μελέτες DECREASE.⁹

Στατίνες: Πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς που θα υποβληθούν σε ύψηλου κινδύνου χειρουργική επέμβαση.⁵

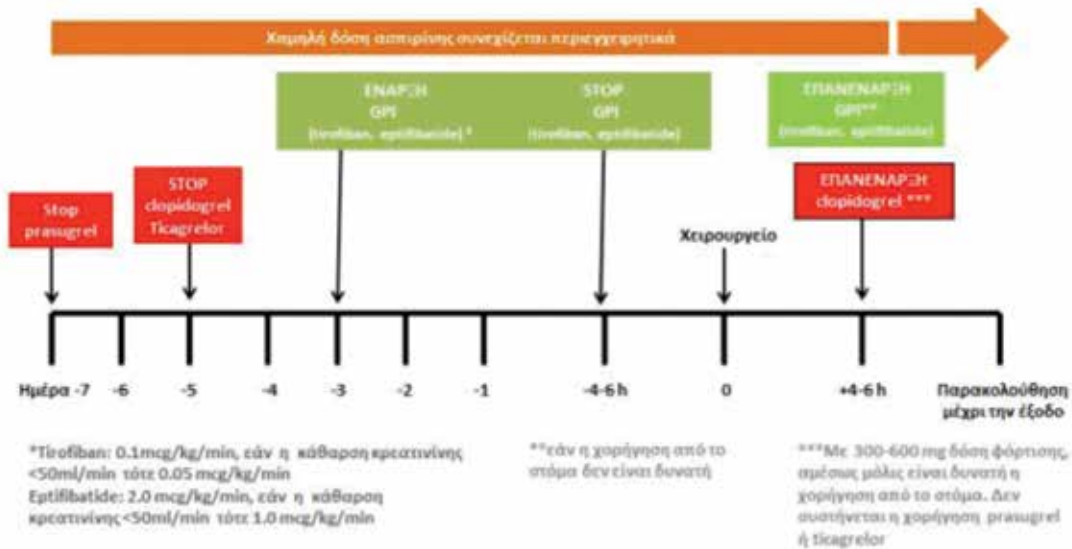
Νιτροώδη: Είναι δυνατό να προκαλέσουν σοβαρή αίμοδυναμική επιβάρυνση, καθώς μειώνουν το προφόρτιο και έτσι προκαλούν ταχυκαρδία και υπόταση.⁵

Α ΜΕΑ: Πρέπει να χορηγούνται στους ασθενείς με δυσλειτουργία της άριστερης κοιλίας, αλλά, αν χορηγείται για άρτηριακή υπέρταση, είναι καλό να μην λαμβάνεται ή πρὸ του χειρουργείου δόση, καθώς μπορεί σε συνδυασμό με τα φάρμακα της αναισθησίας να προκαλέσει έξεση-μασμένη υπόταση.⁵

Άναστολείς άσβεστίου: Δεν διακόπτεται η χορήγησή τους, ιδιαίτερα αν υπάρχει υποψία στηθάγχης Prinzmetal.⁵

Διουρητικά: Χρειάζεται προσοχή στις ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Είναι απαραίτητα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.⁵

Πρωτόκολλο θεραπείας γεφύρωσης αντιαμοπεταλιακών με GPI (Carodanno D et al)³



Πίνακας 2

Άγωνιστές των A2 υποδοχέων (κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά): Χρειάζεται προσοχή κατά τη διακοπή τους, καθώς μπορεί να προκληθεί σοβαρή αρτηριακή υπέρταση, που μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στο θάνατο.⁵

Αντιαμοπεταλιακά: Συνήθως απαιτείται διακοπή της χορήγησής τους λόγω αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου. Υπάρχουν διαφορές στις απαιτούμενες ημέρες διακοπής κάθε ουσίας για την ασφαλή διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης.

Άσπιρίνη: Πρέπει να γίνεται προσπάθεια διατήρησης της αγωγής με άσπιρίνη. Απαιτείται διακοπή 7-10 ημέρες για πλήρη αποκατάσταση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων.²¹

Τικλοπιδίνη: Απαιτεί διακοπή 10-14 ημέρες.⁵

Κλοπιδογρέλη: Απαιτεί διακοπή 3-5 ημέρες.²²

Πρασουγρέλη: Απαιτεί διακοπή 7-10 ημέρες.⁵

Τικαγλερόρη: Απαιτεί διακοπή 72 ώρες.²³

Τριφλουσάλη: Απαιτεί διακοπή 7 ημέρες.²⁴

Διπυριδαμόλη: Απαιτεί διακοπή 7 ημέρες.²⁴

Περιογχειρητική αντιμετώπιση ασθενών που λαμβάνουν αντιαμοπεταλιακά φάρμακα

Συνιστάται η χορήγηση διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την εμφύτευση BMS σε σταθερή ΣΝ,²⁵ για 6 μήνες μετά την εμφύτευση νέας γενιάς DES²⁵ και μέχρι 1 έτος σε ασθενείς μετά από ACS, ανεξαρτήτως της στρατηγικής επαναγγείωσης. Είναι σημαντικό ότι διακοπή τουλάχιστον 1 (για BMS) έως 3 (νέας γενιάς DES) μήνες θα μπορούσε να είναι αποδεκτή, ανεξάρτητα από την σοβαρότητα της ΣΝ, σε περιπτώσεις όπου η χειρουργική επέμβαση δεν μπορεί να καθυστερήσει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ωστόσο τέτοιες χειρουργικές επεμβάσεις θα πρέπει να διενεργούνται σε νοσοκομεία, όπου το αιμοδυναμικό εργαστήριο είναι διαθέσιμο 24 ώρες το 24ωρο / 30 ημέρες το μήνα, έτσι ώστε να είναι έφικτη η άμεση αντιμετώπιση περιεγχειρητικών αθηροθρομβωτικών επεισοδίων.⁵ Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να διακοπεί το δεύτερο αντιαμοπεταλιακό και να χορηγηθούν ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa. Πίνακας 2.⁶

Πίνακας 3: Αναλυτικό πρωτόκολλο διαχείρισης αντιπηκτικής αγωγής. (AC. Spyropoulos et al)⁷

Ήμερα	Παρέμβαση
Προεγχειρητική Παρέμβαση	
-7 έως -10	Άξιολόγηση της ανάγκης και προεγχειρητική θεραπεία γεφύρωσης και του αιμορραγικού κινδύνου της επέμβασης ως ύψηλου ή χαμηλού, έλεγχος εργαστηριακών εξετάσεων αναφοράς (Hgb, αριθμός αιμοπεταλίων, κρεατινίνη, INR)
-7	Διακοπή άσπιρίνης (ή οποιουδήποτε άλλου αντιαιμοπεταλιακού)
-5 ή -6	Διακοπή της βαρφαρίνης
-3	Έναρξη LMWH σε θεραπευτική ή ενδιάμεση δόση*
-1	Τελευταία χορήγηση LMWH προεγχειρητικά και όχι ωρύτερα από 24 ώρες από την έναρξη της επέμβασης στη μισή της συνολικής ημερησίας δόσης, έλεγχος INR πριν την επέμβαση, προχωρήστε με την επέμβαση αν INR <1,5, αν INR >1,5 σκεφτείτε τη διόρθωση με από του στόματος χορήγηση χαμηλής δόσης βιταμίνης K (1-2,5mg)
Ήμερα έγχειρητικής παρέμβασης	
0 ή +1	Έπανάναρξη βαρφαρίνης στη δόση συντήρησης το ίδιο απόγευμα ή το πρωί μετά την επέμβαση
Μετεγχειρητική Παρέμβαση	
+1	Χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος: έναρξη LMWH στην προκαθορισμένη δόση, επανάναρξη βαρφαρίνης Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος: όχι χορήγηση θεραπευτικής LMWH, εάν δεν υπάρχει αιμορραγία χορήγηση προφυλακτικής LMWH και επανάναρξη βαρφαρίνης
+2 ή +3	Χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος: συνέχιση χορήγησης LMWH Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος: επανάναρξη LMWH στην προκαθορισμένη δόση
+4	Χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος: έλεγχος INR (διακοπή LMWH αν INR >1,9) Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος: έλεγχος INR (διακοπή LMWH αν INR >1,9)
+7 έως +10	Χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος: έλεγχος INR Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος: έλεγχος INR

*LMWH σκευάσματα: ένοξαπαρίνη 1,5mg/kg ημερησίως ή 1mg/kg δύο φορές την ημέρα υποδόρια, δαλτεπαρίνη 200IU/kg ημερησίως ή 100IU/kg δύο φορές την ημέρα υποδόρια και τινζαπαρίνη 175IU/kg μία φορά την ημέρα υποδόρια.

Ένδιάμεσες δόσεις LMWH (ναδροπαρίνη 2850-5700 IU δύο φορές την ημέρα υποδόρια, ένοξαπαρίνη 40mg δύο φορές την ημέρα υποδόρια) έχουν μελετηθεί λιγότερο.

**Δόσεις φόρτισης (2 φορές την ημέρα τη δόση συντήρησης) έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί.

Hgd: αίμοσφαιρίνη.

Άνεξάρτητα από το χρονικό διάστημα μεταξύ εμφύτευσης DES και της χειρουργικής επέμβασης, θα πρέπει να συνεχιστεί μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (κατά προτίμηση με άσπιρίνη). Σε ασθενείς που χρειάζονται χειρουργική επέμβαση μέσα σε λίγες ημέρες, οι τρέχουσες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν διακοπή της κλοπιδογρέλης και τικαγρελόρης για πέντε ημέρες και της πρασουγρέλης για έπτα ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση, εκτός αν υπάρχει ύψηλος κίνδυνος θρόμβωσης. Η χρήση ήπαρίνης χαμηλού

μοριακού βάρους (LMWH) για τη γεφύρωση σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγεται. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα πρέπει να αρχίσει το συντομότερο δυνατό μετά την επέμβαση και, αν είναι δυνατόν, εντός 48 ωρών.⁵

Αντιπηκτική αγωγή

Βαρφαρίνη

Απαιτείται διακοπή της, καθώς οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικής αιμορραγίας, εάν το INR είναι μεγάλυ-

Πίνακας 4: Ταξινόμηση χειρουργικών επεμβάσεων σύμφωνα με τον κίνδυνο περιεγχειρητικής αίμορραγίας

Έπεμβάσεις που ΔΕΝ απαιτούν τη διακοπή αντιπηκτικής αγωγής
Όδοντιατρική Έξαγωγή ενός έως τριών δοντιών Περιοδοντική επέμβαση Τομή αποστήματος Τοποθέτηση έμφυτευμάτων Οφθαλμολογία Έγχείρηση για καταρράκτη ή γλαύκωμα Ένδοσκόπηση χωρίς χειρουργική επέμβαση Έπιφανειακές επεμβάσεις (π.χ. τομή αποστήματος, μικρές δερματολογικές εκτομές)
Έπεμβάσεις με ΜΙΚΡΟ κίνδυνο αίμορραγίας
Ένδοσκόπηση με βιοψία Βιοψία προστάτη ή ούροδόχου κύστης Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, διακαθετηριακή κατάλυση (στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες) για ύπερκοιλιακή ταχυκαρδία Μη στεφανιαία αγγειογραφία (για στεφανιογραφία και PCI βλέπε κεφάλαιο 2.6) Βηματοδότης ή έμφύτευση απινιδωτή (έκτος εάν υπάρχει δύσκολη ανατομία, π.χ. συγγενής καρδιοπάθεια)
Παρεμβάσεις με ΜΕΙΖΟΝΑ κίνδυνο αίμορραγίας
Διακαθετηριακή κατάλυση στις άριστερες καρδιακές κοιλότητες Ραχιαία ή έπισκληρίδιος αναισθησία, όσφυϊκή διαγνωστική παρακέντηση Χειρουργική επέμβαση στον θώρακα Χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα Μείζων όρθοπαιδική χειρουργική επέμβαση Βιοψία ήπατος Διουρηθρική προστατεκτομή Βιοψία νεφρού Έξωσωματική λιθοτριψία με κρουστικό κύμα (ESWL)

Προσαρμοσμένος από τις επικαιροποιημένες (2015) Πρακτικές Όδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Έταιρείας.⁶
 ESWL = extracorporeal short wave lithotripsy.

τερο του 1,5. Συστήνεται η διακοπή της βαρφαρίνης 3-5 ημέρες πριν το χειρουργείο με καθημερινές μετρήσεις, έως ότου το INR κατέλθει σε επίπεδα μικρότερα του 1,5.⁴ Ασθενείς με ύψηλο θρομβοεμβολικό κίνδυνο χρειάζονται κάλυψη με ήπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (Πίνακας 3).⁶

Παρά το γεγονός ότι η διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών είναι απαραίτητη στην προεγχειρητική περίοδο, η επιλογή των ασθενών,

οι όποιοι χρήζουν παρεντερικής θεραπείας «γεφύρωσης» (bridging) με μικρού μοριακού βάρους ήπαρίνη, δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Γίνεται όλο και πιο ξεκάθαρο, ότι η χρήση της θεραπείας γεφύρωσης θα πρέπει να προέρχεται από μία κλινική εκτίμηση άφενος του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων και αφετέρου του κινδύνου αίμορραγίας. Στα πλαίσια αυτά, το American College of Chest Physicians (ACCP) ταξινομεί τους

Πίνακας 5. HAS-BLED score για εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, που λαμβάνουν χρόνια από το στόματος αντιπηκτική αγωγή.

Αρχικό γράμμα	Κλινικό χαρακτηριστικό	Βαθμοί
H	Υπέρταση (Hypertension)	1
A	Παθολογική (Abnormal) νεφρική ή/και ήπατική λειτουργία	1 ή 2
S	Άγγειακό έγκεφαλικό επεισόδιο (Stroke) στο ιστορικό	1
B	Αίμορραγία (Bleeding) στο ιστορικό	1
L	Άσταθες (Labile) INR	1
E	Ήλικιωμένοι (Elderly) άνω των 65 ετών	1
D	Φάρμακα (Drugs) ή/και αλκοόλ	1 ή 2
		Μέγιστο: 9 βαθμοί

Όπως συμπεριλήφθηκε στις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Έταιρείας για τη διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής.³²

Υπέρταση ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση >160 mmHg. Παθολογική νεφρική λειτουργία ορίζεται, αν υφίσταται θεραπεία αιμοκάθαρσης ή νεφρική μεταμόσχευση ή κρεατινίνη ορού ≥ 200 mmol/L. Παθολογική ήπατική λειτουργία ορίζεται ως χρόνια ήπατοπάθεια (π.χ. κίρρωση) ή βιοχημικές ένδειξεις σοβαρής ήπατικής δυσλειτουργίας (π.χ. χολερυθρίνη >2 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, σε συνδυασμό με επίπεδα είτε ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης είτε αλανινικής αμινοτρανσφεράσης είτε αλκαλικής φωσφατάσης >3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο κλπ). Αίμορραγία αναφέρεται σε ιστορικό αίμορραγίας ή κληρονομική/επίκτητη προδιάθεση προς αίμορραγία. Άσταθες INR αναφέρεται σε άσταθη/ύψηλα επίπεδα INR ή ανεπαρκή χρόνο στο θεραπευτικό εύρος (time in therapeutic range, π.χ. <60%). Φάρμακα ή αλκοόλ αναφέρονται στην ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων όπως τα αντιαιμοπεταλιακά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κατάχρηση αλκοολούχων ποτών κλπ.

ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες, κολπική μαρμαρυγή και θρομβοεμβολική νόσο σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τον κίνδυνο αρτηριακού ή φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου.²⁶ Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι έχουν ΥΨΗΛΟ κίνδυνο 4-10% και έπομένως χρήζουν θεραπειάς γεφύρωσης οι ασθενείς με:

- Κολπική μαρμαρυγή και CHADS² score 5 ή 6
- Μηχανική προσθετική βαλβίδα ή πρόσφατα (έντος των τελευταίων 3 μηνών) εισαχθείσα βιολογική βαλβίδα
- Πρόσφατη επιδιόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας (έντος 3 μηνών)
- Πρόσφατο αρτηριακό (TIA, AEE) ή φλεβικό θρομβοεμβολικό (φλεβική θρόμβωση, πνευμονική έμβολη) επεισόδιο (έντος 3 μηνών)
- Βαριές θρομβοφιλίες (έδώ μπορούν να συμπεριληφθούν το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, κληρονομική έλλειψη πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης, όπως και συνδυασμοί κληρονομικών έτεροζυγωτικών θρομβοφιλιών)

Παράλληλα, η εκτίμηση του κινδύνου περιεγχειρητικής αιμορραγίας βασίζεται αφενός 1) στην ταξινόμηση της εκάστοτε χειρουργικής επέμβασης

ως προς τον κίνδυνο αιμορραγίας που αυτή ενέχει και 2) στον «ιδιοσυστατικό» ή «ιδιοσυγκρατικό» κίνδυνο αιμορραγίας του ίδιου του ασθενή (ανεξαρτήτως χειρουργείου), που βασίζεται στην ηλικία, τη συννοσηρότητα και εν γένει το ιστορικό του.

Ο Πίνακας 4 δίνει ορισμένα παραδείγματα επεμβάσεων, χωρίζοντάς τις σε κατηγορίες μείζονος και ελάσσονος αιμορραγικού κινδύνου. Στον Πίνακα 5 συνοψίσθηκε ήδη η βαθμονομημένη κλίμακα HAS-BLED ως παράδειγμα εκτίμησης του ιδιοσυγκρατικού αιμορραγικού κινδύνου υπό αντιπηκτική αγωγή, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Άμεσοι ανταγωνιστές της θρομβίνης ή του παράγοντα Xa²⁶

Οι χειρουργικές επεμβάσεις ή τεχνικές, που παρουσιάζουν κίνδυνο αιμορραγίας, απαιτούν την διακοπή των νεότερων από το στόματος αντιπηκτικών. Ο χρόνος διακοπής του αντιπηκτικού μπορεί να καθοριστεί με σαφήνεια, λόγω του σαφούς χρόνου κάθαρσης της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς (νε-

Πίνακας 6. Καθορισμός τελευταίας λήψης νέων από το στόματος αντιπηκτικών πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με βάση τον κίνδυνο περιεγχειρητικής αιμορραγίας (βλ. και Πίνακα 4).

	Δαβιγατράνη		Άπιξαμπάνη-έντοξαμπάνη-ριβαροξαμπάνη	
	Χαμηλός κίνδυνος	Υψηλός κίνδυνος	Χαμηλός κίνδυνος	Υψηλός κίνδυνος
CrCl ≥ 80 mL/min	≥24 ώρες	≥48 ώρες	≥24 ώρες	≥48 ώρες
CrCl 50-80 mL/min*	≥36 ώρες	≥72 ώρες	≥24 ώρες	≥48 ώρες
CrCl 30-50 mL/min*	≥48 ώρες	≥96 ώρες	≥24 ώρες	≥48 ώρες
CrCl 15-30 mL/min*	Δεν ένδεικνυται	Δεν ένδεικνυται	≥36 ώρες	≥48 ώρες
CrCl <15 mL/min		Καμιά επίσημη ένδειξη για χρήση		

Προσαρμοσμένος από τις επικαιροποιημένες (2015) Πρακτικές Όδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Έταιρείας.⁶

φρική λειτουργία, ηλικία, ιστορικό αιμορραγίας και τη συνοδό φαρμακευτική αγωγή), καθώς και τον χειρουργικό κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, ή διακοπή των νέων αντιπηκτικών, με βάση την νεφρική λειτουργία και τον χειρουργικό κίνδυνο αιμορραγίας, μπορεί να καθοριστεί, όπως φαίνεται, στον Πίνακα 6.

Είναι εμφανές, ότι ο σωστός καθορισμός της προεγχειρητικής διακοπής της αγωγής με νέα από το στόματος αντιπηκτικά παρακάμπτει την ανάγκη για θεραπεία γεφύρωσης με μικρού μοριακού βάρους ή μη κλασματοποιημένη ήπαρίνη. Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειώσουμε, ότι η χρήση έπισκληρίδιας αναισθησίας θεωρείται πράξη με ΥΨΗΛΟ κίνδυνο αιμορραγίας και επομένως η διάρκεια διακοπής του NOAC πρέπει να επιμηκύνεται ανάλογα.

Τονίζεται και πάλι, ότι αντενδείκνυται ή «προληπτική» χορήγηση παραγόντων αναστροφής των νέων από το στόματος αντιπηκτικών, ειδικότερα δε της ήδη έγκυρης ιδιαιδιότητας υδατουσιζουμάμπης, πριν από προγραμματισμένο χειρουργείο, καθότι η επέμβαση μπορεί να καθυστερήσει αρκετά ώστε να επιτραπεί ή κάθαρση των φαρμάκων αυτών, που χαρακτηρίζονται από βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής.

Έπανάραξη αντιπηκτικής αγωγής μετά από χειρουργικές επεμβάσεις²⁶

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Η έναραξη των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ γίνεται 24-48 ώρες

μετά τη χειρουργική επέμβαση και με την προϋπόθεση ότι έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση. Στις περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων με μείζονα κίνδυνο αιμορραγίας, και σε συνδυασμό με μεγάλα διαστήματα ακινητοποίησης του ασθενούς, προτείνεται τόσο η χρήση μηχανικών μέσων αποφυγής της έν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης όσο και η μικρού μοριακού βάρους ήπαρίνη, ή οποία μπορεί να χορηγηθεί, δεδομένης επαρκούς αιμόστασης, από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και έως ότου το INR φτάσει σε θεραπευτικές τιμές.²⁷

Νέα από το στόματος αντιπηκτικά. Για τις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις, ή επανάραξη των νέων από το στόματος αντιπηκτικών μπορεί να γίνει εντός 24 (σε περίπτωση μικρού αιμορραγικού κινδύνου) με 48 (σε μεγάλο κίνδυνο) ωρών μετά την επέμβαση, ενώ πρέπει να τονισθεί και πάλι, ότι η μέγιστη αντιπηκτική τους δράση εμφανίζεται (σε αντίθεση με τα κουμαρινικά) ήδη εντός 2 ωρών από την χορήγησή τους.

Δεδομένων των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των άμεσων από το στόματος ανταγωνιστών της θρομβίνης ή του παράγοντα Χ, «γεφύρωση» με μικρού μοριακού βάρους ήπαρίνη, κατά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, δεν έχει γενικά ούτε νόημα ούτε ένδειξη. Είναι, όμως, μία έναλλακτική λύση σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όταν για παράδειγμα δεν είναι δυνατή ή δεν επιτρέπεται η από το στόματος σίτιση στην άρχικη μετεγχειρητική περίοδο ή αν εμφανισθεί προσωρινά κάποια άλλη αντένδειξη (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια) στα

φάρμακα αυτά. Επίσης, για τη ριβαροξαμπάνη πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι, αν ο ασθενής μετεγχειρητικά δεν λαμβάνει από το στόμα τροφή, είναι δυνατόν να μειωθεί ή βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου. Η μετάβαση από την μικροϋ μοριακού βάρους ήπαρینه στα νέα αντιπηκτικά μπορεί να γίνει ανά πάσα στιγμή εύκολα και άμεσα, με τη χορήγηση του νέου αντιπηκτικού τη χρονική στιγμή (± 2 ώρες) στην οποία θα έπρεπε να χορηγηθεί ή επόμενη υποδόρια δόση της ήπαρίνης.^{27,28}

Έπαναιμάτωση

Προφυλακτική έπαναγγείωση δεν πρέπει να γίνεται ποτέ, αν όμως είναι απαραίτητη, θα πρέπει να επιλέγεται άπλη άγγειοπλαστική με μπαλόνη ή η τοποθέτηση γυμνού στέντ, για μὴν ἀργήσει ή προγραμματισμένη επέμβαση. Το απαιτούμενο διάστημα, που μπορεί να γίνει ή επέμβαση μετά την άπλη άγγειοπλαστική με μπαλόνη, είναι 14 ημέρες, μετά την τοποθέτηση γυμνού στέντ είναι 3 μήνες, ενώ μετά την τοποθέτηση DES, 3-12 μήνες.⁵

Ο καρδιολόγος πρέπει να αξιολογήσει, πέραν της στεφανιαίας νόσου και της καρδιακής ανεπάρκειας, και άλλες καρδιαγγειακές καταστάσεις.

Σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση επιτρέπουμε τη χορήγηση των αντιυπερτασικών φαρμάκων, αποφεύγοντας τα διουρητικά, και συστήνουμε να μὴν λαμβάνουν AMEA ή σαρτάνες τὸ πρὼτὸ τῆς χειρουργικῆς επέμβασης.⁵

Σε ασθενείς με βαλβιδοπάθειες προσέχουμε κυρίως τη στένωση τῆς μιτροειδοῦς καὶ τῆς ἀορτῆς καὶ ὄχι τὶς ἀνεπάρκειές τους. Σε ασθενείς με μὴ σημαντικὴ στένωση μιτροειδοῦς (στόμιο $>1,5$ cm²) καὶ πνευμονικὴ υπέρταση >50 mmHg πρέπει να ἀποφεύγουμε τὴν ταχυκαρδία καὶ τὴν κολπικὴ μαρμαρυγή, ἐνῶ οἱ ασθενείς με σοβαρὴ στένωση μιτροειδοῦς καὶ πνευμονικὴ υπέρταση, ἀκόμα καὶ ἂν εἶναι ἀσυμπτωματικοί, πρέπει να ὑποβάλλονται σὲ διαδερμικὴ βαλβιδοπλαστικὴ ἢ ἐπισκευὴ τῆς βαλβίδας, ἰδιαίτερα ἂν πρόκειται να ὑποβληθοῦν σὲ ὑψηλοῦ κινδύνου χειρουργικὴ επέμβαση. Σε ασθενείς με συμπτωματικὴ στένωση ἀορτῆς ἢ ἀντικατάσταση τῆς βαλβίδας πρέπει να γίνεται πρὶν τὸ προγραμματισμένο χειρουργεῖο καί, ἂν ὑπάρχουν σοβαρὰ συνυπάρχοντα νοσήματα, να γίνεται διαδερμικὴ ἀντικατάσταση τῆς βαλβίδας

(TAVI) ἢ ἔστω βαλβιδοπλαστικὴ αὐτῆς.⁵ Σε ασθενείς με σοβαρὴ στένωση ἀορτῆς, πὺ εἶναι ὑψηλοῦ κινδύνου ἢ ἔχουν ἀντένδειξη γιὰ ἀντικατάσταση τῆς ἀορτικῆς βαλβίδας, ἢ βαλβιδοπλαστικὴ με μπαλόνη ἢ, κατὰ προτίμηση, ἢ διακαθετηριακὴ ἐμφύτευση ἀορτικῆς βαλβίδας (TAVI) ἀποτελεῖ μιὰ λογικὴ θεραπευτικὴ ἐπιλογὴ πρὶν τὴ μὴ καρδιακὴ επέμβαση.²⁹ Στὴν ἐπιλογὴ μεταξὺ βαλβιδοπλαστικῆς καὶ TAVI πρέπει λαμβάνεται ὑπόψιν ἢ ἐπίπτωση τῆς μὴ καρδιακῆς νόσου γιὰ τὸ προσδόκιμο ζωῆς καὶ ὁ βαθμὸς τοῦ ἐπείγοντος τῆς μὴ καρδιοχειρουργικῆς επέμβασης.

Σε ασθενείς με ἀρρυθμίες, μᾶς ἀπασχολοῦν κυρίως αὐτὲς πὺ προκαλοῦν αἰμοδυναμικὴ ἐπιβάρυνση, ἐνῶ σὲ ασθενείς με μόνιμο βηματοδότη πρέπει να τίθεται ἢ διπολικὴ διαθερμία, ἔτσι να μὴν ἐπηρεάζεται ἢ μπαταρία του.⁵

Μεγάλη σημασία δίνουμε ἐπίσης στὴ νεφρική ἀνεπάρκεια καθὼς καὶ στὴν πνευμονικὴ νόσο, ὥστε ὁ ασθενὴς να φτάσει στὸ χειρουργεῖο με ὅσο τὸ δυνατόν λιγότερα προβλήματα.⁵

Βιβλιογραφία

1. Don Poldermans, Ph.D., Eric Boersma et al for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. The Effect of Bisoprolol on Perioperative Mortality and Myocardial Infarction in High-Risk Patients Undergoing Vascular Surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1789-1794.
2. POISE Study Group. Effects. of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial *Lancet* 2008;371:1839-1847.
3. American College of Cardiology/American Heart Association perioperative assessment guidelines for noncardiac surgery reduces cardiologic resource utilization preserving a favourable clinical outcome *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007 Nov;8(11):882-8.
4. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *European Heart Journal* (2009) 30, 2769-2812.
5. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehu282.
6. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ http://anaesthesiology.gr/media/File/pdf/GL20160210_PERIEGXEIRITIKI_DIAXEIRISI_ASTHENON_POY_LAMBANOYN_ANTITHROMBOTIKOYS.pdf

7. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297:845-850.
8. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, Scott JG, Hilliard JR. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med* 1986;146:2131-2134.
9. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk A, Cook EF et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-1049.
10. <http://www.surgicalriskcalculator.com/miorcardiacarrest>
11. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomized controlled trials of beta-blockade to prevent peri-operative death in noncardiac surgery. *Heart* 2014;100:456-464.
12. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Gentile G, Reboldi G. b-Blockers reduce mortality in patients undergoing high-risk non-cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:247-259.
13. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC et al. How strong is the evidence for the use of peri-operative beta blockers in non-cardiac surgery. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2005;331:313-321.
14. McGory ML, Maggard MA, KoCY. A meta-analysis of peri-operative beta blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery* 2005;138:171-179.
15. Stevens RD, Burri H, Tramer MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth analg* 2003; 97:623-633.
16. Wiesbauer F, Schlager O, Domanovits H, Wildner B, Maurer G, Muellner M et al. Peri-operative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Anesth analg* 2007;104:27-41.
17. Auerbach AD, Goldman L. b-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA* 2002;287:1435-1444.
18. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH. Peri-operative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008;372:1962-1976.
19. Leibowitz AB. Can meta-analysis of the current literature help determine if peri-operative beta-blockers improve outcome of high-risk patients undergoing noncardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:217-218.
20. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-1847.
21. Cattaneo et al. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1980-87
22. Dan M, Roden and C. Michael Stein. Clopidogrel and the Concept of High- Risk Pharmacokinetics.
23. Shawn Anderson. Efficacy and safety of ticagrelor: A reversible P2Y12 receptor antagonist. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44: 524-537.
24. Ralph Sacco, Hans-hristoph Diener. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1238-1251.
25. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-2555.
26. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer A, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.
27. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1413-1425.
28. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-651.
29. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451-2496.