



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

" ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΒΑΣΕΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ"

υπό

ΕΛΕΝΗΣ Χ. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗ

Ειδικευμένου Αιματολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Κώτση Παρασκευή, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Μεταγίσεων, *Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ε. Αρναούτογλου
2. Γ. Καϊάφα
3. Μ. Νταλούκα

Αναπληρωματικό μέλος:

Μ. Μπαρέκα

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Residual DOAC activity after preoperative interruption (based on guidelines) and its correlation with patient's characteristics and blood product transfusion

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον σύζυγό μου και ιατρό Καρδιολόγο Δημήτριο Βέργο, Επιμελητή Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας καθώς και όλους τους ιατρούς και τεχνολόγους του Νοσοκομείου Καρδίτσας που βοήθησαν στη συλλογή των δειγμάτων και στην παροχή πληροφοριών σχετικών με το πρωτόκολλο της έρευνάς μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω το προσωπικό του Αιματολογικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και ειδικότερα την τεχνολόγο Κωνσταντίνα Σταμουλάκη για τον χρόνο και την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχε στην επεξεργασία των δειγμάτων και την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων.

Η παρούσα διπλωματική δεν θα ήταν εφικτή χωρίς την ευγενική στήριξη του Ινστιτούτου Αγγειακών Παθήσεων (Ι.Α.Π), το οποίο με την υποτροφία που μου χορήγησε με βοήθησε να ολοκληρώσω το μεταπτυχιακό αυτό.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη τέλος θα ήθελα να εκφράσω στην Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Μεταγγίσεων και Διευθύντρια του τμήματος Αιμοδοσίας-Αιματολογικού, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για την αμέριστη συμπαράστασή της από τον σχεδιασμό μέχρι την ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, για τις ευκαιρίες που μου έδωσε απλόχερα αλλά και για το ειλικρινές ενδιαφέρον της και την ενθάρρυνση σε κάθε στάδιο αυτής της έρευνας.

Περίληψη

Τα άμεσα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (DOAC) έχουν λάβει άδεια παγκοσμίως εδώ και αρκετά χρόνια για διάφορες ενδείξεις. Κάθε χρόνο, το 10-15% των ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά υποβάλλονται σε κάποια επεμβατική διαδικασία και ομάδες ειδικών έχουν εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές για την περιεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών.

Σύμφωνα με τη μελέτη PAUSE, η προτεινόμενη τυχαιοποιημένη στρατηγική διακοπής των DOAC σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ) χωρίς θεραπεία γεφύρωσης συσχετίστηκε με χαμηλά ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και αρτηριακής θρομβοεμβολής ώστε η εφαρμογή της να πραγματοποιείται με ασφάλεια ολοένα και περισσότερο.

Με αφορμή λοιπόν τη δημοσιευμένη αυτή μελέτη, η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε με σκοπό την μέτρηση της υπολειπόμενης δραστηριότητας των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών κατά τη διακοπή τους προεγχειρητικά ώστε να αξιολογήσουμε τη διαχείριση των DOAC στην καθημερινή κλινική πράξη σε ένα περιφερειακό νοσοκομείο.

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν 32 ασθενείς. Πρόκειται για ασθενείς που έπασχαν από κολπική μαρμαρυγή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και ελάμβαναν από του στόματος αντιπηκτικό, rivaroxaban ή apixaban στην ενδεδειγμένη δόση. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία στο Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας κατά το διάστημα από τον Μάιο 2022 ως και τον Απρίλιο 2023.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι σε ποσοστό > 90% των ασθενών την ημέρα του χειρουργείου εμφάνιζαν υπολειπόμενη αντι-Χα δραστηριότητα κάτω του 0,5 U/ml. Η μελέτη μας επιβεβαιώνει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του προτεινόμενου βάσει κατευθυντήριων οδηγιών πρωτοκόλλου σχετικά με την περιεπεμβατική διακοπή των DOAC στην καθημερινή κλινική πράξη σε ένα περιφερειακό νοσοκομείο.

Λέξεις- Κλειδιά: από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, περιεγχειρητική διαχείριση, αντι-Χα δραστηριότητα, μετάγγιση αίματος και παραγώγων

Abstract

Direct oral anticoagulants (DOACs) have been licensed worldwide for several years for various indications. Each year, 10-15% of patients receiving oral anticoagulants will undergo an interventional procedure, and expert groups have issued several guidelines for perioperative management in such situations.

According to the PAUSE study, the proposed randomized strategy of stopping DOACs without bridging therapy in patients with atrial fibrillation was associated with low rates of major bleeding and arterial thromboembolism so that its implementation is increasingly safe.

The present study was carried out in order to investigate the efficacy and safety of the standardized perioperative DOAC management strategy by measuring the residual activity of oral anticoagulants when stopping them preoperatively in daily practice in a regional hospital.

Thirty two patients were included in the present study. They were patients who suffered from atrial fibrillation or deep vein thrombosis and were receiving an oral anticoagulant, rivaroxaban or apixaban at the indicated dose. These patients underwent an elective surgery or invasive procedure at the Karditsa General Hospital between May 2022 and April 2023.

The results showed that in a percentage of > 90% of the patients on the day of surgery they had a residual anti-Xa activity below 0.5 U/ml. This rate is considered high and confirms the safety and efficacy of the guideline-recommended protocol for perioperative discontinuation of DOACs.

Key words: oral anti-coagulation therapy, perioperative management, residual anti-Xa activity, blood products transfusion

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....σελ 7
1.1 Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά.....σελ 11
1.2 Μελέτη PAUSE.....σελ 24

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης.....σελ 27
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....σελ 29
2.3 Πρωτόκολλο, Μεθοδολογία Μελέτης και Εξαγωγής Συμπερασμάτων...σελ 30
2.4 Ορισμοί.....σελ 32
2.5 Στατιστική Ανάλυση.....σελ 33

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών.....σελ 35
3.2 Σύθεση αποτελεσμάτων.....σελ 36

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση.....σελ 41

Κεφάλαιο 5

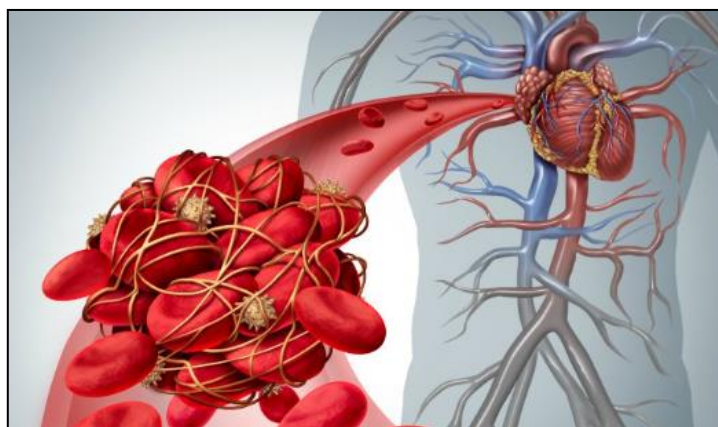
Συμπεράσματα.....σελ 44
Σύνοψη Διατριβής.....σελ 45
Παράρτημα.....σελ 46
Βιβλιογραφία.....σελ 48

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Η θρόμβωση αποτελεί σύνηθες πρόβλημα στην αντιμετώπιση ασθενών στην καθημέρα ιατρική πράξη.¹ Ως οντότητα περιλαμβάνει την παρουσία ενός αιμοστατικού θρόμβου μέσα σε ένα αγγείο (Εικόνα 1) που παρεμποδίζει τελικά τη φυσιολογική ροή του αίματος.² Η ιστορία της θρόμβωσης ξεκινάει κατά τη διάρκεια του Μεσσαίωνα, όταν περιγράφεται η πρώτη καλά τεκμηριωμένη περίπτωση θρόμβωσης³. Στην Εικόνα 2 παρουσιάζεται το χρονοδιάγραμμα της θρόμβωσης, όπου εμφανίζονται οι σημαντικότερες στιγμές στην ιστορία της που καθόρισαν την περιγραφή της και τη σύγχρονη αντιμετώπισή της.



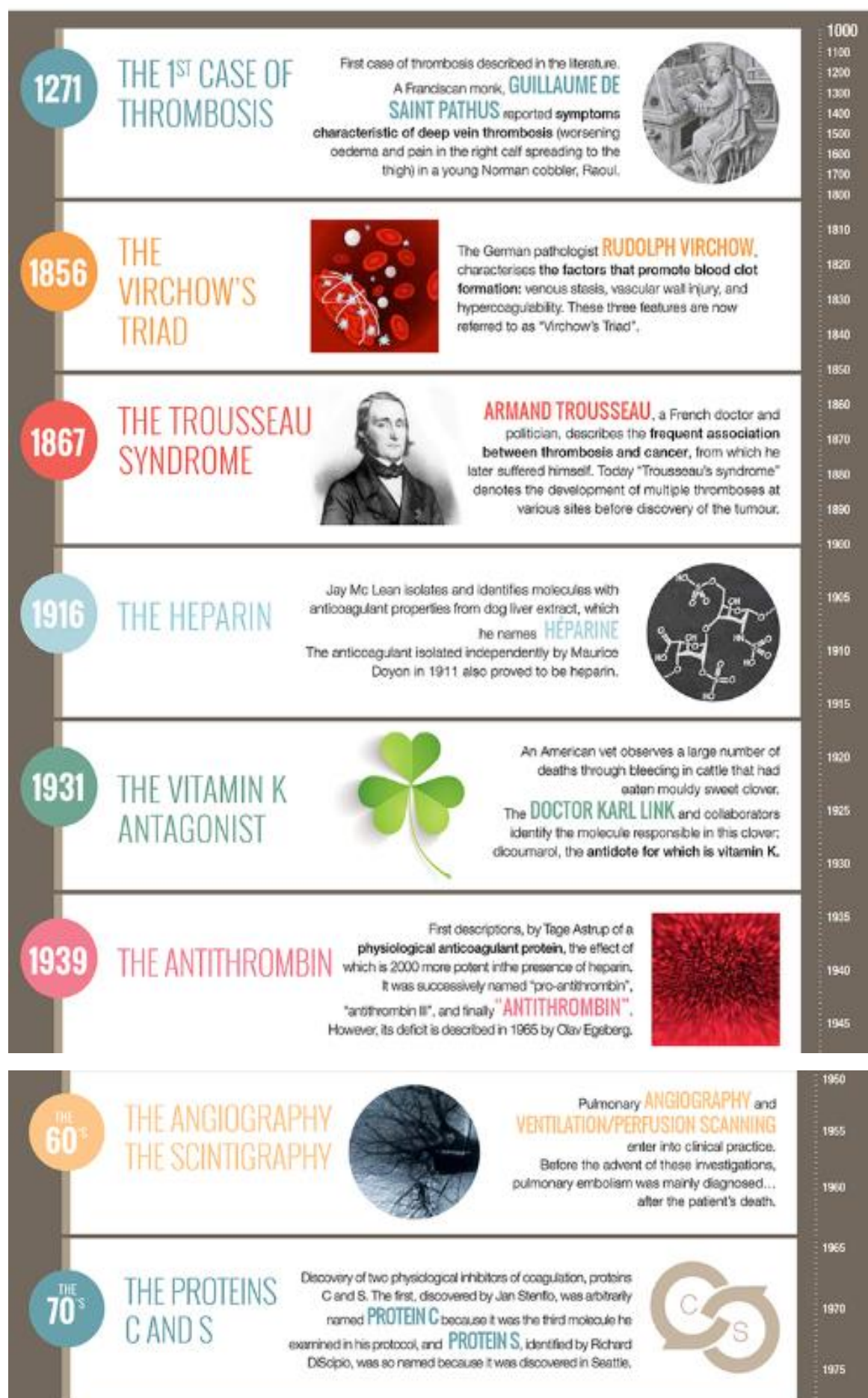
Εικόνα 1. Παρουσία αιμοστατικού θρόμβου στον αυλό ενός αγγείου

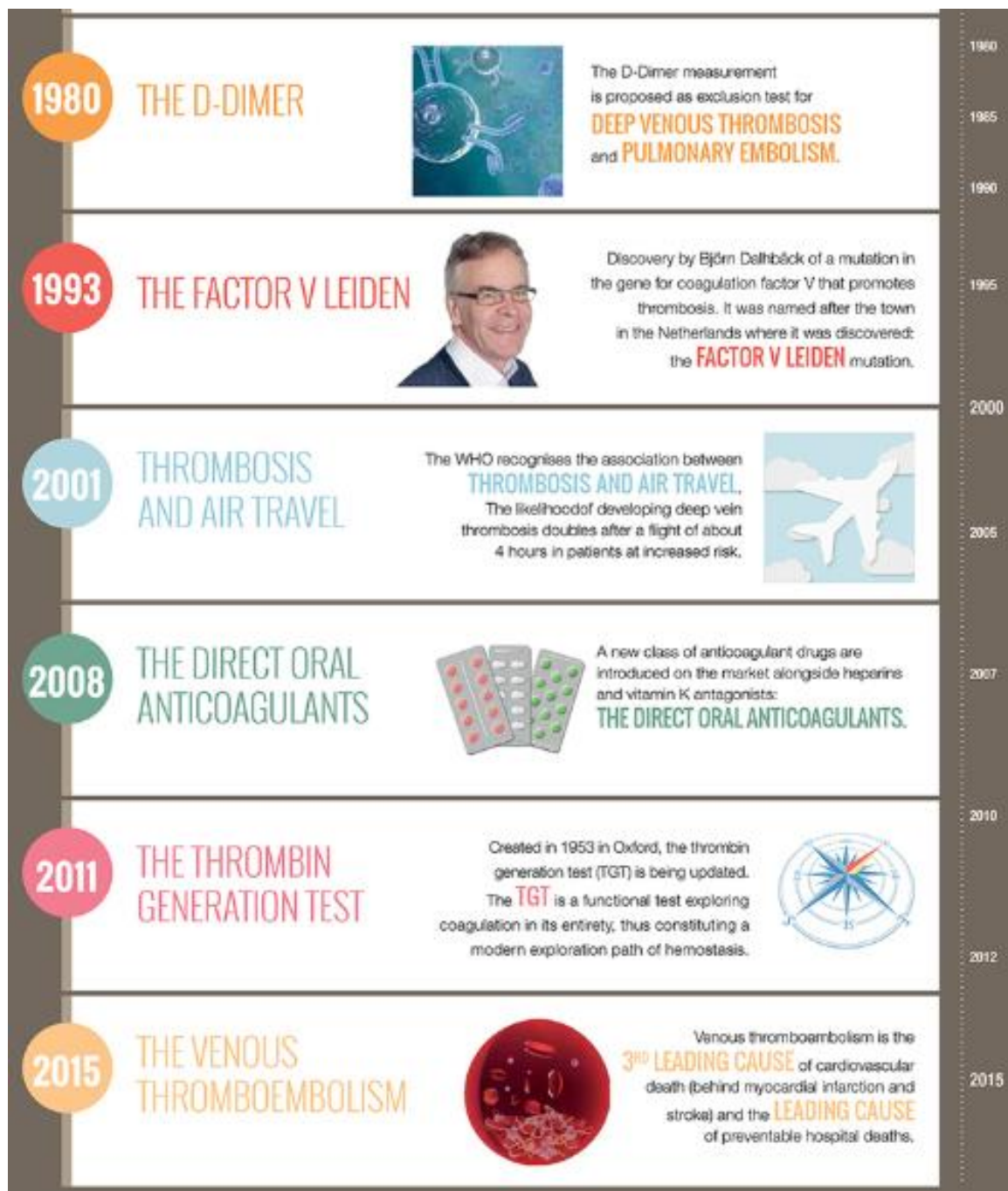
(Πηγή: <https://thrombosis.org>)

Η πρώτη περιγραφή μιας περίπτωσης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (Deep Vein Thrombosis, DVT) ήταν το 1271 από έναν Φραγκισκανό μοναχό, τον Guillaume De Saint Pathus.⁴ Ο μοναχός παρατήρησε εικόνα μονόπλευρου οιδήματος στον αστράγαλο ενός Νορμανδού τσαγκάρη, του Raoul, το οποίο στη συνέχεια επεκτάθηκε ως την περιοχή του μηρού. Ο αριθμός των αναφερόμενων περιπτώσεων DVT αυξήθηκε σταθερά στη συνέχεια, ιδιαίτερα σε έγκυες και γυναίκες μετά τον τοκετό.⁵

Το 1853, ο Γερμανός Παθολογοανατόμος Rudolph Virchow περιέγραψε τους παράγοντες που ευθύνονται για το σχηματισμό του θρόμβου.⁶ Η φλεβική στάση, ο τραυματισμός του αγγειακού τοιχώματος και η υπερπηκτικότητα χαρακτηρίζονται πια ως τριάδα του Virchow και αποτελούν τη βάση για την ερμηνεία του φαινομένου.

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ



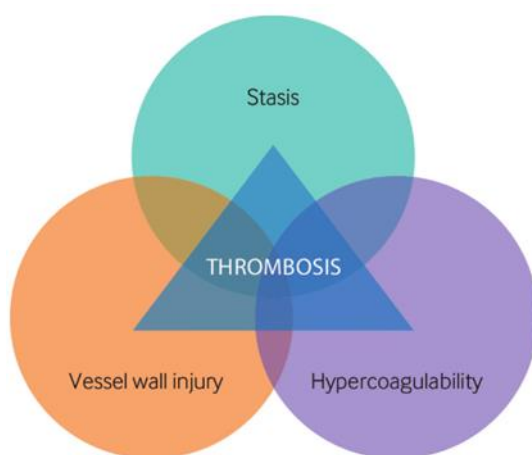


Εικόνα 2. Χρονοδιάγραμμα Θρόμβωσης

(Πηγή: <https://webca.stago.com/en/hemostasis/history-of-thrombosis/>)

Κατά το πρώτο μισό του 20ου αιώνα, πολύ πριν από την ανακάλυψη των αντιπηκτικών, χρησιμοποιήθηκαν διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις που βασίζονταν κυρίως στα παθολογοανατομικά ευρήματα της εποχής. Παρά την ανάπτυξη των αντιπηκτικών και το γεγονός ότι μειώνουν δραματικά τη θνησιμότητα από DVT, πολυάριθμες συμπληρωματικές θεραπείες είχαν επίσης αναπτυχθεί και προταθεί, με τις

περισσότερες από αυτές να έχουν πλέον εγκαταλειφθεί. Έτσι, για πολλά χρόνια παρέμενε ως θεραπεία της θρόμβωσης η ηπαρίνη και οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.



Εικόνα 3. Τριάδα του Virchow

(Πηγή: <https://www.researchgate.net>)

Το 2008 εμφανίζεται μια νέα κατηγορία αντιπηκτικών, τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (**D**irect **O**ral **A**nti **C**oagulants, **DOACs**).⁷ Παρά την εδραιωμένη παρουσία της ηπαρίνης και των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ στη θεραπευτική αντιμετώπιση της θρόμβωσης, τα DOACs με βασικά πλεονεκτήματα την ταχεία έναρξη δράσης, τη σύντομη διάρκεια ημίσειας ζωής και την απουσία ανάγκης τακτικής παρακολούθησης εξαιτίας του προβλέψιμου τρόπου δράσης⁸, κερδίζουν συνεχώς έδαφος.

Ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά αυξάνεται παγκοσμίως, καθώς οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει μη κατωτερότητα ή ανωτερότητα όσον αφορά την πρόληψη και τη θεραπεία θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (**V**itamin **K** **A**ntagonists, **VKAs**)⁹. Έκτοτε, προτάθηκαν αρκετές κατευθυντήριες γραμμές από ομάδες ειδικών επιστημόνων που αφορούσαν σε αυτή την κατηγορία αντιπηκτικών με σκοπό να βοηθήσουν την ιατρική κοινότητα να διαχειριστεί αυτά τα νέα φάρμακα. Περίπου το 10-15% των ασθενών που λαμβάνουν DOACs θα πρέπει να διακόπτουν το αντιπηκτικό τους πριν από μια επεμβατική διαδικασία κάθε χρόνο¹⁰ και αυτό αποτελεί δύσκολο εγχείρημα που απαιτεί συντονισμένη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων.

1.1 Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν DOAC

Η περιεγχειρητική διαχείριση και παρακολούθηση των DOACs έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα δύσκολη, καθώς μέχρι πρότινος δεν υπήρχαν διαθέσιμα αντίδοτα ούτε επίσημες οδηγίες διακοπής του φαρμάκου ενόψει χειρουργείου..

Επιπλέον, υπάρχουν κάποια βασικά ερωτήματα που πρέπει να θέτει κανείς κάθε φορά, που απαιτούν απαντήσεις για τη σωστή διαχείριση αυτών των φαρμάκων περιεγχειρητικά⁹:

1. Ποιος είναι ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος του ασθενούς
2. Ποιος είναι ο κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενούς
3. Ποιος είναι ο σωστός χρόνος διακοπής του DOAC πριν από μια επεμβατική διαδικασία
4. Ποιος είναι ο εκτιμώμενος κίνδυνος θρόμβωσης και αιμορραγίας της επεμβατικής διαδικασίας που θα ακολουθήσει ο ασθενής
5. Ποιος είναι ο χρόνος ημίσειας ζωής του DOAC που χρησιμοποιείται ανάλογα με τον ασθενή
6. Εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας, ηπατικής λειτουργίας προεγχειρητικά καθώς και των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής
7. Αν θα χρειαστεί ο ασθενής θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνη
8. Πότε θα γίνει επανέναρξη ενός DOAC μετά από μια επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση

Τα DOAC και οι ενδείξεις τους

Στην κατηγορία των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών ανήκουν το Dabigatran, το Rivaroxaban, το Apixaban, το Edoxaban και το Betrixaban.⁷

Το Dabigatran αποτελεί έναν άμεσο αναστολέα της θρομβίνης (αναστολέας του ενεργοποιημένου παράγοντα II-προθρομβίνη, anti-IIa), ενώ το Rivaroxaban, το Apixaban, το Edoxaban και το Betrixaban αποτελούν άμεσους αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X (anti-Xa).⁷

Στον Πίνακα 1 εμφανίζονται συνολικά όλες οι ενδείξεις των φαρμάκων αυτών.⁷

Πίνακας 1 . Ενδείξεις των από του στόματος αντιπηκτικών⁷

DOACs	Indications
Dabigatran	FDA-approved indications
	Stroke prevention in NVAF
	Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism
	Prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism
	Prevention of thromboembolism after total hip replacement
	Off-label indications
	Prevention of thromboembolism after total knee replacement
	Prevention of thromboembolism after PCI with NVAF
Rivaroxaban	FDA-approved indications
	Stroke prevention in NVAF
	Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism
	Prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism
	Prevention of thromboembolism after total knee replacement and after total hip replacement
	Prevention of thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients
	Prevention of major cardiovascular events in patients with chronic CAD/peripheral artery disease
	Off-label indications
	Prevention of thromboembolism after PCI with NVAF
Apixaban	FDA-approved indications
	Stroke prevention in NVAF
	Prevention of thromboembolism after total knee replacement and after total hip replacement
	Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism
	Prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism
	Off-label indications
	Treatment of heparin-induced thrombocytopenia;
	Prevention and treatment of cancer-associated deep vein thrombosis
	Prevention of thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients
	Prevention of thromboembolism after PCI with NVAF
Edoxaban	FDA-approved indications
	Stroke prevention in NVAF
	Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism
	Off-label indications
	Prevention and treatment of cancer associated deep vein thrombosis
	Prevention of thromboembolism after total knee replacement and after total hip replacement
	Prevention of thromboembolism after PCI with peripheral artery disease
Betrixaban	FDA-approved indications
	Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in adults hospitalized for an acute medical illness

Ειδικότερα, το Rivaroxaban, Apixaban και Dabigatran έχουν λάβει άδεια στην Ευρωπαϊκή Ένωση:

- Για την πρόληψη της Φλεβικής ΘρομβοΕμβολής (ΦΘΕ, Venous Thromboembolism, VTE) μετά από ορθοπεδικές επεμβάσεις (αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος)
- Για την πρόληψη θρομβοεμβολικών συμβάντων λόγω μη βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής (Non Valvular Atrial Fibrillation, NVAF)
- Στη θεραπεία ή δευτερογενή προφύλαξη από ΦΘΕ.

Το Rivaroxaban έχει επίσης άδεια στην Ευρωπαϊκή Ένωση για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες. Το Edoxaban έχει λάβει άδεια στην Ευρωπαϊκή Ένωση για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων λόγω NVAF και τη θεραπεία ή δευτερογενή προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή, ενώ το Betrixaban για τη δευτερογενή φλεβική θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους ασθενείς⁷. Ωστόσο, το Edoxaban και το Betrixaban δεν χρησιμοποιούνται στην Ελλάδα.

Τα παραπάνω αντιπηκτικά χορηγούνται σε σταθερές δόσεις και δεν απαιτούν παρακολούθηση της πήξης σε τακτική βάση. Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των DOAC¹¹.

Πίνακας 2. Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των DOAC¹¹

Property	Apixaban Edoxaban		Rivaroxaban	Dabigatran
Target of action	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Thrombin
Prodrug	No	No	No	Yes
Crush tablet	Yes	No data	Yes	No (do not crush)
Bioavailability (%)	50	62	90	6
Achievement of peak concentration (h)	3-4	1-2	2-4	1-3
Half-life (h)	8-15	10-14	5-9	12-17
Protein binding (%)	87	55	93	35
Renal clearance (%)	27	50	36	80
Monitoring	None	None	None	None
Interaction	CYP3A4		P-gp and CYP3A4	
Food effects	No effect	No effect	20 mg and 15 mg with food, and 10 mg dose with/without food	No effect

CYP3A4=Cytochrome P450 3A4; P-gp=P-glycoprotein

Κλινικά χαρακτηριστικά όπως η προχωρημένη ηλικία, η μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) και ορισμένες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα αποτελούν ενδείξεις για τη χρήση χαμηλότερων δόσεων DOAC σε ασθενείς που κινδυνεύουν να έχουν επίπεδα αντιπηκτικών πάνω από το θεραπευτικό όριο παρά τις κανονικές δόσεις.¹².

1. Ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος του ασθενούς

- Ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή : Βαθμολογία CHA2DS2-VASc

Η βαθμολογία CHA2DS2-VASc (Εικόνα 4) χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη θρομβοεμβολικού κινδύνου που σχετίζεται με Κολπική Μαρμαρυγή όταν ο ασθενής δεν λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή αλλά και για τον προσδιορισμό τελικά της αντιπηκτικής θεραπείας που χρειάζεται.¹³

Risk factors	Score	CHADS2-VASc score and Annual stroke risk (%)
Congestive heart failure	1	Score 1 = 1.3
Hypertension	1	2 = 2.2
Age > 75 years	2	3 = 3.2
Diabetes mellitus	1	4 = 4
Stroke/TIA/systemic embolism	2	5 = 6.7
Vascular disease	1	6 = 9.8
Age 65 to 74 years	1	7 = 9.6
Sex (female)	1	8 = 6.7
		9 = 15.2

CHADS2-VASc score and annual stroke risk

Εικόνα 4. Βαθμολογία CHADS2-VASc

(Πηγή: <https://www.researchgate.net>)

Η βαθμολογία CHA2DS2-VASc έχει τη δυνατότητα να διακρίνει καλύτερα τους ασθενείς που εμφανίζουν πραγματικά χαμηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής.¹⁴ Οι ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή έχουν διπλάσιο κίνδυνο μετεγχειρητικού εγκεφαλικού από τους ασθενείς χωρίς ΚΜ.¹⁵ Επί του παρόντος, αυτές οι βαθμολογίες προτείνονται για τον εντοπισμό ασθενών με ΚΜ σε υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου περιεγχειρητικά, όταν έχουν περισσότερους από 4 μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό.⁹

Εκτός από αυτές τις βαθμολογίες, ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό εγκεφαλικού ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (μέσα σε 3 μήνες) θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολή.

- Χρόνος του τελευταίου θρομβοεμβολικού επεισοδίου

Για τους ασθενείς με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής, ένα νέο επεισόδιο θρόμβωσης, επέκταση θρόμβου ή/και εμβολή μπορεί να συμβεί έως και 12 μήνες μετά τη διάγνωση και την έναρξη της θεραπείας.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν ότι κατά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, ο κίνδυνος επανεμφάνισης της θρόμβωσης είναι **υψηλός** εάν η τελευταία οξεία θρόμβωση εμφανίστηκε σε διάστημα μικρότερο από 3 μήνες, **ενδιάμεσος** κίνδυνος εάν η θρόμβωση εμφανίστηκε μεταξύ 3 και 12 μήνες πριν και **χαμηλός** κίνδυνος εάν η τελευταία θρόμβωση εμφανίστηκε σε διάστημα μεγαλύτερο από 12 μήνες.¹⁶ Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν οι ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης σε διάστημα <3 μήνες. Σε περίπτωση ανάγκης διακοπής του DOAC κατά τη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος, απαιτείται διεπιστημονική συνεργασία για να αξιολογηθεί η αναγκαιότητα της επέμβασης και να προσδιοριστεί το χρονικό περιθώριο μετά το οποίο μπορεί να διεξαχθεί το χειρουργείο με ασφάλεια. Η διαδικασία θα πρέπει να αναβληθεί εάν είναι δυνατόν, και εάν όχι, θα πρέπει να συζητηθεί μια θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνη λόγω της υψηλής επίπτωσης φλεβοθρόμβωσης κατά τους αρχικούς 3 μήνες.¹⁷

Προσοχή συστήνεται σε ασθενείς που εμφάνισαν αρχικά συμπτωματική πνευμονική εμβολή (ΠΕ) καθώς έχουν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε σχέση με εκείνους που εμφάνισαν αρχικά εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦ) χωρίς ΠΕ, καθώς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΠΕ¹⁸, με θνητότητα 26,4%.¹⁹

- Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Οι ασθενείς με **ενεργό καρκίνο** που λαμβάνουν χρόνια αντιπηκτική αγωγή παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης αλλά και αιμορραγικών επιπλοκών. Έρευνες έχουν καταδείξει ότι οι ασθενείς με ενεργό καρκίνο στους οποίους η αντιπηκτική αγωγή (π.χ. βαρφαρίνη) διακόπηκε προσωρινά για μια επεμβατική διαδικασία είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ΦΘΕ στους 3 μήνες, μείζονες αιμορραγίες και θάνατο. Αυτά τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μόνο για εκείνους τους καρκινοπαθείς που ελάμβαναν αντιπηκτική θεραπεία για προηγούμενα συμβάντα VTE, όχι για ασθενείς που βρισκόταν σε μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή για κολπική

μαρμαρυγή ή μηχανικές καρδιακές βαλβίδες (MHV) όπου η κατάσταση του καρκίνου δεν επηρέασε ούτε τα θρομβοεμβολικά ούτε τις μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές.²⁰

2. Ο αιμορραγικός κίνδυνος του ασθενούς

Υπάρχουν διαθέσιμες διάφορες βαθμολογίες (βαθμολογία HAS-BLED²¹ –Εικόνα 5, βαθμολογία ORBIT²²) για την αξιολόγηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, ωστόσο κανένα από αυτά δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως κατά την περιεγχειρητική διαδικασία ώστε να αποτελεί πάγια τακτική.

Letter	Risk factor	Score
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 points each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g., age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

Εικόνα 5. Βαθμολογία HASHBLED²¹

Συνεπώς, υπάρχει πραγματική ανάγκη να αναπτυχθεί μια βαθμολογία κινδύνου αιμορραγίας που να χαρακτηρίζει τους χειρουργικούς ασθενείς και να καθοδηγεί τη διαχείριση αυτών των φαρμάκων στο συγκεκριμένο θεραπευτικό πλαίσιο.

Θα πρέπει να εντοπιστούν και να αντιμετωπιστούν όλοι εκείνοι οι παράγοντες που δυνητικά είναι τροποποιήσιμοι και μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.²³

3. Χρόνος διακοπής των DOAC πριν από μια επεμβατική διαδικασία

Για να μπορέσουμε να ορίσουμε με ασφάλεια τον χρόνο διακοπής του φαρμάκου DOAC πριν από μια επέμβαση, θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν 2 παραμέτρους ⁷:

- α. Τον χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου
- β. Τον αιμορραγικό κίνδυνο της ίδιας της επέμβασης

4. Ο κίνδυνος θρόμβωσης και αιμορραγίας των επεμβάσεων

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ACCP (American College of Chest Physicians), ορισμένοι **τύποι χειρουργικής επέμβασης** (π.χ. αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας, ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας και μείζονα αγγειοχειρουργική

επέμβαση) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό ή άλλη θρομβοεμβολή και αποτελούν έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου που πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν.¹⁶

Στον Πίνακα 3 καταγράφεται το είδος της επέμβασης και ο θρομβωτικός κίνδυνος που τη χαρακτηρίζει. Ανάλογα με τον κίνδυνο αυτό, η επέμβαση χαρακτηρίζεται ως χαμηλού, ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου.²⁴

Πίνακας 3. Θρομβωτικός κίνδυνος σχετικός με την επέμβαση²⁴

Low risk: <1%	Intermediate risk: 1-5%	High risk: >5%
- Superficial surgery - Breast - Dental - Endocrine: thyroid - Eye - Reconstructive - Carotid asymptomatic (CEA or CAS) - Gynaecology: minor - Orthopaedic: minor (meniscectomy) - Urological: minor (transurethral resection of the prostate)	- Intraperitoneal: splenectomy, hiatal hernia repair, and cholecystectomy - Carotid symptomatic (CEA or CAS) - Peripheral arterial angioplasty - Endovascular aneurysm repair - Head and neck surgery - Neurological or orthopaedic: major (hip and spine surgery) - Urological or gynaecological: major - Renal transplant - Intra-thoracic: non-major	- Aortic and major vascular surgery - Open lower limb revascularisation or amputation or thromboembolism - Duodeno-pancreatic surgery - Liver resection, bile duct surgery - Oesophagectomy - Repair of perforated bowel - Adrenal resection - Total cystectomy - Pneumonectomy - Pulmonary or liver transplant

Οι επεμβατικές διαδικασίες ταξινομούνται επίσης ως χαμηλού, μετρίου ή υψηλού κινδύνου αιμορραγίας σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Κάθε νοσοκομειακό ίδρυμα ωστόσο θα πρέπει να θεσπίσει τη δική του αναλυτική λίστα επεμβάσεων που πραγματοποιεί και να ορίσει τον αιμορραγικό κίνδυνο που σχετίζεται με κάθε μια επέμβαση με βάση τα δικά του στατιστικά δεδομένα. Μια τέτοια λίστα παρουσιάζεται ενδεικτικά στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Αιμορραγικός κίνδυνος σχετικός με την επέμβαση

LOW/VERY LOW RISK	MODERATE RISK	HIGH RISK
- Dental extractions (1 or 2 teeth), endodontic (root canal) procedure, - Subgingival scaling or other cleaning - Cataract surgery - Dermatologic procedures (e.g. biopsy) - Gastroscopy or colonoscopy without biopsies - Coronary angiography - Permanent pacemaker insertion or internal defibrillator placement (if bridging anticoagulation is not used) - Selected procedures (e.g. thoracentesis, paracentesis, arthrocentesis)	- Other intra-abdominal surgery (e.g. laparoscopic cholecystectomy, hernia repair, colon resection) - Other general surgery (e.g. breast) - Other intrathoracic surgery - Other orthopedic surgery - Other vascular surgery - Non-cataract ophthalmologic surgery - Gastroscopy or colonoscopy with biopsies - Selected procedures (e.g. bone marrow biopsy, lymph node biopsy) - Complex dental procedure (e.g. multiple tooth extractions)	- Any surgery or procedure with neuraxial (spinal or epidural) anesthesia - Neurosurgery (intracranial or spinal) - Cardiac surgery (e.g. CABG, heart valve replacement) - Major intra-abdominal surgery (e.g. intestinal anastomosis) - Major vascular surgery (e.g. aortic aneurysm repair, aortofemoral bypass) - Major orthopedic surgery (e.g. hip or knee replacement) - Lung resection surgery - Urological surgery (e.g. prostatectomy, bladder tumour resection) - Extensive cancer surgery (e.g. pancreas, liver) - Reconstructive plastic surgery - Selected procedures (e.g. kidney biopsy, prostate biopsy, cervical cone biopsy, pericardiocentesis, colonic polypectomy)

(Πηγή: thrombosiscanada.ca)

Υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι ορισμένες επεμβάσεις μπορεί να πραγματοποιηθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία (δηλαδή επεμβάσεις με ελάχιστο κίνδυνο), όπως για παράδειγμα επιφανειακές επεμβάσεις δέρματος, χειρουργικές επεμβάσεις καταρράκτη και μικρές οδοντιατρικές επεμβάσεις.²⁵ Προτείνεται η πρωινή δόση του αντιπηκτικού να παραλείπεται την ημέρα της επέμβασης για να αποφευχθούν οι μέγιστες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια των επεμβάσεων.²⁶

5. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των DOAC

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής των DOACs μπορεί να αυξηθεί σε μειωμένη νεφρική λειτουργία (Dabigatran > > Edoxaban > Rivaroxaban και Apixaban) αλλά και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Rivaroxaban και Apixaban > Edoxaban > Dabigatran).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν το χρόνο ημίσειας ζωής είναι η μεγαλύτερη ηλικία, το εξαιρετικά χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) και η αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα¹².

6. Νεφρική λειτουργία

Η κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) πρέπει να υπολογίζεται με την εξίσωση Cockcroft – Gault (Εικόνα 6). Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται συστηματικά, ειδικά όταν ο ασθενής πάσχει από κάποιο υποκείμενο νόσημα που μπορεί να την επηρεάσει ανά πάσα στιγμή.

Cockcroft-Gault Formula for Estimating Creatinine Clearance

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{Lean Body Weight (kg)}}{\text{Serum Creatinine (mg/dL)} \times 72} \quad (\times 0.85 \text{ if female})$$

Εικόνα 6. Εξίσωση Cockcroft – Gault

(Πηγή: <https://www.tldrpharmacy.com>)

Ηπατική λειτουργία

Δεν υπάρχει καμία επίσημη οδηγία που να συνιστά σαφώς αλλαγή της προεγχειρητικής χορήγησης των DOAC σε περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας. Ωστόσο, η μέτρια έως σοβαρή, χρόνια ηπατική νόσος μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του Rivaroxaban στο πλάσμα. Επομένως, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά σε χρόνια ή οξεία ηπατική δυσλειτουργία.

Συγχορηγούμενα Φάρμακα

Τα φάρμακα που αναστέλλουν έντονα το CYP3A4 και την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) αυξάνουν τους κινδύνους αιμορραγίας λόγω των αυξημένων συγκεντρώσεων των αντιπηκτικών (Εικόνα 7).²⁷

Οι αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες, τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, οι εκλεκτικοί ή μη εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και όλα τα αντιπηκτικά είναι φάρμακα που, ενώ δεν επηρεάζουν άμεσα τον μεταβολισμό ή τη μεταφορά του DOAC, αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν συγχορηγούνται με DOAC.

Παρά τις αλληλεπιδράσεις των DOAC με άλλα φάρμακα που εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με DOAC για NVAf, μόνο λίγες περιεγχειρητικές συστάσεις προτείνουν επιπλέον καθυστέρηση πριν από τη χειρουργική επέμβαση σε τέτοιες περιπτώσεις

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Interaction effect	P-glycoprotein	P-glycoprotein CYP3A4	P-glycoprotein CYP3A4	P-glycoprotein
Increases DOAC plasma levels ^a		Dasatinib Imatinib	Dasatinib Imatinib	
	Lapatinib Nilotinib Sunitinib Tamoxifen	Lapatinib Nilotinib Sunitinib Tamoxifen	Lapatinib Nilotinib Sunitinib Tamoxifen	Lapatinib Nilotinib Sunitinib Tamoxifen
Reduces DOAC plasma levels ^b	Dexamethasone Doxorubicin Enzalutamide Vinblastine	Dexamethasone Doxorubicin Enzalutamide Vinblastine	Dexamethasone Doxorubicin Enzalutamide Vinblastine	Dexamethasone Doxorubicin Enzalutamide Vinblastine

Εικόνα 7. Αλληλεπιδράσεις DOAC με συγχορηγούμενα φάρμακα²⁷

7. Θεραπεία Γεφύρωσης

Η χορήγηση μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνης (Low Molecular Weight Heparin, LMWH) μετά τη διακοπή των από του στόματος αντιπηκτικών προτεινόταν αρχικά για

την αποφυγή περιεγχειρητικού κινδύνου θρόμβωσης το ενδεχόμενο της ανεπαρκούς αντιπηκτικής αγωγής κατά το διάστημα αυτό.

Ωστόσο, δεδομένου ότι τα DOAC έχουν μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής από τους περισσότερους ανταγωνιστές βιταμίνης K (Vitamin K Antagonists, VKA) και επομένως ταχύτερη απέκκριση, η γεφύρωση με χορήγηση ηπαρίνης δεν έχει δείξει κλινικό όφελος σε ασθενείς με σύντομη περίοδο περιεγχειρητικής διακοπής του DOAC.

Η κατάσταση μπορεί να είναι διαφορετική βέβαια σε διαφορετικά κλινικά πλαίσια, για παράδειγμα για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής και παρατεταμένη διακοπή DOAC (> 72–96 ώρες), π.χ. πριν από μια νευραξονική αναισθησία. Για παρατεταμένη διακοπή του DOAC, όταν ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγίας, οι ασθενείς εξετάζεται κατά περίπτωση το ενδεχόμενο γεφύρωσης με ηπαρίνη προκειμένου να μειωθεί ο περιεγχειρητικός χρόνος χωρίς αντιπηκτικό.

Η χρήση της γεφύρωσης ηπαρίνης (LMWH ή UFH) απαιτεί ένα σαφές πρωτόκολλο που θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμο σε κάθε ίδρυμα. Για παράδειγμα, η δόση και το σχήμα του LMWH πρέπει να προσαρμόζονται σύμφωνα με τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. βάρος και νεφρική λειτουργία) συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου αιμορραγίας.²⁸

Η χρήση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (Unfractionated Heparin, UFH) απαιτεί νοσηλεία για την παρακολούθηση του επιπέδου των αντιπηκτικών, αλλά έχει το πλεονέκτημα ότι εξαλείφεται ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς. Πράγματι, παρά τα στοιχεία ότι η γεφύρωση με ηπαρίνη θα πρέπει να μειωθεί σημαντικά στην κλινική πράξη και να προορίζεται για ασθενείς υψηλού κινδύνου για θρόμβωση, πολλοί θεράποντες που συμμετέχουν στην περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών εξακολουθούν να γεφυρώνουν ασθενείς με ηπαρίνη κατά τη διακοπή DOAC χωρίς ωστόσο να υπάρχει κάποιο τυποποιημένο πρωτόκολλο

8. Επανάραξη ενός DOAC μετά από χειρουργική επέμβαση

Οι συστάσεις σχετικά με την επανάραξη των DOAC μετά από επεμβατικές διαδικασίες υψηλού αιμορραγικού κινδύνου είναι παρόμοιες στις διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς όλοι τελικά συνιστούν ότι οι θεραπευτικές δόσεις των DOAC δεν θα πρέπει να επαναχορηγούνται για 24–72 ώρες μετά την επέμβαση.

Εάν είναι απαραίτητο, η χρήση μιας σταδιακής προσέγγισης με θεραπεία γεφύρωσης με προφυλακτική δόση ηπαρίνης μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς με υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο.

Στην Εικόνα 8 παρουσιάζεται ένα συνιστώμενο πρωτόκολλο περιεγχειρητικής διακοπής των DOAC με βάση τον αιμορραγικό κίνδυνο, καθώς και η προτεινόμενη επανέναρξη αυτών μετεγχειρητικά, που είναι ευρέως αποδεκτό.²⁹

		Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	Day of surgery	Day +1	Day +2
Minor bleeding risk	Dabig							
	Apix							
	Edo / Riva (Aa) (intake)							
	Edo / Riva (FII) (intake)							
Low bleeding risk	Dabig							
	Apix							
	Edo / Riva (Aa) (intake)							
	Edo / Riva (FII) (intake)							
High bleeding risk	Dabig							
	Apix							
	Edo / Riva (Aa) (intake)							
	Edo / Riva (FII) (intake)							

Εικόνα 8. Πρωτόκολλο περιεγχειρητικής διακοπής και επανέναρξης DOAC²⁹

Εργαστηριακή διερεύνηση δραστηριότητας DOAC

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα των DOAC αρχικά όταν κυκλοφόρησαν στην αγορά ήταν ότι δεν απαιτούν συνήθεις εργαστηριακές δοκιμές. Ωστόσο, η χρήση σε παχύσαρκους ασθενείς ή ασθενείς με χαμηλό σωματικού βάρους, καθώς και η διαχείριση επειγόντων περιστατικών σε ασθενείς με DOAC κατέστησαν αναγκαία την ανάπτυξη ειδικών αναλύσεων πήξης ικανών ώστε να απαντήσουν με ακρίβεια σε συγκεκριμένες κλινικές ερωτήσεις.

Στο περιεγχειρητικό περιβάλλον, οι 2 κύριες ανάγκες είναι: 1) να αποκλειστούν οι κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις DOAC πριν από μια επεμβατική διαδικασία που ενέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. όταν η διακοπή του DOAC έχει αξιολογηθεί εσφαλμένα ή όταν τα επείγοντα περιστατικά απαιτούν θρομβόλυση) και 2) να αποκλειστεί η πιθανότητα παρουσίας θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα πριν από επείγουσες παρεμβάσεις που ενέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Έχουν προταθεί συγκεκριμένα επίπεδα στο πλάσμα που δικαιολογούν τη χορήγηση αντιδότη DOAC , όπως σε περιπτώσεις που η συγκέντρωση DOAC είναι **50 ng/ml** για ασθενή με σοβαρή αιμορραγία και **30 ng/ml** σε ασθενείς που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική επέμβαση που δεν μπορεί να καθυστερήσει και ενέχει υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.³⁰

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται για τις συνήθεις δοκιμασίες ρουτίνας όπως ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT) για το Dabigatran και ο χρόνος προθρομβίνης (PT) για τα αντιπηκτικά anti-Xa (Rivaroxaban > Edoxaban > > Apixaban) δεν είναι αρκετά ακριβή για να αποκλειστούν κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις DOAC στο πλάσμα. Ωστόσο, και οι δύο αυτές δοκιμασίες μπορούν να παρέχουν μια ποιοτική αξιολόγηση των DOAC στο θεραπευτικό εύρος, αλλά τα αποτελέσματά τους εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται. Επιπλέον για το Apixaban, ακόμη και υψηλά θεραπευτικά επίπεδα μπορεί να μην ανιχνευθούν με τη δοκιμασία PT . Αντίθετα, ο χρόνος θρομβίνης (Thrombin Time, TT) είναι πολύ ευαίσθητος στην παρουσία του Dabigatran. Ωστόσο, μικρή παράταση του χρόνου θρομβίνης δεν εκτιμά με ακρίβεια την υπολειπόμενη επίδραση του Dabigatran λόγω έλλειψης τυποποίησης. Επιπλέον, η ευαισθησία διάφορων αντιδραστηρίων θρομβίνης μπορεί να δώσει διαφορετικές μετρήσεις TT για την ίδια συγκέντρωση Dabigatran στο πλάσμα .

Οι συνήθεις δοκιμές δεν είναι ειδικές για τα DOAC και μπορούν να παραταθούν σε πολλές περιπτώσεις (π.χ. διαταραχές πήκτικότητας που προκαλούνται από τραύμα) εκτός της λήψης των DOAC. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη εκτίμηση του επιπέδου του αντιπηκτικού DOAC.

Για ακριβή εκτίμηση των συγκεντρώσεων DOAC στο πλάσμα, τα εργαστήρια πρέπει να χρησιμοποιούν ειδικές μεθόδους για το αναμενόμενο επίπεδο DOAC στο πλάσμα. Η επιλογή της μεθόδου θα εξαρτηθεί από την ερώτηση που πρέπει να απαντήσει ο κλινικός ιατρός.

Ορισμένες δοκιμασίες πήξης έχουν μπορούν να παρέχουν ακριβή εκτίμηση στο περιεγχειρητικό περιβάλλον όταν πρέπει να αποκλειστούν κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις DOAC ή όταν η εκτίμηση των συγκεντρώσεων DOAC στο πλάσμα θα καθοδηγήσει τη χορήγηση αντιδότη.

Είναι σημαντικό ότι οι εργαστηριακοί επιστήμονες και οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να συνεργαστούν για να δημιουργήσουν ένα πρωτόκολλο σχετικά με το πότε και τον

τρόπο δοκιμής ασθενών με DOACs για να τονίσουν ποιες πληροφορίες χρειάζονται, να προτείνουν τις κατάλληλες εξετάσεις και να παρέχουν τη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, τα εργαστήρια πρέπει να ενημερώνονται για οποιεσδήποτε κλινικές πληροφορίες αφορούν τον ασθενή και μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα (π.χ. γεφύρωση ηπαρίνης), ώστε να μπορούν να χρησιμοποιήσουν την καταλληλότερη διαθέσιμη δοκιμή ή να προσαρμόσουν τις εκτιμήσεις των συγκεντρώσεων DOAC στο πλάσμα και τη σημασία τους.

Πρόσφατα, οι ειδικοί τόνισαν την επείγουσα ανάγκη να καταστούν ευρέως διαθέσιμες ακριβείς, ειδικές δοκιμασίες πήξης και την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα για τη βελτίωση του χρόνου απάντησης τέτοιων δοκιμών (ιδανικά λιγότερο από 20 λεπτά) για την επιτάχυνση της αντιμετώπισης έκτακτης ανάγκης των ασθενών σε DOAC.

1.2 MEΛETH PAUSE

Πρόκειται για μια διεθνή πολυκεντρική μελέτη τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύθηκαν τον Αύγουστο 2019 από τους Douketis και συν. Αφορά την αξιολόγηση της ασφάλειας χρήσης ενός τυποποιημένου πρωτοκόλλου για την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν τρία DOAC: Apixaban, Dabigatran και Rivaroxaban.³¹

Η μελέτη έθεσε ως κύριο ερώτημα αν το πρωτόκολλο PAUSE είναι ασφαλές για την περιεγχειρητική διαχείριση κάθε DOAC σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή, καθώς υπολογίστηκε ότι ο εκτιμώμενος κίνδυνος για μείζονα αιμορραγία σε επίπεδο ασθενούς είναι 1% και ο κίνδυνος για αρτηριακή θρομβοεμβολή είναι 0,5%.

Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 3.007 ασθενείς από 23 κέντρα του Καναδά, των ΗΠΑ και της Ευρώπης. Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν τα ακόλουθα και έπρεπε να πληρούνται όλα:

1. Ηλικία ≥ 18 ετών
2. Λήψη Dabigatran (150 ή 110 mg δύο φορές την ημέρα), Rivaroxaban (20 ή 15 mg ημερησίως) ή Apixaban (5 ή 2,5 mg δύο φορές την ημέρα) για πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε έδαφος κολπικής μαρμαρυγής
3. Χειρουργική επέμβαση που απαιτεί προσωρινή διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής
4. Ικανότητα τήρησης του πρωτοκόλλου διακοπής DOAC πριν από τη διαδικασία

Αντίθετα, από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) <30 mL/min για ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Dabigatran και Rivaroxaban ή CrCl <25 mL/min για ασθενείς που λαμβάνουν Apixaban, όπως εκτιμάται από τον τύπο Cockcroft-Gault, καθώς αυτά τα DOAC αντενδείκνυνται εάν η CrCl είναι κάτω από αυτά τα όρια
2. Γνωσιακή διαταραχή ή ψυχιατρική ασθένεια που μπορεί να εμποδίσει την αξιόπιστη παρακολούθηση μετά τη διαδικασία και τεκμηρίωση των γεγονότων έκβασης
3. Αδυναμία ή απροθυμία παροχής πληροφοριών και συγκατάθεσης
4. Προηγούμενη συμμετοχή σε άλλη μελέτη.

Τα διαστήματα διακοπής και επανέναρξης (Εικόνα 9) καθορίστηκαν στο πρωτόκολλο με βάση τρεις απλές μεταβλητές: τον τύπο του DOAC, τον προκαθορισμένο κίνδυνο

αιμορραγίας της επέμβασης και τη νεφρική λειτουργία. Ο κίνδυνος αιμορραγίας της επέμβασης ή της χειρουργικής επέμβασης προσδιορίστηκε από μια προκαθορισμένη ταξινόμηση. Δεν υπήρξαν αλλαγές σε αυτά τα διαστήματα για ασθενείς σε μειωμένη δόση αντιπηκτικής αγωγής.

DOAC	Surgical Procedure-Associated Bleeding Risk	Preoperative DOAC Interruption Schedule					Day of Surgical Procedure (No DOAC)	Postoperative DOAC Resumption Schedule			
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1		Day +1	Day +2	Day +3	Day +4
Apixaban	High	→	→	→	→	→		→	→	→	→
	Low	→	→	→	→	→		→	→	→	→
Dabigatran etexilate (CrCl ≥50 mL/min)	High	→	→	→	→	→		→	→	→	→
	Low	→	→	→	→	→		→	→	→	→
Dabigatran etexilate (CrCl <50 mL/min) ^a	High	→	→	→	→	→		→	→	→	→
	Low	→	→	→	→	→		→	→	→	→
Rivaroxaban	High	→	→	→	→	→		→	→	→	→
	Low	→	→	→	→	→		→	→	→	→

Εικόνα 9. Πρωτόκολλο PAUSE περιεγχειρητικής διαχείρισης των DOACs

Η υπολειμματική δραστηριότητα των DOAC προεγχειρητικά υπολογίστηκε με την μέτρηση των επιπέδων anti-Xa. Τα επίπεδα αυτά μετρήθηκαν για 2541 ασθενείς (84,5%). Η αναλογία των ασθενών με επίπεδο μικρότερο από 50 ng/mL ήταν 90,5% στο σκέλος του Apixaban, 95,1% στο σκέλος του Dabigatran και 96,8% στο σκέλος του Rivaroxaban. Μεταξύ 1007 ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, 832 (82,6%) είχαν μετρήσεις μικρότερες από 50 ng/mL σε ποσοστό 98.8%. Η αναλογία των ασθενών με υπολειπόμενο επίπεδο αντιπηκτικών μικρότερο των 30ng/mL στην ομάδα επέμβασης υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ήταν 93.1% στο σκέλος του Apixaban, 98.9% στο σκέλος του Dabigatran και 85.3% στο σκέλος του Rivaroxaban.

Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή που διακόπτουν τη θεραπεία με DOAC ενόψει προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης, η προτεινόμενη τυχαιοποιημένη στρατηγική διακοπής χωρίς θεραπεία γεφύρωσης συσχετίστηκε με χαμηλά ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και αρτηριακής θρομβοεμβολής. Επιπλέον, ένα υψηλό ποσοστό των ασθενών (>90% συνολικά, 98,8% όσων διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας) είχε ελάχιστο ή καθόλου υπολειπόμενο επίπεδο αντιπηκτικών τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης.

Ειδικότερα, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου και για τους οποίους υπήρχε αυξημένη ανησυχία για αιμορραγία σχετιζόμενη

με την αυξημένη υπολειπόμενη δραστηριότητα του DOAC, σε ποσοστό 93,1% στο σκέλος του Apixaban, 98,9% στο σκέλος του dabigatran και 85,4% στο σκέλος του rivaroxaban, οι ασθενείς εμφάνιζαν υπολειπόμενη δραστηριότητα κάτω από 30ng/ml.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2

Μεθοδολογία Έρευνας

2.1 Στόχος Μελέτης

Με αφορμή τη δημοσιευμένη μελέτη PAUSE, η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με κύριο στόχο την **μέτρηση της υπολειπόμενης δραστηριότητας των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών κατά τη διακοπή τους προεγχειρητικά** ώστε :

- ❖ Να αναδείξουμε την αξιοπιστία και την ασφάλεια του προτεινόμενου βάσει κατευθυντήριων οδηγιών πρωτοκόλλου σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση των από του στόματος αντιπηκτικών, στην κλινική πράξη σε ένα περιφερειακό νοσοκομείο
- ❖ Να αναζητήσουμε πιθανές συσχετίσεις με παράγοντες που αφορούν τον ασθενή όπως είναι η νεφρική και ηπατική λειτουργία, αιματολογικές παράμετροι
- ❖ Να καταγράψουμε τα προϊόντα αίματος που ενδεχομένως απαιτούνται μετεγχειρητικά και αν σχετίζονται με τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο που διατρέχει ένας ασθενής που λαμβάνει DOAC
- ❖ Να περιγράψουμε αδυναμίες και αστοχίες στην διαχείριση των DOAC στην καθημερινή πράξη με ρεαλιστικά δεδομένα σε ένα περιφερειακό νοσοκομείο

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν 32 ασθενείς. Πρόκειται για ασθενείς που έπασχαν από κολπική μαρμαρυγή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και ελάμβαναν από του στόματος αντιπηκτικό, Rivaroxaban ή Apixaban στην ενδεδειγμένη δόση. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία στο Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας κατά το διάστημα Μάιος 2022 ως και Απρίλιος 2023.

Πριν την προγραμματισμένη επέμβαση, οι ασθενείς διέκοψαν το από του στόματος χορηγούμενο αντιπηκτικό 24h αν η επέμβαση ήταν χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου και 48h αν η επέμβαση ήταν υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

Η συλλογή των δειγμάτων έγινε σε 2 φάσεις:

1.Την πρώτη μέρα εισαγωγής του ασθενούς στο νοσοκομείο και αφορούσε την μέτρηση των θεραπευτικών επίπεδων DOAC και

2. Την ημέρα του χειρουργείου πριν την επέμβαση και αφορούσε τον προσδιορισμό της υπολειπόμενης δραστηριότητας του DOAC.

Τα δείγματα καταψύχθηκαν και μετρήθηκαν με την κατάλληλη επεξεργασία μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου για όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στο Αιματολογικό Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

2.2 Κριτήρια Ένταξης και αποκλεισμού

Κριτήρια Ένταξης

Τα κριτήρια ένταξης που έπρεπε να πληρούνται για την συμμετοχή στην έρευνα αυτή ήταν τα εξής:

1. Ηλικία ασθενούς ≥ 18 ετών
2. Λήψη από του στόματος αντιπηκτικού (Rivaroxaban σε δόση 20mg ή 15mg ημερησίως ή Apixaban σε δόση 5mg x 2 ή 2,5mg x 2 ημερησίως) είτε για κολπική μαρμαρυγή είτε για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
3. Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση που απαιτεί διακοπή του από του στόματος αντιπηκτικού προεγχειρητικά
4. Ικανότητα συμμόρφωσης με το πρωτόκολλο της έρευνας

Κριτήρια Αποκλεισμού

Αντίθετα, από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Κάθαρση κρεατινίνης, όπως εκτιμάται από τον τύπο Cockcroft-Gault (Εικόνα 4), ➤ (CrCl) <30 mL/min για ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή Rivaroxaban ή ➤ CrCl <25mL/min για ασθενείς που ελάμβαναν Apixaban, καθώς αυτά τα DOAC αντενδείκνυνται εάν η CrCl είναι κάτω από αυτά τα όρια
2. Δυσκολία επικοινωνίας που παρεμπόδιζε την αξιόπιστη λήψη πληροφοριών σχετικών με το πρωτόκολλο
3. Αδυναμία ή απροθυμία συγκατάθεσης

2.3 Πρωτόκολλο, Μεθοδολογία Μελέτης και Εξαγωγής Συμπερασμάτων

Το πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε για την μελέτη παρουσιάζεται αναλυτικά στη συνέχεια, στη σελίδα 30. Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου Καρδίτσας τον Ιούνιο 2022 (Αριθ.Πρωτ. 11340/02-06-2022/ Αριθμός Απόφασης 518). Η επεξεργασία των δειγμάτων ήταν αποκλειστικά ερευνητική και ανώνυμη και δεν έγινε επεξεργασία και χρήση προσωπικών δεδομένων των ασθενών σε καμία περίπτωση.

Χαρακτηριστικά Ασθενών

Τριάντα δύο ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, τα χαρακτηριστικά των οποίων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Πρόκειται για 19 γυναίκες (59%) και 12 άντρες (41%), οι οποίοι ελάμβαναν αντιπηκτικό χορηγούμενο από του στόματος και εισήχθησαν στο Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας για προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση την περίοδο από τον Μάιο 2022 ως τον Απρίλιο 2023.

Πίνακας 5. Βασικά Χαρακτηριστικά ασθενών

Χαρακτηριστικά ασθενών	Ασθενείς n= 32	Ομάδα Rivaroxaban n= 16	Ομάδα Apixaban n=16
Ηλικία (mean ± SD, %), y	75,9 (13,2)	74,6 (13,4)	77,2 (13)
Φύλο			
άνρεν	13	8	5
θήλυ	19	8	11
Προγραμματισμένη Χειρουργική Επέμβαση[#]			
Υψηλού αιμορραγικού κινδύνου	17	7	10
Χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου	15	9	6
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ο αριθμός των ασθενών με διαθέσιμα αποτελέσματα για κάθε παράμετρο υποδηλώνεται με το n			
[#] Ο χαρακτηρισμός υψηλού-χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου βασίστηκε στον Πίνακα 4			

Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 75,9 έτη (SD 13,2). Οι ασθενείς ελάμβαναν είτε Rivaroxaban είτε Apixaban και ήταν 16 στο σύνολο για την κάθε μια ομάδα.

Οι προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις περιλαμβάναν :

- **Κυστεοσκοπήσεις** : 5
- **Κατάγματα** (μηριαίο, κνήμη, επιγονατίδα, πηχεοκαρπική): 15
- **Κήλες** (βουβωνοκήλη, υδροκήλη) : 5
- **Αρθροπλαστική** ισχίου, γόνατος : 2
- **Άλλα** : 1 απόξεση ενδομητρίου
 - 1 κύστη κόκκυγος
 - 1 σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα
 - 1 χολοκυστεκτομή
 - 1 κυτταρίτιδα

Οι χειρουργικές επεμβάσεις χαρακτηρίστηκαν ως χαμηλού ή υψηλού αιμορραγικού κινδύνου όπως φαίνονται στον Πίνακα 6 και η διακοπή της από του στόματος χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής έγινε προγραμματισμένα 24 ως 48 ώρες πριν το χειρουργείο

Πίνακας 6. Χαρακτηρισμός προγραμματισμένων χειρουργικών επεμβάσεων

Είδος Επέμβασης Κίνδυνος Αιμορραγικός	Κυστ/ση	Κάταγμα	Αρθροπλ/κή	Κήλες	Άλλα	Σύνολο
Χαμηλός	5	-	-	5	5	15
Υψηλός	-	15	2	-	-	17

Η μέτρηση της δραστηριότητας των DOAC έγινε σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές:

1. Η **πρώτη** μέτρηση έγινε την προγραμματισμένη ημέρα εισαγωγής του ασθενούς στο νοσοκομείο για τον προσδιορισμό των **θεραπευτικών** επιπέδων του φαρμάκου, καθώς ο ασθενής ελάμβανε μέχρι και εκείνη τη στιγμή κανονικά την αγωγή του
2. Η **δεύτερη** μέτρηση έγινε την ημέρα του χειρουργείου και ενώ ο ασθενής είχε διακόψει την αγωγή 1 ή 2 ημέρες πριν ανάλογα με το πρωτόκολλο για τον προσδιορισμό της **υπολειμματικής** δραστηριότητας του φαρμάκου προεγχειρητικά

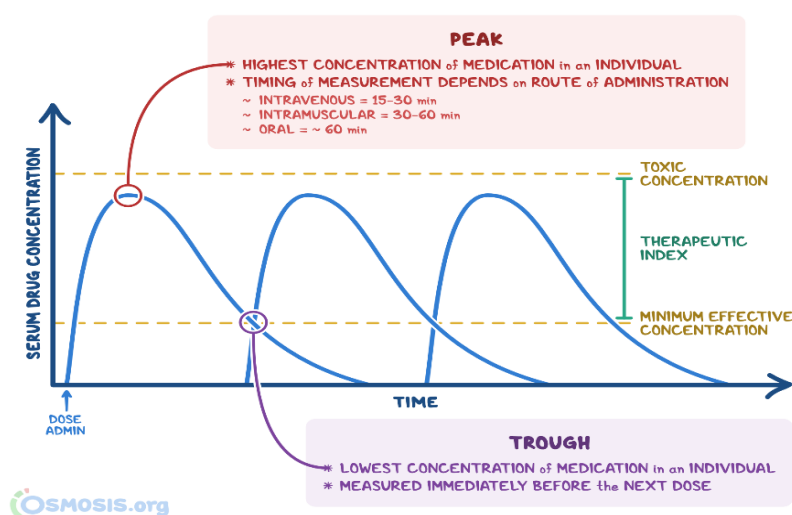
Κατά την ημέρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο, για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά πραγματοποιήθηκε επιπλέον έλεγχος:

1. Νεφρικής λειτουργίας (ουρία-κρεατινίνη)
2. Ηπατικής Βιοχημείας (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση-SGOT και πυροσταφυλική τρανσαμινάση-SGPT)
3. Έλεγχος Πήξης (PT, APTT, ινωδογόνο, δ-διμερή)
4. Αιματολογικός έλεγχος (Γενική αίματος, αιμοσφαιρίνη, αιμοπετάλια)
5. Καταγράφηκε το ύψος και το βάρος για τον κάθε ασθενή και υπολογίστηκε ο ΔΜΣ για τον καθένα ξεχωριστά
6. Καθόλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους, καταγράφηκαν οι μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων που έλαβαν προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά

2.4 Ορισμοί

Ελάχιστα επίπεδα χορηγούμενου φαρμάκου (trough level): Η συγκέντρωση ενός φαρμάκου που επιτυγχάνεται αμέσως πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης (Εικόνα 10)

Υπολειμματική δραστηριότητα φαρμάκου: Η ελάχιστη συγκέντρωση ενός φαρμάκου που επιτυγχάνεται μετά τη διακοπή του για ορισμένο χρονικό διάστημα όπως αυτό ορίζεται από συγκεκριμένο πρωτόκολλο



Εικόνα 10. Μέγιστη και ελάχιστη συγκέντρωση φαρμάκου

(πηγή: <https://www.osmosis.org/answers/peaks-and-troughs>)

2.5 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων που προέκυψαν πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του λογισμικού προγράμματος SPSS v19.0 (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) και τη χρήση μη παραμετρικών μεθόδων.

Ο προσδιορισμός της μέσης τιμής της κάθε μιας μεταβλητής που εξετάσθηκε στην παρούσα μελέτη υπολογίστηκε με τη χρήση περιγραφικής στατιστικής.

Η μέση τιμή έκφρασης μιας μεταβλητής στις διάφορες ομάδες που προέκυψαν συγκρίθηκαν μεταξύ τους με την ανάλυση Mann–Whitney U test.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αύξων αριθμός δείγματος:

Ηλικία:

Βάρος:

Ύψος:

Είδος DOAC που λαμβάνει:

Ένδειξη:

Δοσολογία:

Είδος χειρουργικής επέμβασης :

Ημερομηνία χ/ου:

Προβλεπόμενη διακοπή DOAC βάσει οδηγιών:

Ημερομηνία διακοπής:

Προεγχειρητικά - Ημέρα εισαγωγής

Έλεγχος πήξης : PT/INR

Γενική αίματος: Hb

aPTT

PLT

Ινωδογόνο

Δ-διμερή

Δραστικότητα DOAC (anti-Xa activity)

Ηπατική βιοχημεία: SGOT

Νεφρική λειτουργία: Urea

SGPT

Creatinine

GFR

Ημέρα χ/ου

Δραστικότητα DOAC (anti- Xa activity)

Μετεγχειρητικά

Καταγραφή μεταγγίσεων αίματος και παραγώγων

Κεφάλαιο 3

3.1 Αποτελέσματα

Τριάντα δύο ασθενείς συμπεριλήφθηκαν συνολικά όπως προαναφέρθηκε στην μελέτη, τα δεδομένα των οποίων μετά την ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Στο παράρτημα που εμφανίζεται το τέλος περιγράφονται αναλυτικά όλες οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στο υπό εξέταση δείγμα

Πίνακας 7. Συνολικά χαρακτηριστικά των υπό εξέταση ασθενών

Χαρακτηριστικά ασθενών	Ασθενείς n= 32	Ομάδα Rivaroxaban n= 16	Ομάδα Apixaban n=16
Ηλικία (mean ± SD, %), y	75,9 (13,2)	74,6 (13,4)	77,2 (13)
Φύλο			
α ρρεν	13	8	5
θήλυ	19	8	11
ΔΜΣ (mean ± SD, %)	28,5 (4,8)	29,2 (4,1)	27,8 (5,5)
Εργαστηριακές Παράμετροι, (mean ± SD, %)			
Αιμοσφαιρίνη, g/L	11,9 (2,4)	12 (2,2)	11,7 (2,7)
Αιμοπετάλια, $\times 10^6/L$	243 (93)	248 (74)	238 (111)
Κρεατινίνη ορού, $\mu\text{mol/L}$	1 (0,4)	0,97 (0,3)	1,1 (0,5)
Κάθαρση Κρεατινίνης,, ml/min	76,5 (42,6)	83,6 (43,7)	69,4 (41,6)
Φαρμακευτική Οδηγία			
Χαμηλότερη δόση DOAC [§]	11	2	9
Προγραμματισμένη Χειρουργική Επέμβαση[#]			
Υψηλού αιμορραγικού κινδύνου	17	7	10
Χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου	15	9	6
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ο αριθμός των ασθενών με διαθέσιμα αποτελέσματα για κάθε παράμετρο υποδηλώνεται με το n			
Συντμήσεις: ΔΜΣ, Δείκτης Μάζας Σώματος;DOAC, Direct Oral AntiCoagulants			
[#] Ο χαρακτηρισμός υψηλού-χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου βασίστηκε στον Πίνακα 4			
[§] Rivaroxaban 15mg, Apixaban 2,5mg x 2			

3.2 Σύνοψη Αποτελεσμάτων

Οι ασθενείς ανάλογα με το αντιπηκτικό που ελάμβαναν (Rivaroxaban ή Apixaban) χωρίστηκαν σε 2 ομάδες

1. Ομάδα Rivaroxaban : Συνολικά συμμετείχαν στην ομάδα αυτοί 16 ασθενείς, από τους οποίους οι 8 ήταν άνδρες (50%) και οι 8 γυναίκες (50%) . Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 74,6 έτη (SD 13,4). Η μέση τιμή του ΔΜΣ ήταν 29,2 (SD 4,1). Πρόκειται για μια ομάδα με σχετικά ηλικιωμένο πληθυσμό και αυξημένο ΔΜΣ.

Όλοι οι ασθενείς εκτός από 2 ελάμβαναν πλήρη δόση αντιπηκτικού στα 20mg, ενώ οι υπόλοιποι 2 ελάμβαναν δόση 15mg με απόφαση του θεράποντος ιατρού. Η πρώτη περίπτωση αφορούσε ασθενή ηλικίας 91 ετών με GFR 50 και η δεύτερη περίπτωση ασθενή ηλικίας 84 ετών με GFR 46.

Η δόση του rivaroxaban που ελάμβαναν οι ασθενείς ήταν σύμφωνη με τις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη νεφρική λειτουργία και την ηπατική βιοχημεία και προσαρμοσμένη στα αποτελέσματα του κάθε ασθενή.

2. Ομάδα Apixaban : Συνολικά συμμετείχαν στην ομάδα αυτοί 16 ασθενείς, από τους οποίους οι 5 ήταν άνδρες (31%) και οι 11 γυναίκες (69%) . Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 77,2 έτη (SD 13) και ήταν συνολικά γηραιότεροι από την ομάδα του Rivaroxaban. Η μέση τιμή του ΔΜΣ ήταν 27,8 (SD 5,5). Πρόκειται και σε αυτήν την περίπτωση για μια ομάδα με ηλικιωμένο πληθυσμό και αυξημένο ΔΜΣ.

Εννιά από τους 16 ασθενείς ελάμβαναν μειωμένη δόση αντιπηκτικού στα 2,5 x 2mg, ενώ οι υπόλοιποι 7 ελάμβαναν πλήρη δόση 5 x 2 mg. Σύμφωνα με το SPC του φαρμάκου, η συνιστώμενη δόση του Apixaban είναι 2,5 mg και λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς που πληρούν τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

1. Ηλικία ≥ 80 ετών,
2. Σωματικό βάρος ≤ 60 kg, ή
3. Κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dL

Για τους 9 ασθενείς της ομάδας του Apixaban που ελάμβαναν μειωμένη δόση, όλοι είχαν ηλικία μεγαλύτερη από τα 80 έτη, ωστόσο μόνο 4 εμφάνιζαν τιμές κρεατινίνης ορού $\geq 1,5$ mg/dL.

Η δόση των αντιπηκτικών που ελάμβαναν οι ασθενείς ήταν σύμφωνη με τις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη νεφρική λειτουργία και την ηπατική βιοχημεία και προσαρμοσμένη στα αποτελέσματα του κάθε ασθενή.

Αντι-Χα δραστικότητα

Στο σύνολο των ασθενών ($n = 32$), η αντι-Χα δραστικότητα των DOAC ήταν προεγχειρητικά 0,87 U/ml (SD 0,82) με μέγιστη τιμή 2,97 U/ml και ελάχιστη 0 U/ml. Την ημέρα του χειρουργείου, η αντι-Χα δραστικότητα των DOAC ήταν 0,24 U/ml (SD 0,36) με μέγιστη τιμή 1,88 U/ml και ελάχιστη 0 U/ml. Η μέση τιμή GFR ήταν 76,5 (SD 42,6) με μέγιστη τιμή 160 και ελάχιστη τιμή 26.

Η μέση τιμή της υπολειπόμενης αντι Χα δραστικότητας στο σύνολο των ασθενών αλλά και στις επιμέρους υποομάδες παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Μέση τιμή υπολειπόμενης αντι Χα δραστικότητας (U/ml)

Ομάδα Επέμβαση	Ομάδα Rivaroxaban $n = 16$	Ομάδα Apixaban $n = 16$	Σύνολο Ασθενών $n = 32$
Χωρίς ταξινόμηση αιμορραγικού κινδύνου	0,12	0,35	0,24
Χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου	0,08 $n = 9$	0,27 $n = 6$	0,18 $n = 15$
Υψηλού αιμορραγικού κινδύνου	0,16 $n = 7$	0,37 $n = 10$	0,27 $n = 17$

Συνολικά, στους 32 υπό εξέταση ασθενείς, 29 (91%) από αυτούς παρουσίαζαν υπολειπόμενη αντι-Χα δραστηριότητα σε επίπεδα κάτω του 0,5 και σε 26 ασθενείς (81%) η δραστηριότητα αυτή ήταν κάτω από 0,3 .

Ομάδα Rivaroxaban

Σχετικά με την αντι-Χα δραστηριότητα:

- ❖ Προεγχειρητικά, στην ομάδα αυτή η μέση τιμή ήταν 0,45 U/ml (SD 0,4) με μέγιστη τιμή 1,35 U/ml και ελάχιστη τιμή 0 U/ml.
- ❖ Δύο ασθενείς από τους 16 παρουσίαζαν μηδενικά επίπεδα anti-Χα προεγχειρητικά.
- ❖ Την προγραμματισμένη ημέρα χειρουργείου, η υπολειπόμενη αντι-Χα δραστηριότητα είχε μέση τιμή 0,12 (SD 0,2), με μέγιστη τιμή 0,5 και ελάχιστη τιμή 0.
- ❖ Την ημέρα του χειρουργείου, από τους 16 ασθενείς, οι 7 (44%) εμφάνιζαν μηδενικά επίπεδα υπολειπόμενης δραστηριότητας μεταξύ αυτών και οι 2 ασθενείς που προεγχειρητικά είχαν μηδενικά επίπεδα φαρμάκου.
- ❖ Επίσης, από τους 16 ασθενείς, οι 15 (94%) παρουσίαζαν την ημέρα του χειρουργείου υπολειπόμενη δραστηριότητα κάτω από 0,3, ενώ όλοι οι ασθενείς (100%) εμφάνιζαν υπολειπόμενη δραστηριότητα $\leq 0,5$ την ημέρα του χειρουργείου.

Στην ομάδα αυτή, πραγματοποιήθηκαν 7 χειρουργεία υψηλού αιμορραγικού κινδύνου και 9 χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου. Μετάγγιση αίματος και παραγώγων στην ομάδα αυτή χρειάστηκαν 6 (38%) από τους 16 ασθενείς και συγκεκριμένα:

- ❖ 4 ασθενείς έλαβαν μετεγχειρητικά 1 ΜΣΕ (Μονάδα Συμπυκνωμένων Ερυθρών) και αφορούσαν χειρουργεία υψηλού αιμορραγικού κινδύνου
- ❖ 2 ασθενείς έλαβαν εντατικά μεταγγίσεις τόσο προεγχειρητικά, όσο και περιμετεγχειρητικά.
 - ✓ Ο πρώτος ασθενής έλαβε 9ΜΣΕ και 2 PLT με τιμή αιμοσφαιρίνης προεγχειρητικά 9 g/L και PLT 190.000. Υπεβλήθη σε χειρουργείο υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (κάταγμα μηριαίου) και παρουσίαζε νεφρική δυσλειτουργία με τιμές κρεατινίνης 1,49 και GFR 36. Επιπλέον είχε παράταση στους χρόνους PT-INR και aPTT. Ωστόσο παρουσίαζε χαμηλές

τιμές αντι-Χα δραστηριότητας κάτω από 0,3 τόσο προεγχειρητικά όσο και την ημέρα του χειρουργείου.

- ✓ Ο δεύτερος ασθενής έλαβε 3ΜΣΕ και 1 FFP (Fresh Frozen Plasma), υπεβλήθη σε χειρουργείο υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (κάταγμα κνήμης) με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Παρουσίαζε χαμηλές τιμές αντι-Χα δραστηριότητας κάτω από 0,3 U/ml τόσο προεγχειρητικά όσο και την ημέρα του χειρουργείου. Η τιμή της αιμοσφαιρίνης και των αιμοπεταλίων ήταν 11,7 g/L και 187.0000 αντίστοιχα. Από τον υπόλοιπο έλεγχο, είχε παράταση στους χρόνους PT-INR και aPTT.

Ομάδα Apixaban

Σχετικά με την αντι-Χα δραστηριότητα:

- ❖ Προεγχειρητικά, στην ομάδα αυτή η μέση τιμή ήταν 1,28 (SD 0,9) με μέγιστη τιμή 2,97 και ελάχιστη τιμή 0.
- ❖ Ένας ασθενής από τους 16 παρουσίαζε μηδενικά επίπεδα anti-Χα προεγχειρητικά.
- ❖ Την προγραμματισμένη ημέρα χειρουργείου, η υπολειπόμενη αντι-Χα δραστηριότητα είχε μέση τιμή 0,35 (SD 0,5), με μέγιστη τιμή 1,88 και ελάχιστη τιμή 0.
- ❖ Από τους 16 ωστόσο ασθενείς, οι 11 (69%) παρουσίαζαν την ημέρα του χειρουργείου υπολειπόμενη δραστηριότητα κάτω από 0,3, ενώ οι 14 (88%) εμφάνιζαν υπολειπόμενη δραστηριότητα $\leq 0,5$ την ημέρα του χειρουργείου.
- ❖ Δύο ασθενείς εμφάνιζαν μηδενικά επίπεδα υπολειπόμενης δραστηριότητας μεταξύ αυτών και ο 1 ασθενής που προεγχειρητικά είχε μηδενικά επίπεδα φαρμάκου.

Στην ομάδα αυτή, πραγματοποιήθηκαν 10 χειρουργεία υψηλού αιμορραγικού κινδύνου και 6 χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου.

Μετάγγιση αίματος και παραγώγων στην ομάδα αυτή χρειάστηκαν 8 (50%) από τους 16 ασθενείς και συγκεκριμένα:

- ❖ 7 ασθενείς έλαβαν μετεγχειρητικά 1 έως 2 ΜΣΕ (Μονάδα Συμπυκνωμένων Ερυθρών) και αφορούσαν χειρουργεία υψηλού αιμορραγικού κινδύνου

- ❖ Μία ασθενής έλαβε εντατικά μεταγγίσεις τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά, καθώς η τιμή της αιμοσφαιρίνης της προεγχειρητικά ήταν 5 g/L και τα PLT 150.000. Η ασθενής έλαβε 6ΜΣΕ και 2 FFP, υπεβλήθη σε χειρουργείο υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (κάταγμα μηριαίου), ωστόσο παρουσίαζε χαμηλές τιμές αντι-Χα δραστηριότητας κάτω από 0,3 την ημέρα του χειρουργείου. Επιπλέον ελάμβανε μειωμένη δόση φαρμάκου. Είχε φυσιολογική νεφρική λειτουργία αλλά παρουσίαζε παράταση στους χρόνους PT-INR και aPTT.

Σε γενικές γραμμές, μετεγχειρητικά δεν προέκυψαν ιδιαίτερες απαιτήσεις σε μεταγγίσεις με εξαίρεση 3 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, καθώς αφορούσαν σε κάταγμα μηριαίου οστού.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ομάδα του Rivaroxaban εμφάνιζε χαμηλότερες τιμές στην αντι-Χα δραστηριότητα σε σχέση με την ομάδα του Apixaban. Επιπλέον, περισσότεροι ασθενείς από την πρώτη ομάδα εμφάνιζαν επίπεδα $\leq 0,3$ U/ml σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα, ενώ στη μελέτη PAUSE παρατηρήθηκε το αντίθετο.

Από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων στις υπό εξέταση ομάδες (σύνολο ασθενών, ομάδα Rivaroxaban, ομάδα Apixaban).

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση

Η σωστή διαχείριση των DOAC στο περιεγχειρητικό περιβάλλον αποτελεί πάντα ένα δύσκολο εγχείρημα στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς απαιτεί καλή κατανόηση της φαρμακοκινητικής του χορηγούμενου DOAC, των ενδείξεων του, των αλληλεπιδράσεών του με άλλα φάρμακα και των αλλαγών που μπορεί να επιφέρει στις εργαστηριακές εξετάσεις. Αυτές οι πληροφορίες θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψιν ώστε να επιτρέπουν στους κλινικούς γιατρούς να αναγνωρίζουν πιο γρήγορα και εύκολα πιθανά προβλήματα ώστε να μπορούν να τα επιλύουν.

Κάθε χρόνο, 1 στους 6 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ή περίπου 6 εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως, απαιτούν περιεγχειρητική αντιμετώπιση των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών. Τα συνήθη ερωτήματα που εγείρονται σε αυτό το κλινικό πλαίσιο αφορούν τον σωστό χρόνο της περιεγχειρητικής διακοπής και επανέναρξης της θεραπείας με DOAC, εάν πρέπει να γίνει γεφύρωση με ηπαρίνη και εάν τελικά χρειάζεται προ-εγχειρητικός έλεγχος πήξης³².

Η αβεβαιότητα σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση των DOAC βασίζεται στο γεγονός ότι ένα μεγάλο διάστημα διακοπής της θεραπείας με DOAC μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για θρομβοεμβολή, ενώ ένα πολύ μικρό διάστημα διακοπής μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας γεγονός που στη συνέχεια καθυστερεί την επανέναρξη του αντιπηκτικού και επομένως επαναλαμβάνεται ένας φαύλος κύκλος.

Προεγχειρητικά, ο έλεγχος πήξης έχει προταθεί για τον εντοπισμό ασθενών με μη επιτρεπτό υπολειπόμενο επίπεδο αντιπηκτικών, το οποίο θα επηρεάσει τον χρόνο διεξαγωγής της χειρουργικής επέμβασης³³. Ωστόσο αυτή η πρόταση δεν αποτελεί πάγια τακτική, καθώς οι συνήθεις δοκιμασίες ελέγχου πήξης σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά δεν είναι απόλυτα αξιόπιστες και ικανές να καθορίσουν μια τέτοια απόφαση³⁴.

Οι περισσότερες κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευτεί για την περιεγχειρητική διαχείριση των DOAC δεν παρείχαν αξιόλογες συστάσεις μέχρι τώρα. Αν και η παρακολούθηση της υπολειπόμενης δραστηριότητας των DOAC δεν προτείνεται στην ρουτίνα της παρακολούθησης ενός ασθενούς που λαμβάνει ένα τέτοιο φάρμακο, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορεί να βοηθήσει στη λήψη αποφάσεων.

Πρώτη η μελέτη PAUSE κατέδειξε υψηλά ποσοστά ασθενών (>90%) με κολπική μαρμαρυγή και λήψη από του στόματος αντιπηκτικού, οι οποίοι εμφάνιζαν υπολειμματική δραστικότητα φαρμάκου κάτω των 50ng/ml και πρότεινε την εφαρμογή με ασφάλεια συγκεκριμένου πρωτοκόλλου σε αυτό το κλινικό πλαίσιο. Συγκεκριμένα, η περιεγχειρητική διακοπή του DOAC 24 ή 48 ώρες πριν το χειρουργείο ανάλογα με το είδος της επέμβασης (χαμηλού ή υψηλού αιμορραγικού κινδύνου αντίστοιχα) σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και αρτηριακής θρομβοεμβολής οπότε η εφαρμογή μιας τέτοιας στρατηγικής πραγματοποιείται με ασφάλεια ολοένα και περισσότερο.

Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο εφαρμόστηκε στην παρούσα μελέτη σε ένα περιφερειακό νοσοκομείο και μας έδωσε τη δυνατότητα να αξιολογήσουμε την εφαρμογή του στην καθημερινή κλινική πράξη και να αναδείξουμε την ισχύ του αλλά και ενδεχόμενες αδυναμίες στην εφαρμογή του.

Από την παρούσα μελέτη στην οποία συμμετείχε στατιστικό δείγμα 32 ασθενών, οι οποίοι ελάμβαναν αντιπηκτικό από του στόματος (Rivaroxaban ή Apixaban) και εισήχθησαν στο νοσοκομείο Καρδίτσας για προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, προέκυψε ότι σε ποσοστό > 90% των ασθενών την ημέρα του χειρουργείου αυτοί εμφανίζουν υπολειπόμενη αντι-Xa δραστικότητα κάτω του 0,5 U/ml. Το ποσοστό αυτό είναι υψηλό και επιβεβαιώνει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του προτεινόμενου βάσει κατευθυντήριων οδηγιών πρωτοκόλλου σχετικά με την περιεπεμβατική διακοπή των DOAC. Αξιοσημείωτο είναι επίσης πως 9 ασθενείς παρουσίαζαν μηδενικά επίπεδα αντι- Xa δραστικότητας την ημέρα του χειρουργείου, γεγονός που υποστηρίζει περαιτέρω την παραπάνω διαπίστωση. Τα ποσοστά της μελέτης μας σε όλες τις ομάδες, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και στις επιμέρους ομάδες συνάδουν με τα αποτελέσματα της μελέτης PAUSE.

Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν προέκυψαν στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ των υπό εξέταση παραμέτρων και αυτό οφείλεται στο μικρό στατιστικό δείγμα (32 ασθενείς). Επιπλέον κάποιοι ασθενείς (6/32) εμφάνιζαν την ημέρα της εισαγωγής τους στο νοσοκομείο μηδενικά επίπεδα φαρμάκου, γεγονός που μπορεί να υποδεικνύει μη συμμόρφωση του ασθενούς στην ενδεδειγμένη θεραπεία ή πρόωγη διακοπή φαρμάκου ενόψει χειρουργείου από τον θεράποντα με στόχο τον μειωμένο αιμορραγικό κίνδυνο κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Η βέλτιστη διαχείριση αυτών των ασθενών αποτελεί συνεχή στόχο των κλινικών και εργαστηριακών ιατρών και απαιτούνται περαιτέρω έρευνες ώστε η εφαρμογή ενός απλού και ασφαλούς πρωτοκόλλου να ανταποκρίνεται σε κάθε ενδεχόμενο κλινικό και θεραπευτικό πλαίσιο.

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε την αξιοπιστία και την ασφάλεια του προτεινόμενου βάσει κατευθυντήριων οδηγιών πρωτοκόλλου σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση των από του στόματος αντιπηκτικών, στην κλινική πράξη σε ένα περιφερειακό νοσοκομείο.

Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο εφαρμόστηκε σε ένα περιφερειακό νοσοκομείο και φάνηκε ότι η εφαρμογή του είναι εύκολη και εφικτή. Οι ασθενείς δεν είχαν δυσκολίες στην κατανόησή του και συνεργάστηκαν για την ολοκλήρωσή του.

Σε ποσοστό $> 90\%$ την ημέρα του χειρουργείου οι ασθενείς εμφανίζουν υπολειπόμενη αντι-Χα δραστικότητα κάτω του $0,5 \text{ U/ml}$. Το ποσοστό αυτό είναι υψηλό και επιτρέπει την ασφαλή χειρουργική διαδικασία με την εφαρμογή ενός απλού και εύκολου πρωτοκόλλου με μειωμένο αιμορραγικό κίνδυνο.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης πως στην ομάδα του Rivaroxaban, το 94% των ασθενών παρουσίαζαν την ημέρα του χειρουργείου υπολειπόμενη δραστικότητα κάτω από $0,3 \text{ U/ml}$, που αποτελεί τη βέλτιστη συγκέντρωση με την οποία θα πρέπει ο ασθενής να οδηγείται στο χειρουργείο σύμφωνα με την μελέτη PAUSE. Στην ομάδα του Apixaban το ποσοστό των ασθενών αντίστοιχα ήταν 56% .

Σύνοψη

Τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) έχουν λάβει άδεια παγκοσμίως εδώ και αρκετά χρόνια για διάφορες ενδείξεις. Κάθε χρόνο, το 10-15% των ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά υποβάλλονται σε επεμβατική διαδικασία και ομάδες ειδικών έχουν εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές για την περιεγχειρητική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε την ασφάλεια του προτεινόμενου βάσει κατευθυντήριων οδηγιών πρωτοκόλλου σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών, στην κλινική πράξη σε ένα περιφερειακό νοσοκομείο.

Συνολικά, στους 32 υπό εξέταση ασθενείς, 29 (91%) από αυτούς παρουσίαζαν υπολειπόμενη αντι-Χα δραστηριότητα σε επίπεδα κάτω του 0,5 U/ml και σε 26 ασθενείς (81%) η δραστηριότητα αυτή ήταν κάτω από 0,3 U/ml.

Από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων δεν προέκυψαν στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων στις υπό εξέταση ομάδες (σύνολο ασθενών, ομάδα Rivaroxaban, ομάδα Apixaban).

.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

A/A	Φ	H	ΕΙΔΟΣ ΔΟΣΗ /mg	Anti-IgA I	Anti-IgA II	Hb	PLT	PT	INR	APTT	DD	FIB	SGOT	SGPT	UREA	CREAT	GFR	KG	ΥΨΟΣ	BMI
ΑΣΘΕΝΗΣ 1	Θ	89	Apixaban 2,5x2	2,36	0,2	4,90	145000	18,50	1,63	39,7	3381	276	17	12	66	0,88	65	95	1,65	35
ΑΣΘΕΝΗΣ 2	Θ	82	Apixaban 2,5x2	2,97	0,32	10,6 0	150000	17,30	1,72	39,50	1201	315	17	8	101	1,9	27	75	1,6	29
ΑΣΘΕΝΗΣ 3	Θ	87	Rivaroxaban 20 x1	0,01	0	9,20	191000	17,30	1,5	39,5	1195	305	15	5	74	1,49	36	85	1,55	36
ΑΣΘΕΝΗΣ 4	Θ	72	Rivaroxaban 20x1	1,01	0,61	10,8 0	196000	16,00	1,57	73,9	582	394	19	14	31	0,77	83	80	1,6	31
ΑΣΘΕΝΗΣ 5	Α	80	Rivaroxaban 20x1	0	0	12,3 0	450000	10,90	1,02	37,1	1137	172	14	10	33	0,53	134	85	1,6	33
ΑΣΘΕΝΗΣ 6	Θ	71	Apixaban 2,5x2	2,19	0,23	18,8 0	299000	16,70	1,69	46,9	514	498	19	22	54	0,96	85	100	1,65	37
ΑΣΘΕΝΗΣ 7	Θ	90	Apixaban 2,5x2	0,03	0	13,2 0	163000	12,70	1,22	31,4	2576	438	46	20	120	2	26	75	1,55	31
ΑΣΘΕΝΗΣ 8	Α	46	Apixaban 5x2	1,15	0,34	10,8 0	168000	12,90	1,24	38,2	2195	231	31	19	42	0,88	141	95	1,85	28
ΑΣΘΕΝΗΣ 9	Θ	40	Rivaroxaban 20x1	0,24	0	12,6 0	309000	11,30	1,07	35,5	118	498	21	25	16	0,63	159	85	1,67	30
ΑΣΘΕΝΗΣ 9	Θ	65	Rivaroxaban 20x1	0,67	0,2	11,0 0	232000	11,30	1,07	38,4	684	438	22	12	26	0,59	132	88	1,66	32
ΑΣΘΕΝΗΣ 10	Θ	62	Apixaban 5x2	0,79	0,4	11,7 0	202000	14,10	1,23	26,6	200	300	27	15	32	0,52	124	70	1,55	29
ΑΣΘΕΝΗΣ 11	Α	87	Apixaban 2,5x2	1,41	0,91	12,9 0	211000	15,50	1,36	38,7	519	404	19	19	127	1,96	30	80	1,72	27
ΑΣΘΕΝΗΣ 12	Α	76	Rivaroxaban 20x1	0,04	0	17,4 0	174000	12,40	1,08	34	307	404	16	11	34	1,08	66	80	1,77	26
ΑΣΘΕΝΗΣ 13	Α	77	Rivaroxaban 20x1	0,29	0	13,8 0	189000	14,50	1,15	33,2	54	365	12	10	49	0,89	77	78	1,78	25
ΑΣΘΕΝΗΣ 14	Α	63	Apixaban 5 X2	1,29	0,14	11,4 0	257000	13,60	1,19	40,2	50	337	18	17	20	0,64	132	79	1,69	28
ΑΣΘ. 15	Θ	89	Apixaban 2,5 X2	2,06	1,88	12,4 0	174000	15,50	1,36	48,7	1299	450	17	9	68	1,72	26	75	1,6	29
ΑΣΘΕΝΗΣ 16	Θ	88	Apixaban 5 X2	0,88	0,05	10,4 0	238000	13,50	1,18	42,1	1819	365	18	7	62	1,18	34	66	1,62	25
ΑΣΘΕΝΗΣ 17	Θ	81	Apixaban 5 X2	2,63	0,45	12,8 0	293000	16,60	1,46	38,4	1002	513	71	80	61	0,7	59	59	1,62	22
ΑΣΘΕΝΗΣ 18	Α	64	Apixaban 5 1X2	0,28	0,08	11,1 0	614000	14,50	1,27	38,9	163	420	39	24	40	0,74	126	88	1,79	27

A/A	Φ	H	ΕΙΔΟΣ ΔΟΜΗΣ /mg	Anti-Xa I	Anti-Xa II	Hb	PLT	PT	INR	APTT	DD	FIB	SGOT	SGPT	UREA	CREAT	GFR	KG	ΥΨΟΣ	BMI
ΑΣΘΕΝΗΣ 19	A	62	Rivaroxaban 20 X 1	0,29	0,01	11,70	189000	16,40	1,44	54	1493	415	26	20	38	0,81	160	120	1,85	35
ΑΣΘΕΝΗΣ 20	Θ	86	Rivaroxaban 20 X 1	0	0	10,20	191000	13,20	1,15	31,3	584	370	12	9	29	0,88	44	60	1,6	23
ΑΣΘΕΝΗΣ 21	Θ	71	Apixaban 5 X2	0,52	0,28	11,50	235000	13,60	1,19	29,8	275	463	12	12	33	1,25	65	100	1,67	36
ΑΣΘΕΝΗΣ 22	A	90	Apixaban 2,5 X2	0	0	12,60	189000	13,70	1,2	32,6	367	333	30	28	34	0,69	60	60	1,8	19
ΑΣΘΕΝΗΣ 23	A	78	Rivaroxaban 20 X 1	0,23	0	12,60	271000	20,40	1,8	73,2	382	156	11	8	50	1,12	69	90	1,68	32
ΑΣΘΕΝΗΣ 24	A	82	Rivaroxaban 20 1X1	0,71	0,1	8,00	353000	16,30	1,43	44,4	115	315	15	8	51	0,61	92	70	1,73	23
ΑΣΘΕΝΗΣ 25	Θ	81	Apixaban 2,5 X2	0,98	0,27	11,60	257000	14,60	1,3	45	605	404	19	14	32	0,54	83	64	1,63	24
ΑΣΘΕΝΗΣ 26	Θ	84	Rivaroxaban 15 1X1	0,55	0,3	12,60	249000	16,30	1,43	38	142	326	16	12	43	1,06	46	74	1,64	28
ΑΣΘΕΝΗΣ 27	Θ	81	Apixaban 2,5 X2	0,98	0,17	10,80	215000	15,50	1,36	42	119	290	30	30	86	1,18	28	47	1,6	18
ΑΣΘΕΝΗΣ 28	Θ	80	Rivaroxaban 20 1X1	1,03	0,17	12,50	272000	19,60	1,73	36	77	287	28	15	79	1,35	37	70	1,69	25
ΑΣΘΕΝΗΣ 30	A	51	Rivaroxaban 20 X 1	0,45	0,2	13,80	281000	12,90	1,13	38	132	389	23	60	43	1,06	114	98	1,75	32
ΑΣΘΕΝΗΣ 31	Θ	82	Rivaroxaban 20 1X1	1,35	0,29	14,00	192000	14,90	1,31	36	926	374	21	12	98	1,39	38	77	170	27
ΑΣΘΕΝΗΣ 32	A	91	Rivaroxaban 15 1X1	0,45	0,07	9,80	232000	21,90	1,94	33	1034	450	50	44	50	1,24	50	90	175	29

Βιβλιογραφία

- [1] **M. Monreal, G. Agnelli, L. H. Chuang, et al.** “Deep Vein Thrombosis in Europe—Health-Related Quality of Life and Mortality”, *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019. Jan-Dec; 25: 1076029619883946
- [2] **D Ashorobi.** “Thrombosis – StatPearls”. *National Institutes of Health (.gov)* 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538430>.
- [3] **L. Dexter.** “The chair and venous thrombosis”. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1973; 84: 1–15.
- [4] **G. de Saint Pathus.** “La vie et les Miracles de Saint Louis”. Paris: Bibliothèque National de France, 1330–50.
- [5] **J.-P. Galanaud, J.-P. Laroche, M. Righini.** “The history and historical treatments of deep vein thrombosis” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Volume11, Issue3 March 2013 Pages 402-411
- [6] **CN Bagot, R. Arya.** “Virchow and his triad: a question of attribution”. *Br J Haematol* 2008;143:180–190
- [7] **A. Chen, E. Stecker, B. A. Warden.** “Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges”. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:e017559
- [8] **KA Bauer.** “Pros and cons of new oral anticoagulants” *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:464-70.
- [9] **V. Dubois, AS Dincq, J. Douxfils, et al.** “Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants” *Thromb J*. 2017; 15: 14.
- [10] **JS Healey, J. Eikelboom, J. Douketis, et al.** “Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial”. *Circulation*. 2012;126:343–348.
- [11] **Fahad A S. Aleidan.** “Oral anticoagulants: Optimizing venous thromboembolism management”. *Journal of applied Hematology*, 2019 (10) 4:111-119.
- [12] **M. Umei, M. Kishi, T. Sato, et al.** “Indications for suboptimal low-dose direct oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation patients”. *J Arrhythm*. 2017 Oct; 33(5): 475–482.

- [13] **GY Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters, et al.** “Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation”. *Chest*. 2010;137:263–272. doi: 10.1378/chest.09-1584.
- [14] **V. Jacobs, HT May, TL Bair, et al.** “The impact of risk score (CHADS2 versus CHA2DS2-VASc) on long-term outcomes after atrial fibrillation ablation”. *Heart Rhythm*. 2015;12:681–686.
- [15] **S. Kaatz, JD Douketis, H. Zhou, et al.** “Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation”. *J Thromb Haemost*. 2010;8:884–890.
- [16] **JD Douketis, AC Spyropoulos, FA Spencer, 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:e326S–e350S.
- [17] **M. Carrier, G. Le Gal, PS Wells, et al.** “Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism”. *Ann Intern Med*. 2010;152:578–589.
- [18] **S. Eichinger, A. Weltermann, E. Minar, et al.** “Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism”. *Arch Intern Med*. 2004;164:92–96.
- [19] **JK Douketis, C. Kearon, S. Bates, et al.** “Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism”. *JAMA*. 1998;279:458–462.
- [20] **AJ Tafur, WE Wysokinski, RD McBane, et al.** “Cancer effect on periprocedural thromboembolism and bleeding in anticoagulated patients”. *Ann Oncol*. 2012;23:1998–2005.
- [21] **W. Zhu, W. He, L. Guo, et al.** “The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in Anticoagulated patients with Atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis”. *Clin Cardiol*. 2015;38:555–561.
- [22] **EC. O'Brien, DN Simon, LE Thomas, et al.** “The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation”. *Eur Heart J*. 2015;36:3258–3264.
- [23] **P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, et al.** “2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the task

force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European stroke organisation (ESO)". *Eur Heart J* 2016 Oct 7;37(38):2893-2962.

- [24] **K. Norderud, G. Egholm, T. Thim, et al.** "Validation of the European Society of Cardiology and European Society of Anaesthesiology non-cardiac surgery risk score in patients treated with coronary drug-eluting stent implantation". *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes* (2019) 5, 22–27.
- [25] **C. Mauprivez, RH Khonsari, O Razouk, et al.** "Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122:e146–e155.
- [26] **P. Albaladejo, F. Bonhomme, N. Blais, et al.** "Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: updated guidelines from the French Working group on Perioperative Hemostasis". *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017;36(1):73–76.
- [27] **SIR Noble.** "Venous thromboembolism and palliative care". *Clinical medicine* 2019. 19(4):315-318.
- [28] **PL Mar, D Familtsev, MD Ezekowitz, et al.** "Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: review of the literature and recommendations for specific populations and procedures". *Int J Cardiol.* 2016;202:578–585.
- [29] **J. Steffel, P. Verhamme, TS Potpara, et al.** "The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation". *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393.
- [30] **S. Testa, C. Legnani, A. Tripodi, et al.** "Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients on direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study". *J Thromb Haemost* 2016. Nov;14(11):2194-2201.
- [31] **JD. Douketis, AC. Spyropoulos, J. Duncan, et al** "Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant". *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1469-1478.

- [32] **H. Zulkifly, GYH Lip, DA Lane.** Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2018;72(3):e13070.
- [33] **A. Tripodi.** To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures: reply. *J Thromb Haemost.* 2016;14(12):2559-2561.
- [34] **AC Spyropoulos, A. Al-Badri, MW Sherwood et al.** To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures: comment. *J Thromb Haemost.* 2016;14(12):2556-2559.