



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΙΔΟΣ
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ
ΝΟΣΗΛΕΥΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΕΝΤΡΟ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ"**

υπό

ΣΩΤΗΡΙΑΣ Δ. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΥ

Ιατρού

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

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Κωνσταντίνος Παππάς, Διευθυντής Ε.Σ.Υ. Καρδιολογίας, ΠΓΝ Ιωαννίνων
3. Ανδρέας Ξανθόπουλος, Επιμελητής Καρδιολογίας ΠΓΝ Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Χριστίνα Αρναούτογλου, Επιμελήτρια Α' Ορθοπαιδικής Κλινικής ΠΓΝ Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**"Prevalence, characteristics and type of antithrombotic treatment in
patients hospitalized in a rehabilitation center"**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική αγωγή», θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τόσο τον διευθυντή του προγράμματος κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, όσο και τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γιαμούζη Γρηγόριο, Αναπληρωτή καθηγητή Καρδιολογίας, για τις συμβουλές και την καθοδήγησή τους στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύνολο του ιατρικού και διοικητικού προσωπικού του Κέντρου Αποκατάστασης και Αποθεραπείας «ANIMUS» Λάρισας για την άδεια πρόσβασης στα νοσηλευτικά αρχεία των ασθενών, μέσω των οποίων εξήχθησαν τα στατιστικά αποτελέσματα της εργασίας.

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η καταγραφή της συχνότητας λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε κέντρο αποκατάστασης, καθώς και η περιγραφή του είδους και των χαρακτηριστικών της.

Μεθοδολογία: Για την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκε μια ενδεδειγμένη αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Elsevier και GoogleScholar. Επίσης, για την ολοκλήρωση του ερευνητικού μέρους της εργασίας συλλέχθηκαν δεδομένα από τα ιατρονοσηλευτικά αρχεία 665 νοσηλευόμενων ασθενών του κέντρου αποθεραπείας και αποκατάστασης «ANIMUS» σε χρονικό διάστημα οκταμήνου. Προκειμένου να γίνει επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε χρήση του στατιστικού πακέτου Jamovi v. 2.3.21.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 96.2% των ασθενών ελάμβανε αντιπηκτική αγωγή, με τους περισσότερους να λαμβάνουν LMWH (68.7%), ενώ το 16.4% των ασθενών ελάμβανε DOAC, το 10.4% φονταπαρινόξη και μόλις το 0.8% αυτών ελάμβανε VKA. Ακόμη, το 21.5% των ασθενών ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, με την ασπιρίνη να αποτελεί τον πιο σύνηθε αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα (14.9%), ακολουθούμενο από την κλοπιδογρέλη (6%), ενώ σπάνια (0.6%) χορηγούνταν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Συγχορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής παρατηρήθηκε σε ποσοστό 19.8%. Μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν DOAC ως αντιπηκτική αγωγή, το 83% λαμβάνει τη σωστή δοσολογία σύμφωνα με το βάρος, την ηλικία και την νεφρική τους λειτουργία, το 14% λαμβάνει μικρότερη από την προβλεπόμενη δόση, ενώ το 4% μεγαλύτερη από τη προβλεπόμενη δόση. Όσον αφορά τις LMWH, στο 79% των περιπτώσεων χορηγείται σωστή δόση αντιπηκτικού, στο 10% των περιπτώσεων παρατηρήθηκε υποδοσολογία και στο 11% υπερδοσολογία. Τέλος, η φονταπαρινόξη χορηγείται στη σωστή δοσολογία στην πλειοψηφία των ασθενών (97.2%).

Συμπεράσματα: Συμπερασματικά, η αντιθρομβωτική αγωγή είναι πολύ συχνή μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών του κέντρου αποκατάστασης, με την αντιπηκτική αγωγή να χορηγείται συχνότερα από την αντιαιμοπεταλιακή. Παρά τη μεγάλη συχνότητα χορήγησης, ακόμη παρατηρούνται λάθη στη δοσολογία των αντιπηκτικών, κυρίως με τη μορφή της υποδοσολογίας των παραγόντων αυτών. Ωστόσο, για τη διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια περισσότερων αντίστοιχων ερευνών καθώς τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας ποικίλλουν μεταξύ των ήδη υπαρχουσών μελετών.

Λέξεις- Κλειδιά: Επιπολασμός, Αντιθρομβωτική Αγωγή, Νοσηλευόμενοι Ασθενείς, Ενδείξεις Αντιπηκτικής Αγωγής, Ενδείξεις Αντιαιμοπεταλιακής Αγωγής, Δοσολογία Αντιθρομβωτικής Αγωγής

Abstract

Purpose: The aim of this study is to record the frequency of antithrombotic treatment in hospitalized patients in a rehabilitation center, as well as to describe its type and characteristics.

Methodology: For the accomplishment of this study, a thorough search of the online databases of PubMed, Elsevier and GoogleScholar was performed. Also, to complete the research, data were collected from the medical and nursing records of 665 hospitalized patients of the recovery and rehabilitation center "ANIMUS" over a period of eight months. In order to analyze the results, the statistical data analysis package Jamovi v. 2.3.21 was used.

Results: The results showed that 96.2% of patients received anticoagulants. Most of them received LMWH (68.7%), while 16.4% of patients received DOAC, 10.4% fondaparinux, and only 0.8% of them received VKA. Furthermore, 21.5% of patients received antiplatelet therapy, with aspirin being the most common antiplatelet agent (14.9%), followed by clopidogrel (6%), while rarely (0.6%) dual antiplatelet therapy was administered. Co-administration of antithrombotic treatment was observed in 19.8% of cases. Among patients receiving DOAC, 83% received the correct dosage according to their weight, age and renal function, 14% received lower than the optimal dosage, and 4% higher than the optimal dosage. Regarding LMWH, the correct dose of anticoagulant was administered in 79% of cases, while in 10% of cases underdosing and in 11% overdosing was observed. Finally, fondaparinux is administered in the correct dosage to the majority of patients (97.2%).

Conclusions: In conclusion, antithrombotic therapy is very common among patients hospitalized in the rehabilitation center, with anticoagulant therapy being administered more frequently than antiplatelet therapy. Despite the high frequency of administration, errors are still observed in the dosage of anticoagulants, mainly in the form of underdosing of these agents. However, in order to draw safer conclusions, it is necessary to carry out more corresponding research as the results of the literature vary between the already existing studies.

Key words: Prevalence, Antithrombotic Therapy, Hospitalized Patients, Indications for Anticoagulation Therapy, Indications for Antiplatelet Therapy, Dosage of Antithrombotic Therapy

Περιεχόμενα

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ & ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	9
---	----------

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
--------------------------	-----------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
-----------------------------------	-----------

1.1	Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και χαρακτηριστικά τους	11
------------	--	-----------

1.1.1	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Ασπιρίνη):.....	12
-------	--	----

1.1.2	Αναστολείς P2Y12:.....	12
-------	------------------------	----

1.1.3	Ανταγωνιστές του υποδοχέα GPIIb/IIIa.....	13
-------	---	----

1.2	Ενδείξεις αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων.....	14
------------	---	-----------

1.2.1	Πρωτογενής πρόληψη αθηροθρόμβωσης.....	15
-------	--	----

1.2.2	Οξύ ή παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.....	15
-------	---	----

1.2.3	Περιφερική αρτηριακή νόσος (PAD).....	16
-------	---------------------------------------	----

1.2.4	Νόσος των Αρτηριών των Κάτω Άκρων.....	17
-------	--	----

1.2.5	Αποφρακτική νόσος των καρωτίδων.....	17
-------	--------------------------------------	----

1.2.6	Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο.....	18
-------	--------------------------------	----

1.2.7	Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του τμήματος ST (STEMI).....	18
-------	--	----

1.2.8	Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST (NSTEMI)...	19
-------	--	----

1.2.9	Χρόνια Στεφανιαία Σύνδρομο (ΧΣΣ).....	19
-------	---------------------------------------	----

1.3	Αντιπηκτικοί παράγοντες και χαρακτηριστικά τους	20
------------	--	-----------

1.3.1	Κλασική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH).....	20
-------	--	----

1.3.2	Ηπαρίνες Χαμηλού Μοριακού Βάρους (LMWH)	20
-------	---	----

1.3.3	Φονταπαρινόξη (Fondaparinux).....	21
-------	-----------------------------------	----

1.3.4	Αντιβιταμίνες K (VKA)	21
-------	-----------------------------	----

1.3.5	Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOAC).....	21
-------	--	----

1.4	Ενδείξεις αντιπηκτικών φαρμάκων	23
------------	--	-----------

1.4.1	Κολπική Μαρμαρυγή (KM).....	23
-------	-----------------------------	----

1.4.2	Πνευμονική εμβολή (ΠΕ).....	25
-------	-----------------------------	----

1.4.3	Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT).....	26
1.4.4	Προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου	26
1.4.5	Μηχανικές προσθετικές βαλβίδες	27
1.5	Ενδείξεις συγχορήγησης αντισταμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων.....	28
1.5.1	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε ασθενή με κοιλιακή μαρμαρυγή	28
1.5.2	Ασθενείς με LEAD και ταυτόχρονη ένδειξη λήψης αντιπηκτικής αγωγής	29
1.5.3	Δευτερογενής καρδιαγγειακή πρόληψη σε ασθενείς με σταθερή αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο	30
1.6	Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται τον επιπολασμό των αντιθρομβωτικών φαρμάκων	30
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ		34
2.1	Στόχος μελέτης	34
2.2	Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	34
2.3	Περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης και εξαγωγή δεδομένων	35
2.4	Ορισμοί.....	36
2.5	Στατιστική ανάλυση.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....		38
3.1	Περιγραφή δεδομένων ασθενών	38
3.2	Σύνθεση αποτελεσμάτων	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ		57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ		60
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		61
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ		69

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ACS: Acute Coronary Syndrome

CAD: Coronary Artery Disease

CrCl: Creatinine Clearance

DAPT: Dual Antiplatelet Therapy

DVT: Deep Vein Thrombosis

LEAD: Lower Extremity Artery Disease

LMWH: Low Molecular Weight Heparin

NOAC: Non Vitamin K antagonist Oral Anticoagulants

NSTEMI: Non – ST Elevation Myocardial Infarction

OAC: Oral Anticoagulants

PAD: Peripheral Artery Disease

PCI: Percutaneous Coronary Intervention

SAPT: Single Antiplatelet Therapy

STEMI: ST Elevation Myocardial Infarction

TIA: Transient Ischemic Attack

UFH: Unfractionated Heparin

VKA: Vitamin K antagonist

VTE: Venous Thromboembolism

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΑΝΚ: Αποφρακτική Νόσος Καρωτίδων

ΚΜ: Κολπική Μαρμαρύγη

ΟΕΜ: Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου

ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

ΠΕ: Πνευμονική Εμβολή

ΧΣΣ: Χρόνια Στεφανιαία Σύνδρομο

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Η θρόμβωση αποτελεί τον σχηματισμό εντοπισμένων θρόμβων αίματος που δημιουργούνται είτε στην αρτηριακή ή είτε στην φλεβική κυκλοφορία. Η αρτηριακή καθώς και η φλεβική θρόμβωση αποτελούν σημαντικό ιατρικό γεγονός, αφού μπορεί να γίνουν δυνητικά θανατηφόρες¹.

Στο αρτηριακό σκέλος, η διαδικασία της αθηροθρόμβωσης ξεκινά με την διάσπαση της αθηρωματικής πλάκας που προκαλεί την πυροδότηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων στο σημείο ρήξης της πλάκας. Ταυτόχρονα ενεργοποιείται το μονοπάτι της πήξης με αποτέλεσμα την δημιουργία θρόμβων πλούσιων σε αιμοπετάλια και τελικά μερική ή πλήρη παρεμπόδιση της ροής του αίματος στο αγγείο. Αυτή η διαδικασία αποτελεί την υποκείμενη αιτία του μεγαλύτερου ποσοστού των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και της οξείας ισχαιμίας των άκρων, μέσω απόφραξης της κυκλοφορίας των αγγείων του εγκεφάλου, των στεφανιαίων αγγείων καθώς και αυτών των άκρων αντίστοιχα.

Από την άλλη πλευρά, οι φλεβικοί θρόμβοι αποτελούνται κυρίως από ινώδες και λιγότερο από αιμοπετάλια, ενώ προκαλούνται χωρίς να εντοπίζεται βλάβη στο τοίχωμα του αγγείου. Βασικές αιτίες εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης είναι διαταραχές του καταρράκτη της πήξης, αλλοιώσεις στο ενδοθήλιο, ελάττωση της ροής του αίματος, καθώς και γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες¹. Η δημιουργία θρόμβων στο φλεβικό δίκτυο και κυρίως στις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων ή της πυέλου έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Όταν μέρος αυτού του θρόμβου αποκολληθεί και καταλήξει στην πνευμονική κυκλοφορία προκαλείται πνευμονική εμβολή^{2,3}.

Η αθηροθρόμβωση και η θρομβοεμβολική νόσος οφείλονται για το 25% των θανάτων παγκοσμίως προκαλώντας περίπου 18 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Επομένως η θρόμβωση έχει σημαντικό αντίκτυπο στην υγειονομική περίθαλψη και η ανάπτυξη στοχευμένης αντιθρομβωτικής αγωγής αποτελεί βασική προτεραιότητα της ιατρικής κοινότητας⁴. Κυρίαρχο στοιχείο των αρτηριακών θρόμβων αποτελούν τα αιμοπετάλια και η συσσώρευση αυτών, οπότε οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες αποτέλεσαν την βάση στην πρόληψη και θεραπεία της αθηροθρόμβωσης⁵. Με την υπεροχή του ινώδους και της έλλειψης αιμοπεταλίων στους φλεβικούς θρόμβους, τα αντιπηκτικά

φάρμακα ήταν ο ακρογωνιαίος λίθος για την πρόληψη και αντιμετώπιση της φλεβοθρόμβωσης, καθώς αναστέλλουν κυρίως την διαδικασία της πήξης και το σχηματισμό ινώδους⁶.

Παρόλο που οι στρατηγικές θεραπείας της θρόμβωσης έχουν παρουσιάσει θεαματική εξέλιξη τις τελευταίες δεκαετίες, οι ελάχιστες παρενέργειές τους, με κυρίαρχη την αιμορραγία, αποτελούν ταυτόχρονα ανησυχία και πρόκληση για δημιουργία ασφαλέστερων θεραπειών.

Η παρούσα εργασία έχει σκοπό την καταγραφή της συχνότητας λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε κέντρο αποκατάστασης, αλλά και να περιγράψει το είδος και τα χαρακτηριστικά των χορηγούμενων αντιθρομβωτικών παραγόντων και αν αυτοί χορηγούνται σωστά βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών. Συγκεκριμένα στο γενικό μέρος αναλύονται τα βασικά αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά φάρμακα ως προς τα χαρακτηριστικά τους και τις κυριότερες ενδείξεις τους. Επιπλέον, γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση ερευνών που σχετίζονται με τον επιπολασμό χορήγησης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που επισκέπτονται δομές υγείας. Συνεχίζοντας στο ειδικό μέρος, περιγράφεται διεξοδικά ο σκοπός της παρούσας μελέτης και παρουσιάζονται τα ερευνητικά ερωτήματα που πρόκειται να μελετηθούν. Επίσης, αναλύεται η μεθοδολογία της έρευνας, οι στατιστικές τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν και ο τρόπος που επεξεργάστηκαν τα δεδομένα, καταλήγοντας στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων. Την εργασία κλείνουν η συζήτηση των αποτελεσμάτων και τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξε η έρευνα.

1.1 Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και χαρακτηριστικά τους

Οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες περιλαμβάνουν φάρμακα τα οποία έχουν ως στόχο την αναστολή της ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, με επακόλουθο την παρεμπόδιση του σχηματισμού του θρόμβου⁷. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση των αντιαιμοπεταλιακών ουσιών, καθώς πρέπει να διατηρείται λεπτή η ισορροπία ανάμεσα στην αντιθρομβωτική τους δράση και στις κρίσιμες αιμορραγικές επιπλοκές. Βασικοί στόχοι των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων αποτελούν η κυκλοοξυγενάση (COX) των αιμοπεταλίων, ο υποδοχέας

P2Y₁₂ του ADP των αιμοπεταλίων, η γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), ο υποδοχέας θρομβίνης PAR1 και οι φωσφοδιστεράσες⁸ (Πίνακας 1).

1.1.1 Ακετυλοσαλυκυλικό οξύ (Ασπιρίνη):

Η ασπιρίνη, αρχικά, είναι γνωστή για τις αντιθρομβωτικές τις ιδιότητες, οι οποίες επιτυγχάνονται με χαμηλές δόσεις (20-30mg) μέσω της μη αντιστρέψιμης αναστολής της κυκλοοξυγενάσης 1 με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή σχηματισμού της θρομβοξανής A₂. Επιπλέον, το ακετυλοσαλυκυλικό οξύ σε υψηλότερες δόσεις έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση αντιφλεγμονώδους δράσης, μέσω αναστολής της κυκλοοξυγενάσης 2. Σε υψηλότερες δόσεις η ασπιρίνη έχει επίσης σημαντική αντιαιμοπεταλιακή δράση, μέσω της ελάττωσης της σύνθεσης της προσταγλανδίνης I₂ (PGI₂)⁹. Η απορρόφηση της ασπιρίνης γίνεται από το βλεννογόνο του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου. Η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 30-40 λεπτά μετά την πρόσληψη, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής του στο αίμα είναι 15-30λεπτά. Τέλος, η συνιστώμενη ημερήσια δόση για τη θεραπεία της αθηροθρόμβωσης είναι 75-325mg¹⁰.

1.1.2 Αναστολείς P2Y₁₂:

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία αναστέλλουν τη σύνδεση της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) με τους υποδοχείς P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων και συνεπώς εμποδίζουν την περαιτέρω ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων¹¹. Στους P2Y₁₂ αναστολείς ανήκουν δύο τάξεις φαρμάκων: οι θειενοπυριδίνες (τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη) και η πυριμιδίνη τικαγρελόρη. Οι θειενοπυριδίνες είναι από το στόματος μη ενεργά προφάρμακα, που ενεργοποιούνται μετά από *in vivo* μεταβολισμό, είτε από εστερεάσες, ή από το ηπατικό κυτόχρωμα P450 (CYP450) και αναστέλλουν μη αναστρέψιμα τον υποδοχέα P2Y₁₂^{12,13}.

- **Κλοπιδογρέλη:**

Η κλοπιδογρέλη είναι δεύτερης γενιάς θειενοπυριδίνη, της οποίας το 85% υδρολύεται σε ανενεργό μεταβολίτη, ενώ το υπόλοιπο μέρος ενεργοποιείται μέσω του ηπατικού κυτοχρώματος CYP450¹³. Η μεταβλητή μεταβολική δραστηριότητα του CYP450, μπορεί να οφείλεται στις πολλαπλές αλληλεπιδράσεις της κλοπιδογρέλης με άλλα φάρμακα, καθώς και στην αντίσταση ορισμένων ασθενών σε αυτή. Η σύνδεση του

ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης με τον P2Y₁₂ υποδοχέα γίνεται μη αντιστρεπτά, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 8 ώρες¹⁴.

- **Πρασουγρέλη**

Η τρίτης γενιάς θειενοπυριδίνη πρασουγρέλη απαιτεί μόνο ένα στάδιο προκειμένου να δημιουργηθεί ο ενεργός μεταβολίτης της, το οποίο περιλαμβάνει το ηπατικό CYP. Σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη, η μεταβολική μετατροπή της πρασουγρέλης είναι πιο αξιόπιστη και έτσι επιτυγχάνεται υψηλότερη *in vivo* διαθεσιμότητα¹⁴. Αυτό έχει αντίκτυπο την ταχύτερη έναρξη δράσης του φαρμάκου, αποτελεσματικότερη αναστολή των αιμοπεταλίων αλλά και απουσία αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα λόγω γενετικών πολυμορφισμών σε σχέση με την κλοπιδογρέλη^{8,13}.

- **Τικαγκρελόρη**

Η τικαγκρελόρη είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος παράγοντας που δεν αποτελεί προφάρμακο και επομένως δεν απαιτείται μεταβολική ενεργοποίηση¹⁵. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων προκαλεί αναστρέψιμη αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων, απαιτεί χορήγηση δύο φορές ημερησίως και έχει χρόνο ημιζωής στο πλάσμα 8–12 ώρες¹⁶. Συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη, η τικαγκρελόρη έχει ταχύτερη έναρξη δράσης και ισχυρότερο αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα¹⁴.

- **Καγκρελόρη**

Η καγκρελόρη είναι ο μόνος διαθέσιμος ενδοφλέβιος P2Y₁₂ αναστολέας. Χαρακτηρίζεται ως ένα άμεσα δρών ATP ανάλογο, με δοσοεξαρτώμενη δράση και χωρίς να απαιτεί μεταβολισμό στο ήπαρ. Το φάρμακο επιτυγχάνει άμεση ενεργοποίηση και διαθέτει πολύ σύντομο χρόνο ημιζωής (3–5 λεπτά)¹⁷.

1.1.3 Ανταγωνιστές του υποδοχέα GPIIb/IIIa

Οι αναστολείς των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, των πιο πολυάριθμων πρωτεϊνών στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, δρουν εμποδίζοντας την δέσμευση του ινωδογόνου στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, παρεμποδίζοντας έτσι τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων⁸. Οι τρεις αναστολείς GPIIb/IIIa που χρησιμοποιούνται είναι οι εξής: το abciximab, το tirofiban και το eptifibatide. Οι παράγοντες αυτοί χορηγούνται μόνο ενδοφλεβίως και λόγω του υψηλού κινδύνου πρόκλησης αιμορραγίας έχουν περιορισμένη κλινική χρήση, όπως σε ασθενείς αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου σε

οξεία στεφανιαία σύνδρομα ή στο σύνδρομο μη επαναρροής μετά από αγγειοπλαστική¹⁸.

Φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά των βασικότερων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων

Φάρμακο	Ασπιρίνη	Τριφλουζάλη	Διυριδαμόλη και Σιλοσταζόλη	Κλοπιδογρέλη	Πρασουγρέλη	Τικαγκρελόρη	Καγκρελόρη	Αναστολείς GPIIb/IIIa
Είδος φαρμάκου	Ακετυλοσαλι-κυλικό οξύ	2-Ακετυλοξυ-4-τριθφοριο-μεθυλοβενζοϊκό οξύ	Αναστολείς φωσφοδιεστερασών	Θειενοπυριδίνη 2 ^{ης} γενιάς	Θειενοπυριδίνη 3 ^{ης} γενιάς	Πυριμιδίνη	ATP ανάλογο	Επιφιματιδίνη, Αμπιξιμάμπη, Τιροφιμπάνη
Οδός και συχνότητα χορήγησης	Per os o.d.	Per os o.d.	Per os, αντίστοιχα t.i.d. και b.i.d.	Per os o.d.	Per os o.d.	Per os b.i.d.	I.V. bolus και σε συνεχή έγχυση	I.V. bolus και σε συνεχή έγχυση
Βιοδιαθεσιμότητα	68%	83%	Διυριδαμόλη (53%)	50%	80%	36%	100%	
Μηχανισμός δράσης	Αναστολέας COX-1	Αναστολέας COX-1 και PDE-4	Αναστολείς φωσφοδιεστερασών	Αναστολέας του P2Y12	Αναστολέας του P2Y12	Αναστολέας του P2Y12	Αναστολέας του P2Y12	Αναστολέας του GPIIb/IIIa
Οδός απέκκρισης	Νεφροί	Νεφροί	Αντίστοιχα: Κυρίως από το ΓΕΣ-χοληφόρα 60% από το ΓΕΣ, 40% από τους νεφρούς	Νεφροί	70% από τους νεφρούς	Κυρίως από το ΓΕΣ και 1% από τους νεφρούς	Κυρίως από τους νεφρούς	Αντίστοιχα: από τους νεφρούς, από το ΔΕΣ, από τους νεφρούς
Cmax	30-40 min	30-60min	1-2h	1h	30min	1,5h	sec	Δοσοεξαρτώμενη
T1/2	15-30min	30min	Αντίστοιχα: 10h, 7-12h	8h	7h	7h	2-5min	Αντίστοιχα: 2,5h, 10-15min, 2h

Πίνακας 1. Φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά των βασικότερων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων

Πηγή: Ιδία ανασύνθεση

1.2 Ενδείξεις αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα χρησιμοποιούνται τόσο στην πρόληψη όσο και στην θεραπεία της θρόμβωσης των αρτηριών². Αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την αντιμετώπιση ασθενών με οξεία και χρόνια στεφανιαία σύνδρομα (ACS, CCS), και όσων υποβάλλονται σε διαδικασίες επαναγγείωσης¹³.

Στις ενδείξεις των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ανήκουν επίσης η πρωτογενής πρόληψη της αθηροθρόμβωσης, το οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

(ΑΕΕ) ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), η περιφερική αρτηριακή νόσος και η αποφρακτική νόσος των καρωτίδων. Οι κυριότερες ενδείξεις των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω.

1.2.1 Πρωτογενής πρόληψη αθηροθρόμβωσης

Για πολλές δεκαετίες η ασπιρίνη έχει χορηγηθεί σε χαμηλές δόσεις (75-100 mg/ημέρα) για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων και ακόμα και σήμερα αποτελεί πρόκληση η χορήγησή της στα ασυμπτωματικά άτομα. Παρόλο που το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει την ιδιότητα να μειώνει τον κίνδυνο αθηροθρόμβωσης, αυξάνει επίσης τον κίνδυνο αιμορραγιών, ιδίως αυτών που αφορούν τον γαστρεντερικό σύστημα⁵. Στη σύγχρονη εποχή, μετά από πρόσφατες μελέτες που ανέδειξαν την έλλειψη καθαρού οφέλους με τη χρήση της ασπιρίνης, συνιστάται να μην χρησιμοποιείται ως ρουτίνα πρωτογενούς πρόληψης αθηροθρόμβωσης^{19,5,20}. Αντίθετα, δίνεται έμφαση στην ολιστική προσέγγιση του ασθενούς με διακοπή του καπνίσματος, τακτική σωματική άσκηση, ισορροπημένη διατροφή και μείωση της παχυσαρκίας, ρύθμιση αρτηριακής πίεσης και διατήρηση τιμών χοληστερόλης σε χαμηλά επίπεδα¹⁰.

Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών του 2019 από την Αμερικανική Εταιρία Καρδιολογίας, συστήνεται η αποφυγή της ασπιρίνης σε άτομα με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, ιστορικό αιμορραγίας πεπτικού, ηλικίας άνω των 70 ετών, θρομβοπενία και διαταραχές πήξης, χρόνια νεφρική νόσο και συγχορήγηση ΜΣΑΦ ή αντιπηκτικών φαρμάκων. Η χορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις ως πρωτογενή πρόληψη μπορεί να εξεταστεί σε περιπτώσεις ενηλίκων μεταξύ 40 έως 70 ετών, με αυξημένο αθηροθρομβωτικό και καρδιαγγειακό κίνδυνο και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο¹⁹.

Όσον αφορά τα υπόλοιπα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στο τμήμα της πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα¹⁰.

1.2.2 Οξύ ή παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Παγκοσμίως, ένας στους έξι ανθρώπους έχει πιθανότητα να υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της ζωής του, ενώ τα ΑΕΕ παραμένουν μία από τις κύριες αιτίες θανάτου και σοβαρής αναπηρίας ετησίως²¹. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ΑΕΕ αφορά ισχαιμικά επεισόδια (~70%), τα οποία αποτελούν μια επείγουσα ιατρική κατάσταση που απαιτεί άμεση αναγνώριση και θεραπεία μέσα σε

στενό χρονικό πλαίσιο²². Οι ασθενείς με εγκατεστημένο ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ και απουσία κολπικής μαρμαρυγής, μεταλλικής βαλβίδας ή άλλης ένδειξης για λήψη αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να λάβουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εντός 24-48 ωρών^{23,24}. Οι ενδεδειγμένοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες στην αντιμετώπιση των ΑΕΕ από τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών είναι η ασπιρίνη (50-325mg άπαξ ημερησίως), ο συνδυασμός ασπιρίνης με διπυριδαμόλη (25mg και 200mg αντίστοιχα δις ημερησίως- καθιερώθηκε από την μελέτη ESPS-2), η κλοπιδογρέλη (75mg άπαξ ημερησίως- καθιερώθηκε από την μελέτη CAPRIE) και τέλος η τριφλουζάλη (600mg άπαξ ημερησίως- δοκιμάσθηκε στην τυχαιοποιημένη μελέτη TACIP)²³. Σε περίπτωση παροδικού ΑΕΕ υψηλού κινδύνου (ABCD2 $\geq$ 4) ή εγκατεστημένου ΑΕΕ μικρής βαρύτητας (NIHSS score κατά την εισαγωγή <4. Πίνακας 24), χωρίς ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, συνιστάται η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 21 έως 90 ημέρες μετά την εγκατάσταση των συμπτωμάτων²⁵. Στη συνέχεια, μετά την πάροδο αυτού του διαστήματος οι ασθενείς πρέπει να συνεχίσουν τη λήψη μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Σε ασθενείς με καρδιοεμβολικά ΑΕΕ λόγω κολπικής μαρμαρυγής, συνιστάται η χρήση ασπιρίνης στην οξεία φάση, ενώ στη συνέχεια προτιμάται η χρήση NOAC έναντι των VKA ή ασπιρίνης, ενώ σε ασθενής με ΑΕΕ και μεταλλική βαλβίδα χορηγούνται μόνο VKA²⁶. Προκειμένου να καθοριστεί η ημέρα έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής, φαίνεται επιβεβλημένη η διεπιστημονική ομαδική προσέγγιση μιας τέτοιας σύνθετης κατάστασης. Στις περιπτώσεις ΤΙΑ προτείνεται η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μία ημέρα μετά το επεισόδιο. Οι γενικές συστάσεις για την βέλτιστη στιγμή έναρξης της αντιπηκτικής θεραπείας για την πρόληψη ενός δευτερογενούς εγκεφαλικού επεισοδίου είναι από 4 έως 14 ημέρες από την έναρξη του επεισοδίου^{24,27}.

1.2.3 Περιφερική αρτηριακή νόσος (PAD)

Η PAD αποτελεί μια σταδιακά επιδεινούμενη αθηροθρομβωτική πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από αθηροσκληρωτικές στενώσεις ή αποφράξεις στην περιφερική αρτηριακή κυκλοφορία και διαχωρίζεται στη Νόσο των Αρτηριών των Κάτω Άκρων (Lower Extremity Artery Disease; LEAD) και στην αποφρακτική νόσο των καρωτίδων (ANK)²⁸. Οι εκδηλώσεις της PAD, πέρα αυτών που αφορούν τα αγγεία των κάτω άκρων, θεωρούνται κλινικά ισοδύναμες με τη στεφανιαία νόσο (Coronary Artery Disease, CAD) και συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για μείζονα ανεπιθύμητα

καρδιαγγειακά συμβάντα (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό ΑΕΕ και καρδιαγγειακός θάνατος)²⁹.

1.2.4 Νόσος των Αρτηριών των Κάτω Άκρων

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στην LEAD έχουν ως στόχο την μείωση της θνητότητας και των καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ συμβάλλουν ώστε να διατηρηθεί η βατότητα των αγγειακών παρεμβάσεων¹⁰. Δεν υποστηρίζεται η χρήση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην πρωτογενή πρόληψη των ασθενών που ενδέχεται να αναπτύξουν LEAD, ενώ θα πρέπει να στοχεύεται η αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου²⁹. Αντιθέτως, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς που έχουν τεκμηριωμένη LEAD (κνημο-βραχιόνιος δείκτης πίεσης <0,9), φαίνεται ότι επωφελούνται από τη λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, μειώνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ασθενείς με συμπτωματική LEAD έχουν σαφή ένδειξη για διαβίου λήψη μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, με υπεροχή της κλοπιδογρέλης (75mg άπαξ ημερησίως) έναντι της ασπιρίνης (75-150mg άπαξ ημερησίως)^{28,30}. Αξιοσημείωτη είναι η κατηγορία των ασθενών με LEAD και ταυτόχρονη στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, σακχαρώδη διαβήτη ή προγενέστερες επεμβάσεις επαναγγείωσης. Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου και ταυτόχρονα αποδεκτού αιμορραγικού κινδύνου, συνιστάται να λαμβάνουν συνδυασμό ασπιρίνης (100mg άπαξ ημερησίως) και ριβαροξαμπάνης (2,5mg δις ημερησίως), έναντι της μονοθεραπείας με αντιαιμοπεταλικά³¹.

1.2.5 Αποφρακτική νόσος των καρωτίδων

Ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της ANK αποτελεί η αντιθρομβωτική αγωγή που αποσκοπεί στην αποτροπή ενός νέου καρδιαγγειακού συμβάντος, καθώς και στην πρόληψη αποκόλλησης αθηρωματικής πλάκας και εμβολισμό της στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς που παρουσιάζουν καρωτιδική στένωση χωρίς όμως ιστορικό προσφάτως εγκατεστημένου ή παροδικού ΑΕΕ, λόγω αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης ΑΕΕ και λοιπών καρδιαγγειακών επιπλοκών έχουν όφελος από τη λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης (75-150 mg άπαξ ημερησίως) ή επί αντένδειξης, λήψη κλοπιδογρέλης (75mg άπαξ ημερησίως) δια βίου^{28,32}. Η αποτελεσματικότητα της άμεσης έναρξης διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη (75-150mg άπαξ ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75mg άπαξ ημερησίως) για τουλάχιστον 21 ημέρες και έπειτα μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εφόρου ζωής, σε

συμπτωματικούς ασθενείς με στένωση καρωτίδας >50% περιγράφηκε στο προηγούμενο εδάφιο των ΑΕΕ. Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, στις περιπτώσεις επεμβατικής αντιμετώπισης της καρωτιδικής νόσου συστήνεται: α) στον διαδερμικό καθετηριασμό καρωτίδων με τοποθέτηση stent, η ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης για ένα μήνα και έπειτα συνέχιση του ενός αντιαιμοπεταλιακού εφόρου ζωής και β) στην χειρουργική αντιμετώπιση, η χορήγηση ενός αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου είτε ασπιρίνης (75-150mg άπαξ ημερησίως) ή κλοπιδογρέλης (75mg άπαξ ημερησίως) δια βίου³². Σημαντική για τις επεμβάσεις στις καρωτίδες είναι η σύσταση για λήψη ακετυλοσαλυκυλικού οξέος πριν, κατά την διάρκεια και μετά την ενδαρτηρεκτομή, ενώ προτείνεται η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής περιεπεμβατικά στην ενδαγγειακή επέμβαση καρωτίδων για μείωση των μετεγχειρητικών νευρολογικών συμβάντων^{33,34}.

1.2.6 Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομο

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομο (ACS) περιλαμβάνουν την ασταθή στηθάγχη, το έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST (NSTEMI) και το έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του τμήματος ST (STEMI). Ασθενείς που έχουν υποστεί ένα ACS έχουν μακροπρόθεσμα αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση νέου ισχαιμικού επεισοδίου, ενώ από το Παγκόσμιο Μητρώο Οξέων Στεφανιαίων Συμβάντων (GRACE) αναδείχθηκαν η αυξημένη ανάγκη επανεισαγωγής (τουλάχιστον μια φορά στην 5ετία) και οι αυξημένες επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της θνητότητας (6,3% καρδιακή ανεπάρκεια, 4,4% επανέμφραγμα μυοκαρδίου, 7,1% θνητότητα στη 2ετία)³⁵.

1.2.7 Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του τμήματος ST (STEMI)

Ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που πρόκειται να υποβληθούν σε PCI λαμβάνουν συνδυαστική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και δόση φόρτισης με έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα του ADP (τικαγκρελόρη 180mg, πρασουγρέλη 60mg ή κλοπιδογρέλη 600mg) και αντιπηκτική αγωγή με UFH, LMWH ή Bivalirudine κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επαναιμάτωσης³⁶. Η διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας με ασπιρίνη και αναστολέα P2Y12 μετά την PCI καθορίζεται αφού πρώτα υπολογιστεί ο αιμορραγικός κίνδυνος του ασθενούς. Η διάρκεια της DAPT με ασπιρίνη και τικαγκρελόρη (90mg δις ημερησίως) ή κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) προτείνεται για 6 μήνες σε περίπτωση αυξημένου

αιμορραγικού κινδύνου. Εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος δεν είναι υψηλός, τότε βάσει κατευθυντήριων οδηγιών συστήνεται η ταυτόχρονη λήψη ασπιρίνης και τικαγκρελόρης (10mg ημερησίως), πρασουγρέλης (90mg δις ημερησίως) ή κλοπιδογρέλης (75mg ημερησίως) για τουλάχιστον ένα έτος. Συμπληρωματικά, στις περιπτώσεις που επιλέγεται ως αντιμετώπιση του STEMI η θρομβόλυση, η DAPT έχει διάρκεια ένα έτος και η κλοπιδογρέλη αποτελεί τη μοναδική επιλογή από τους P2Y12 αναστολείς³⁷.

1.2.8 Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST (NSTEMI)

Στις περιπτώσεις των ασθενών που έχουν υποστεί NSTEMI και υποβάλλονται σε PCI, χορηγείται αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της παρέμβασης με UFH, LMWH ή Bivalirudin, ενώ στη συνέχεια απαιτείται ο υπολογισμός του αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς για το σχεδιασμό της αντιθρομβωτικής αγωγής που θα λάβει. Στην περίπτωση πολύ αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, ο ασθενής θα λάβει διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για ένα μήνα και στη συνέχεια μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη εφόρου ζωής. Στους ασθενείς αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου συστήνεται η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για τρεις μήνες και στη συνέχεια μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη εφόρου ζωής. Σε περίπτωση που ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι χαμηλός, τότε ο ασθενής προτείνεται να λάβει διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και τικαγκρελόρη για τρεις μήνες και έπειτα μονοθεραπεία με τικαγκρελόρη δια βίου. Από την άλλη πλευρά, σε περίπτωση που έγκειται αυξημένος θρομβωτικός κίνδυνος η σύσταση από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία είναι η χορήγηση συνδυασμού ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη, τικαγκρελόρη ή πρασουγρέλη για ένα έτος και έπειτα συνέχιση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (κατά προτίμηση με τικαγκρελόρη) ή συγχορήγηση ριβαροξαμπάνης μαζί με την ασπιρίνη³⁸.

1.2.9 Χρόνια Στεφανιαία Σύνδρομο (ΧΣΣ)

Η σταθερή στεφανιαία νόσος περιλαμβάνει πολλαπλές κλινικές οντότητες, με χαρακτηριστικό γνώρισμα την παρουσία χρόνιας αθηροσκλήρωσης στα στεφανιαία αγγεία αλλά απουσία οξείας θρόμβωσης³⁹. Ακρογωνιαίος λίθος στην δευτερογενή πρόληψη των ΧΣΣ είναι η μακροχρόνια χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος (75-100mg ημερησίως), ενώ σε περιπτώσεις σχετικής αντένδειξης προτείνεται κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως). Στην περίπτωση που ασθενείς με ΧΣΣ υποβάλλονται σε PCI, συνιστάται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχει αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος οπότε το διάστημα αυτό προσαρμόζεται σε έναν έως τρεις μήνες. Αντίθετα, σε περίπτωση αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου (Presised DAPT score) και χαμηλού κινδύνου αιμορραγίας, μπορεί να εξεταστεί η διατήρηση της DAPT πέρα από το εξάμηνο, ενώ έπειτα ακολουθεί συνέχιση της ασπιρίνης για αόριστο χρονικό διάστημα⁴⁰. Ο ρόλος της πρασουγρέλης και της τικαγρελόρης σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία σύνδρομα δεν έχει προσδιοριστεί πλήρως ούτε είναι γνωστή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων σε αυτή την ομάδα ασθενών²⁸.

1.3 Αντιπηκτικοί παράγοντες και χαρακτηριστικά τους

1.3.1 Κλασική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)

Η αντιπηκτική δράση της UFH γίνεται μέσω σύνδεσής της με την αντιθρομβίνη, οπότε το σύμπλοκο αναστέλλει τους παράγοντες πήξης Xa και IIa (θρομβίνη)⁴¹. Η αναλογία της αντιπηκτικής δράσης της UFH είναι Anti-FX/Anti-FII = 1:1. Η παρακολούθηση της δράσης της γίνεται μέσω των παραγόντων aPTT και anti-Xa⁴², ενώ η κάθαρσή της γίνεται μέσω της νεφρικής οδού. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, ως αντίδοτο χρησιμοποιείται η θειϊκή πρωταμίνη, όπου 1mg πρωταμίνης αναστρέφει 1000U UFH. Τέλος, ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί από τη χρήση της UFH είναι οι αιμορραγικές επιπλοκές, το σύνδρομο HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia) σε ποσοστό 1-2%, η οστεοπόρωση και η αλωπεκία⁴³.

1.3.2 Ηπαρίνες Χαμηλού Μοριακού Βάρους (LMWH)

Ομοίως με τη UFH, η αντιπηκτική δράση των LMWH γίνεται μέσω σύνδεσής τους με την αντιθρομβίνη με αποτέλεσμα την αναστολή των παραγόντων πήξης Xa και IIa⁴⁴, ωστόσο η αναλογία της αντιπηκτικής τους δράσης κυμαίνεται από Anti-FX/Anti-FII = 2:1 έως 4:1. Η παρακολούθηση της δράσης τους γίνεται μέσω του παράγοντα anti-Xa και η κάθαρσή τους γίνεται μέσω της νεφρικής οδού. Οι LMWH χορηγούνται παρεντερικά, σε σταθερές δόσεις για θρομβοπροφύλαξη ή σε προσαρμοσμένες δόσεις βάσει σωματικού βάρους για θεραπευτική αντιπηκτική δράση, οι οποίες ποικίλλουν αναλόγως τη δραστική ουσία που χορηγείται⁴⁵. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας η θειϊκή πρωταμίνη αναστρέφει μόνο μερικώς τη δράση

τους. Τέλος το σύνδρομο HIT μπορεί να παρατηρηθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια, ωστόσο ο κίνδυνος είναι μικρότερος σε σχέση με τη χρήση της UFH⁴⁶. Παραδείγματα LMWH αποτελούν η ενοξαπαρίνη, η δαλτεπαρίνη, η τινζαπαρίνη, η βεμηπαρίνη και η ναδροπαρίνη.

1.3.3 Φονταπαρινόξη (Fondaparinux)

Το Fondaparinux είναι ακόμη ένα αντιπηκτικό που δρα μέσω σύνδεσης με την αντιθρομβίνη με αποτέλεσμα την αναστολή του παράγοντα Xa, όπου η παρακολούθηση της δράσης του γίνεται μέσω του anti-Xa. Το φάρμακο υπόκειται σε νεφρική κάθαρση με αντένδειξη χορήγησης σε κάθαρση CrCl <30mL/min⁴⁵. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας μπορεί να χορηγηθεί ο ενεργοποιημένος παράγοντας FVII και τρανεξαμικό οξύ. Τέλος, το Fondaparinux, σε αντίθεση με τη UFH και τις LMWH, φαίνεται να μη σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου HIT⁴⁷.

1.3.4 Αντιβιταμίνες K (VKA)

Στα VKA ανήκουν οι δραστικές ουσίες ασενοκουμαρόλη και βαρφαρίνη. Οι ουσίες αυτές αναστέλλουν τη σύνθεση των βιολογικά δραστικών παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K, δηλαδή των παραγόντων FII, FVII, FIX FX και των πρωτεϊνών C και S⁴⁸. Τα επίπεδα των VKA παρακολουθούνται με το χρόνο προθρομβίνης (PT) και το δείκτη INR, με τους θεραπευτικούς στόχους του INR να εξαρτώνται από την αιτία για την οποία ο ασθενής τα λαμβάνει⁴⁵. Το αντιπηκτικό τους αποτέλεσμα αρχίζει με τη μείωση των επιπέδων του παράγοντα FVII, ο οποίος έχει βραχύ χρόνο ημισείας ζωής (6 ώρες), ωστόσο η πλήρης αντιπηκτική τους δράση εμφανίζεται περίπου σε τρεις ημέρες (οπότε και θα έχουν μειωθεί τα επίπεδα όλων των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης). Σε περιπτώσεις κλινικά σημαντικής αιμορραγίας ή πριν από επείγουσα επεμβατική πράξη, η δράση των VKA πρέπει να αναστραφεί άμεσα. Για την επίτευξη αυτού χορηγείται συνδυασμός βιταμίνης K (konakion) σε δόση 10mg ενδοφλεβίως και προθρομβινικού συμπλέγματος 4 παραγόντων (4 factor Prothrombin Complex Concentrate – PCC). Σε περιπτώσεις που δεν μπορούν να χορηγηθούν τα ανωτέρω, ως εναλλακτική μπορεί να χορηγηθεί φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP)⁴⁹.

1.3.5 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOAC)

Τα διαθέσιμα στην Ελλάδα NOAC είναι η απιξαμπάνη, η ριβαροξαμπάνη και η νταμπιγκατράνη. Η απιξαμπάνη και η ριβαροξαμπάνη δρουν αναστέλλοντας τον

παράγοντα Χα ενώ η νταμπιγκατράνη αναστέλλει τον Πα. Τα φάρμακα αυτά μελετήθηκαν εκτενώς σε μεγάλες κλινικές δοκιμές με γενικότερο συμπέρασμα ότι τα NOAC είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικά με τους VKA στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και σχετίζονται με παρόμοιο ή χαμηλότερο κίνδυνο μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών⁵⁰. Τα δοσολογικά σχήματα που έχουν εγκριθεί για το καθένα από αυτά ποικίλλουν αναλόγως την πάθηση για την οποία χορηγούνται. Η παρακολούθηση της δράσης της απιξαμπάνης και της ριβαροξαμπάνης γίνεται μέσω μέτρησης της άμεσης anti-Xa δραστηριότητας. Όσον αφορά τη νταμπιγκατράνη, αυτή παρατείνει το aPTT καθώς και το χρόνο θρομβίνης (TT), ωστόσο εξέταση εκλογής για την εκτίμηση των επιπέδων της στο πλάσμα είναι η μέτρηση του dTT (δοκιμασία Hemoclot Thrombin Inhibitor). Σε περιπτώσεις κλινικά σημαντικής ή και απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας σε ασθενή που λαμβάνει τους anti-Xa αναστολείς, μπορεί να χορηγηθεί το ανασυνδυασμένο μόριο Andexanet Alfa⁵¹, ή σε μη διαθεσιμότητα αυτού, επιλογές αποτελούν το προθρομβινικό σύμπλεγμα 4 παραγόντων (PCC), ο ενεργοποιημένος ανασυνδυασμένος παράγοντας VII (rFVIIa) και το ενεργοποιημένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (APCC). Για την αναστροφή της δράσης της νταμπιγκατράνης, υφίσταται αντίδοτο, συγκεκριμένα ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα με την ονομασία Idarucizumab.

Παρακάτω παρουσιάζεται πίνακας με κάποιες από τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των NOAC (Πίνακας 2). Σημειώνεται πως στα NOAC ανήκει και η εδοξαμπάνη (αναστολέας του παράγοντα Χα), η οποία ωστόσο δε κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Χαρακτηριστικά	Απιξαμπάνη	Ριβαροξαμπάνη	Νταμπιγκατράνη
Μηχανισμός	Αναστολέας Χα	Αναστολέας Χα	Αναστολέας Πα
Βιοδιαθεσιμότητα	50%	>80% με λήψη τροφής	3-7%
Προφάρμακο	Όχι	Όχι	Ναι
C max	1-4 ώρες	2-4 ώρες	2 ώρες
T 1/2	8-15 ώρες	5-9 ώρες	12-17 ώρες
Απέκκριση	27% νεφρική 73% από ήπαρ	35% νεφρική 65% από ήπαρ	80% νεφρική 20% από ήπαρ
Μεταβολισμός μέσω	Ναι	Ναι	Όχι

CYP3A4			
Αλληλεπιδράσεις	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp
Αντενδείξεις	CrCl <15mL, Ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh C)	CrCl <15mL, Ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh C)	CrCl <30mL, Ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh C)
Σύνδεση με πρωτεΐνες	87%	>90%	35%

Πίνακας 2. Κύρια χαρακτηριστικά των NOAC

Πηγή: ESC 2017

1.4 Ενδείξεις αντιπηκτικών φαρμάκων

Τα αντιπηκτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται πολύ συχνά στην κλινική πράξη με στόχο την προφύλαξη και αντιμετώπιση πολλών παθήσεων που σχετίζονται με την ανάπτυξη θρόμβων καθώς και θρομβοεμβολικών επιπλοκών⁵². Παρακάτω αναλύονται παθήσεις στις οποίες η χρήση των αντιπηκτικών έχει σαφή ένδειξη. Στις παθήσεις αυτές ανήκουν η κοιλιακή μαρμαρυγή, η προφύλαξη και η θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή), καθώς και ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε τοποθέτηση μεταλλικής καρδιακής βαλβίδας.

1.4.1 Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ)

Η κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί τη συχνότερη καρδιακή αρρυθμία με τη συχνότητα αυτής να αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας⁵³. Ο κίνδυνος ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) σε άτομα με μόνιμη ΚΜ είναι πενταπλάσιος σε σχέση με άτομα χωρίς αυτή την αρρυθμία⁵⁴. Η εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ γίνεται με βάση την παρουσία ή μη παραγόντων που φέρονται με το ακρωνύμιο CHA₂DS₂VASc (Πίνακας 3). Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών, σαφή ένδειξη για έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας έχουν οι άντρες ασθενείς με score ≥ 2 και οι γυναίκες με score ≥ 3 , ενώ σχετική ένδειξη έχουν οι άντρες με score=1 και οι γυναίκες με score=2⁵⁵. Αντίθετα, η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου γίνεται βάσει του HAS-BLED score (Πίνακας 25.) που περιλαμβάνει τα εξής χαρακτηριστικά: υπέρταση, νεφρική/ηπατική λειτουργία, ιστορικό ΑΕΕ, ιστορικό ή προδιάθεση αιμορραγίας, ασταθές INR, ηλικία, λήψη φαρμάκων (ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακά) ή αλκοόλ, όπου score ≥ 3 υποδηλώνει

αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Σημειώνεται πως ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος δεν αποτελεί αιτία μη χορήγησης θεραπείας σε ασθενή που έχει ένδειξη να λάβει αντιπηκτικό.

Παράγοντας κινδύνου	Βαθμολογία
Καρδιακή ανεπάρκεια	1
Αρτηριακή υπέρταση	1
Ηλικία ≥ 75 ετών	2
Σακχαρώδης Διαβήτης	1
ΑΕΕ, Παροδικό ΑΕΕ	2
Αγγειακή νόσος	1
Ηλικία 65-74 έτη	1
Γυναικείο φύλο	1

Πίνακας 3. CHA2DS2VASc score- Εκτίμηση θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή

Διαθέσιμες επιλογές για την προφύλαξη θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας αποτελούν οι VKA και τα NOAC. Όσον αφορά τα VKA, πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος της αντιπηκτικής τους δράσης με βάση το INR. Ως θεραπευτικός στόχος τιμών του INR ορίζεται το INR =2-3 (σε ηλικία >75 ετών, στόχος INR=2-2,5). Σε περιπτώσεις που οι τιμές του INR βρίσκονται εκτός του θεραπευτικού εύρους τότε γίνεται τιτλοποίηση της δοσολογίας του φαρμάκου ως την επίτευξη του προαναφερθέντος στόχου τιμών. Σημειώνεται πως τα VKA αποτελούν τη μοναδική επιλογή σε ασθενείς με ΚΜ και συνυπάρχουσα μηχανική προσθετική βαλβίδα ή μέτρια/σοβαρή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Όσον αφορά τα NOAC:

α) Απιξαμπάνη: Χορηγείται σε δόση 5mg δις ημερησίως, ενώ όταν υπάρχουν 2 από τα ακόλουθα, κρεατινίνη $\geq 1,5\text{mg/dL}$, ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος $\leq 60\text{kg}$, χορηγείται σε δόση 2,5mg δις ημερησίως⁵⁶.

β) Ριβαροξαμπάνη: Χορηγείται σε δόση 20mg ημερησίως, ενώ όταν υπάρχει μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ($\text{CrCl} = 15\text{-}49\text{mL/min}$) σε δόση 15mg ημερησίως⁵⁷.

γ)Νταμπιγκατράνη: Δίδεται σε δόση 150mg δις ημερησίως, ενώ η δόση μειώνεται σε 110mg σε κάθαρση κρεατινίνης CrCl =30-49mL/min, σε ηλικία ≥80 ετών ή σε HAS-BLED score ≥3⁵⁸.

Τέλος, σύμφωνα με τις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας⁵⁵, όταν ασθενής με ΚΜ είναι κατάλληλος για λήψη NOAC ως αντιπηκτική αγωγή, τότε συνιστάται η χορήγηση NOAC έναντι των VKA (σύσταση ΙΑ).

1.4.2 Πνευμονική εμβολή (ΠΕ)

Η πνευμονική εμβολή αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία καρδιαγγειακού θανάτου και οφείλεται σε απόφραξη κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας από έμβολο που σε ποσοστό >90% προέρχεται από θρόμβο που έχει σχηματισθεί στις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων ή της ελάσσονος πυέλου⁵⁹. Οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της πνευμονικής εμβολής περιλαμβάνουν τις LMWH, το Fondaparinux, τα VKA και τα NOAC⁶⁰

α) LMWH: χορηγείται θεραπευτική δόση που ποικίλλει αναλόγως το σκεύασμα που χρησιμοποιείται. Συγκεκριμένα η ενοξαπαρίνη δίδεται σε δόση 1mg/kg δις ημερησίως, η δαλτεπαρίνη σε δόση 200 U/kg ημερησίως, η τινζαπαρίνη σε δόση 175 U/kg ημερησίως και η βεμπαπαρίνη σε δόση 115 U/kg ημερησίως. Σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας η δοσολογία των LMWH μειώνεται (π.χ. η δόση της ενοξαπαρίνης τροποποιείται σε 1mg/kg ημερησίως).

β) Fondaparinux: χορηγούνται 5mg, 7.5mg, ή 10mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος <50kg, 50-100kg, ή >100kg αντίστοιχα.

γ) VKA: Όταν χορηγούνται VKA, το θεραπευτικό εύρος του INR που τίθεται ως στόχος για την αντιμετώπιση της ΠΕ είναι INR=2-3. Για την επίτευξη του παραπάνω στόχου απαιτούνται συνήθως 3-5 ημέρες λήψης του φαρμάκου, οπότε για το διάστημα αυτό συγχορηγούνται LMWH ή fondaparinux.

δ) NOAC: Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση της ΠΕ και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρίας προτιμώνται των VKA (σύσταση ΙΑ)⁶⁰.

Ειδικότερα:

- Η απιξαμπάνη χορηγείται σε δόση 10mg δις ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας και έπειτα σε δόση 5mg δις ημερησίως⁶¹.
- Η ριβαροξαμπάνη χορηγείται σε δόση 15mg δις ημερησίως για τις πρώτες 21 ημέρες της θεραπείας και έπειτα σε δόση 20mg ημερησίως⁶².
- Η νταμπικατράνη χορηγείται σε δόση 150mg δις ημερησίως (ή σε μειωμένη δόση 110mg σε ηλικία >80 ετών) σε ασθενείς που τις πρώτες 5-10 ημέρες θεραπείας έλαβαν LMWH⁶³.

Όσον αφορά το χρονικό διάστημα λήψης της αντιπηκτικής αγωγής, προτείνεται η λήψη θεραπείας για διάστημα ≥ 3 μηνών σε όλους τους ασθενείς με ΠΕ (ΙΑ). Η αγωγή θα διακοπεί στους 3 μήνες στην περίπτωση που διαπιστωθεί προκλητός/παροδικός παράγοντας που οδήγησε στο θρομβωτικό επεισόδιο, όπως πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, εγκυμοσύνη ή ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα (ΙΒ). Στους ασθενείς που δε διαπιστωθεί παράγοντας κινδύνου καθώς και σε περιπτώσεις υποτροπής επεισοδίου ΠΕ προτείνεται η λήψη αντιπηκτικής αγωγής επ' αορίστου χρονικού διαστήματος (IIa και ΙΒ αντίστοιχα)⁶⁰. Ειδικά για τους Χα αναστολείς, εφόσον αποφασιστεί η επ' αορίστου θεραπεία, μετά τους πρώτους 6 μήνες αγωγής προτείνεται η χορήγηση μειωμένης δόσης των φαρμάκων, συγκεκριμένα 2,5mg δις ημερησίως για την απιξαμπάνη και 10mg ημερησίως για τη ριβαροξαμπάνη^{64,65}.

1.4.3 Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT)

Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση μαζί με την πνευμονική εμβολή αποτελούν μέρος μίας κοινής κλινικής οντότητας που ονομάζεται φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE). Η θεραπεία της DVT είναι όμοια με αυτή της ΠΕ⁶⁶. Όσον αφορά το χρονικό διάστημα της λήψης αντιπηκτικής αγωγής, αξίζει να σημειωθεί πως σε περίπτωση μεμονωμένης περιφερικής (κάτωθεν του ιγνυακού βόθρου) φλεβοθρόμβωσης η διάρκεια θεραπείας είναι 3 μήνες⁶⁷.

1.4.4 Προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου

Η εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE) αποτελεί μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση VTE σχετίζονται με τουλάχιστον ένα από τα εξής στοιχεία: φλεβική στάση του αίματος, αγγειακή βλάβη και υπερπηκτικές καταστάσεις (Τριάδα του Virchow's)⁶⁸. Βάσει αυτού, συχνές κλινικές καταστάσεις που έχουν ένδειξη να χορηγηθεί προφυλακτική αντιπηκτική

αγωγή αποτελούν οι νοσηλευόμενοι κατακεκλιμένοι ασθενείς, ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ορθοπεδικά χειρουργεία κάτω άκρων, ασθενείς με καρκίνο, η εγκυμοσύνη, η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων, οι υπερπηκτικές καταστάσεις όπως μετάλλαξη του παράγοντα V, υπερομοκυστεϊναιμία κ.ά. Κρίνεται λοιπόν σκόπιμο, οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν VTE να λαμβάνουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή, η οποία περιλαμβάνει τις LMWH, το Fondaparinux και τα NOAC.

α) LMWH: Στον Πίνακα 4 παρουσιάζεται η δοσολογία των LMWH που χρησιμοποιούνται για τη προφύλαξη της VTE σε νοσηλευόμενους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου.

Βάρος σώματος	Ενοξαπαρίνη	Δαλτεπαρίνη	Τινζαπαρίνη	Βεμηπαρίνη
<50kg	20mg x1	2500 U x1	3500 U x1	2500 U x1
50-90 kg	40mg x1	5000 U x1	4500 U x1	3500 U x1
90-130 kg	60mg x1	7500 U x1	10000 U x1	-
>130 kg	80mg x1	10000 U x1	14000 U x1	-

Πίνακας 4: Δοσολογία LMWH για την προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου

β) Fondaparinux: Χορηγούνται 2,5mg ημερησίως υποδορίως για την προφύλαξη της VTE.

γ) NOAC: Τα NOAC έχουν λάβει έγκριση για την προφύλαξη της VTE σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικές χειρουργικές επεμβάσεις⁶⁹. Πιο συγκεκριμένα, η ριβαροξαμπάνη σε δόση 10mg ημερησίως και η απιξαμπάνη σε δόση 2,5mg δις ημερησίως μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προφύλαξη της VTE σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αθροπλαστική ισχίου και αρθροπλαστική γόνατος⁷⁰.

1.4.5 Μηχανικές προσθετικές βαλβίδες

Η αντιπηκτική αγωγή είναι απαραίτητη σε ασθενείς με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα για την πρόληψη της θρόμβωσης της βαλβίδας και προς το παρόν η μόνη εγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή αποτελούν τα VKA. Στους ασθενείς αυτούς, το θεραπευτικό εύρος των τιμών του INR ποικίλλει αναλόγως το είδος της βαλβίδας που έχει τοποθετηθεί¹¹:

α) Μηχανική αορτική βαλβίδα: Στόχος INR=2,5. Ο στόχος γίνεται 3 αν υπάρχει τουλάχιστον ένα κριτήριο από τα παρακάτω: προηγούμενο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, ΚΜ, στένωση μιτροειδούς ή κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) <35%.

β) Μηχανική βαλβίδα μιτροειδούς ή τριγλώχινας: Στόχος INR=3. Ο στόχος γίνεται 3,5 αν υπάρχει τουλάχιστον ένα κριτήριο από τα παρακάτω: προηγούμενο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, ΚΜ, στένωση μιτροειδούς ή κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) <35%.

γ) Παλαιού τύπου μηχανική βαλβίδα (Starr-Edwards, Bjork-Shiley): Στόχος INR=3,5. Ο στόχος γίνεται 4 αν υπάρχει τουλάχιστον ένα κριτήριο από τα παρακάτω: προηγούμενο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, ΚΜ, στένωση μιτροειδούς ή κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) <35%.

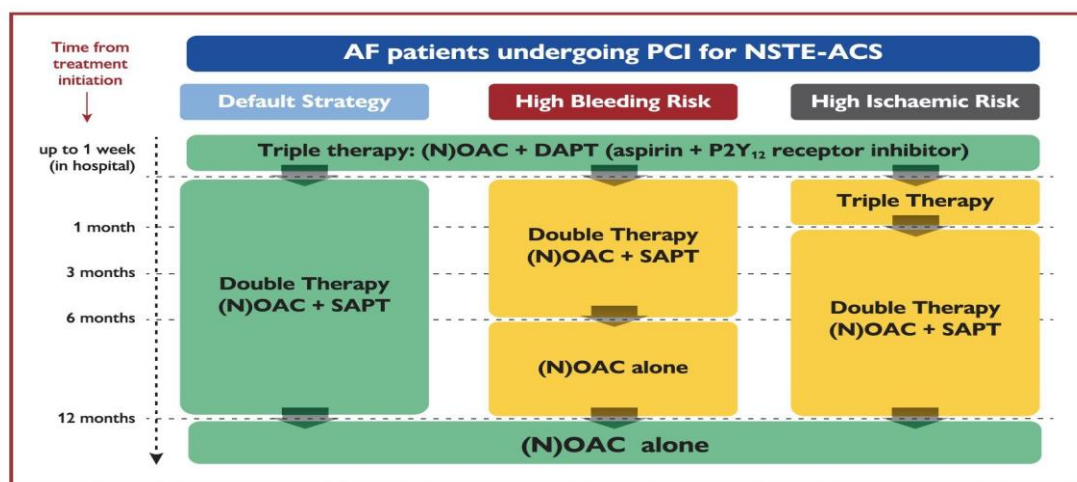
Όσον αφορά τη χρήση NOAC σε αυτούς τους ασθενείς, η μελέτη RE-ALIGN του 2013 όπου μελετήθηκε η νταμπιγκατράνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σταμάτησε πρόωρα καθώς παρουσιάστηκαν αυξημένες θρομβωτικές και αιμορραγικές επιπλοκές στην ομάδα της νταμπιγκατράνης⁷¹. Έπειτα από αυτή τη μελέτη δεν υπήρξε άλλη μεγάλη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που να περιλαμβάνει τα υπόλοιπα NOAC στους ασθενείς με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες⁷².

1.5 Ενδείξεις συγχορήγησης αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων

1.5.1 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή

Η συνήθης (default) στρατηγική στους ασθενείς με ιστορικό ΚΜ που υφίστανται ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο είναι⁵⁵: Την πρώτη εβδομάδα (ενδονοσοκομειακά), οι ασθενείς λαμβάνουν τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή (OAC+DAPT), η οποία περιλαμβάνει ένα per os αντιπηκτικό (κατά προτίμηση NOAC σε σχέση με VKA), καθώς και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με έναν P2Y12 αναστολέα και ασπιρίνη. Στη συνέχεια, έως και τους 12 μήνες θεραπείας οι ασθενείς λαμβάνουν διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (OAC+SAPT), με NOAC (ή VKA) σε συνδυασμό με αναστολέα P2Y12 (ή ασπιρίνη). Τέλος, μετά το έτος, οι ασθενείς συνεχίζουν με μονή αντιπηκτική αγωγή με NOAC (ή VKA) εφόρου ζωής. Οι δοσολογίες των NOAC

κατά τη χορήγηση τριπλής ή διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής είναι οι εξής: απιξαμπάνη 5mg δις ημερησίως, ριβαροξαμπάνη 20mg ή 15mg ημερησίως και νταμπιγκατράνη 150mg ή 110mg δις ημερησίως, με τις χαμηλές δόσεις να προτιμώνται σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο (HAS-BLED score ≥ 3) ή νεφρική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό και ισχαιμικό κίνδυνο, η παραπάνω συνήθης στρατηγική μπορεί να τροποποιηθεί. Έτσι, οι ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο θα λάβουν τη διπλή αντιθρομβωτική αγωγή ως το 6μηνο και έπειτα θα συνεχίσουν με μονή αντιπηκτική αγωγή, ενώ οι ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο θα λάβουν την αρχική τριπλή αγωγή ως και για διάστημα ενός μηνός. Στην Εικόνα 1 συνοψίζονται όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως³⁸.



Εικόνα 1. Ασθενείς με ΚΜ που υποβάλλονται σε PCI για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Πηγή: ESC 2021

1.5.2 Ασθενείς με LEAD και ταυτόχρονη ένδειξη λήψης αντιπηκτικής αγωγής

Η βασική αγωγή στην αντιμετώπιση της LEAD είναι τα αντιαμοπεταλιακά φάρμακα, όμως σε καταστάσεις που απαιτείται αντιπηκτική αγωγή τίθεται θέμα συγχορήγησης⁷³. Η στρατηγική της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με LEAD και ταυτόχρονη ανάγκη λήψης αντιπηκτικής αγωγής είναι η εξής: Οι ασθενείς με ασυμπτωματική και συμπτωματική LEAD, καθώς και αυτοί που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση αυτής, θα λάβουν εξ' αρχής μονή αντιπηκτική αγωγή που περιλαμβάνει είτε ένα NOAC στις συνήθεις δοσολογίες τους, ή ένα VKA (σύσταση ΙΑ). Οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε διαδερμική παρέμβαση

για την αντιμετώπιση της LEAD, εφόσον έχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο θα λάβουν την αγωγή όπως περιγράφηκε παραπάνω (σύσταση IIa), ενώ αν έχουν αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο θα λάβουν διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με NOAC ή VKA σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη 75mg ή ασπιρίνη 100mg για χρονικό διάστημα ενός μήνα (IIa), και στη συνέχεια θα συνεχίσουν με μονή αντιπηκτική αγωγή (NOAC ή VKA)⁷⁴.

1.5.3 Δευτερογενής καρδιαγγειακή πρόληψη σε ασθενείς με σταθερή αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο

Το 2017 η μελέτη COMPASS³¹ συμπεριέλαβε και τυχαιοποίησε 27,395 ασθενείς με σταθερή αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο σε τρεις ομάδες με στόχο να μελετήσει τη δευτερογενή καρδιαγγειακή πρόληψη. Η πρώτη ομάδα ασθενών έλαβε συνδυασμό ριβαροξαμπάνης (2,5mg δις ημερησίως) με ασπιρίνη (100mg ημερησίως), η δεύτερη ομάδα έλαβε ριβαροξαμπάνη (5mg δις ημερησίως) και η τρίτη ομάδα έλαβε ασπιρίνη (100mg ημερησίως). Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Το αποτέλεσμα, μετά από διάστημα παρακολούθησης 23 μηνών ήταν υπερ του συνδυασμού ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης για τη δευτερογενή καρδιαγγειακή πρόληψη, με εμφάνιση ωστόσο περισσότερων αιμορραγικών επεισοδίων, τα οποία όμως δεν περιλαμβάνουν τις θανατηφόρες και ενδοκράνιες αιμορραγίες.

1.6 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται τον επιπολασμό των αντιθρομβωτικών φαρμάκων

Σε μια αναδρομική ανάλυση κοόρτης των Hamidi et al.⁷⁵ με δεδομένα από την Ποιότητα Τραύματος του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών (ACS) και τη Βάση δεδομένων προγράμματος βελτίωσης, συγκρίθηκαν οι επιπτώσεις των (DOACs) και των (LMWH) ως θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με χειρουργικό τραύμα σπονδυλικής στήλης. Στην συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν 9808 ασθενείς με τραύμα σπονδυλικής στήλης, από τους οποίους οι 3268 αποκλείστηκαν καθώς είτε δεν ελάμβαν θρομβοπροφύλαξη, ή ελάμβαναν φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη εκτός από DOAC και LMWH. Από τους συμμετέχοντες, μόνο το 6% ελάμβανε DOAC, με μικρή υπεροχή των FXa αναστολέων υπέρ των αναστολέων της θρομβίνης, ενώ οι

υπόλοιποι ελάμβαναν LMWH. Αποτέλεσμα μάλιστα της μελέτης ήταν πως η θρομβοπροφύλαξη με DOAC συσχετίστηκε με μικρότερα ποσοστά VTE από ό,τι στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκαν οι LMWH ως θρομβοπροφύλαξη.

Το 2018 διεξήχθη μια συγχρονική και πολυκεντρική μελέτη σε Τμήματα Εσωτερικής Παθολογίας στην Ισπανία, η οποία στόχευε στην ανάλυση των βιο-δημογραφικών χαρακτηριστικών, του κλινικού προφίλ και της από του στόματος αντιθρομβωτικής θεραπείας ηλικιωμένων ≥ 75 ετών με κολλική μαρμαρυγή, σε σχέση με σύμφωνα με τον δείκτη ευθραυστότητας και τη γνωστική εξασθένηση⁷⁶. Η μελέτη ανέδειξε πως τα VKA ήταν τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα από του στόματος αντιπηκτικά χορηγούμενα σε συνολικό ποσοστό 70,8% των ασθενών, με το υπόλοιπο 29,2% των ασθενών να λαμβάνει DOAC. Επίσης το 9,7% των ασθενών ελάμβανε συγχορήγηση αντιπηκτικού και αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα. Η υπεροχή στη χορήγηση των VKA φάνηκε πως ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία ευθραυστότητας, αλλά υπήρχε συσχέτιση της αυξημένης συχνότητας συνταγογράφησης (75,2% έναντι 68,8%· $P = 0,05$) με τους ασθενείς που παρουσίαζαν γνωστικές διαταραχές (24,8% έναντι 31,2%· $P = 0,05$).

Μια ακόμα σχετική μελέτη διεξήχθη σε 93 νοσοκομεία της Ισπανίας και περιλάμβανε ενήλικες ασθενείς (≥ 18 ετών) με διαγνωσμένη μη βαλβιδική κολλική μαρμαρυγή που είτε νοσηλεύονταν ($N: 500$), είτε πραγματοποίησαν κάποια εξέταση ρουτίνας ($N: 487$) σε Παθολογικό τμήμα σε διάρκεια 9 μηνών⁷⁷. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ελάμβανε VKA (59,6%), το 21,6% ελάμβανε DOAC, σχεδόν το 7% των ασθενών ελάμβανε μόνο αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, ενώ το 7,5% ελάμβανε διπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Επίσης, οι 20 από τους ασθενείς ελάμβαναν LMWH ως αντιπηκτική αγωγή, ενώ 12 ελάμβαναν διπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Κύρια αιτία για προτίμηση των OAC ήταν η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) και η μόνιμη ΚΜ, ενώ στις περιπτώσεις ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου θνησιμότητας ήταν προτιμότερη η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (OR, 0,455, 0,144). Βασικός παράγοντας που συσχετίστηκε με την υπεροχή των VKA έναντι των DOAC ήταν το αυξημένο χρονικό διάστημα από τη στιγμή που τέθηκε η διάγνωση της ΚΜ, ενώ υπέρ της χρήσης DOAC ήταν το γυναικείο φύλο, το ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ ή ΤΙΑ και η ανώτερη (δευτεροβάθμια/ πανεπιστημιακή) εκπαίδευση. Τέλος, βασικές συννοσηρότητες συγχορήγησης OAC και αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου ήταν η CHF και η ισχαιμική καρδιοπάθεια, το ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ/ΤΙΑ, η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε στο European Heart Journal το 2022 όπου συμπεριλήφθηκαν 302 ασθενείς, είχε ως στόχο να περιγράψει τα πρότυπα συνταγογράφησης των αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε Φιλιππινέζους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή⁷⁸. Από αυτούς, το 47,3% ελάμβανε αντιπηκτική αγωγή (43,7% DOAC, 3,6% Βαρφαρίνη), το 20% ελάμβανε μόνο αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, το 25,8% ελάμβανε διπλή αντιθρομβωτική αγωγή και τέλος, το 6,5% δεν ελάμβανε καμία αγωγή. Από το σύνολο των ασθενών που ελάμβανε DOAC το 52,8% ελάμβανε την κατάλληλη δόση, ενώ το 41,3% ελάμβανε χαμηλότερη από την προβλεπόμενη δόση. Σημειώνεται πως μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν μόνο αντιαιμοπεταλιακή αγωγή υπήρχαν και ασθενείς με υψηλό καρδιοεμβολικό κίνδυνο.

Οι Seung Jae Kim et al.⁷⁹ προσπαθήσαν να αξιολογήσουν τον επιπολασμό της πρόωρης διακοπής των αντιαιμοπεταλίων παραγόντων και τις επιπτώσεις της, μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ. Η μελέτη κοόρτης πραγματοποιήθηκε από το 2003 έως το 2010 και συμμετείχαν 4621 ασθενείς από τη Νότια Κορέα. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων στην έρευνα ήταν άνδρες (56,2%), με το μεγαλύτερο ποσοστό να ανήκει στην ηλικιακή ομάδα ≥ 60 ετών. Όσον αφορά το είδος της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που έλαβαν, το 36,5% των συμμετεχόντων ξεκίνησε αγωγή μονοθεραπείας με ασπιρίνη, το 47% των ασθενών έλαβε κλοπιδογρέλη και το 16,5% κατά την έναρξη του συμβάντος έλαβε DAPT.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ Απριλίου και Ιουλίου του έτους 2021 διενεργήθηκε μία έρευνα στο πλαίσιο μεταπτυχιακής διατριβής που είχε βασικό σκοπό τη μελέτη του επιπολασμού της ΚΜ, των χαρακτηριστικών των ασθενών με ΚΜ και του είδους της αντιθρομβωτικής αγωγής που αυτοί ελάμβαναν⁸⁰. Η μελέτη αφορούσε ασθενείς που επισκέφθηκαν το Κέντρο Υγείας Φαρσάλων του νομού Λάρισας. Ο επιπολασμός της ΚΜ ήταν 11,6%, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τον επιπολασμό της νόσου μεταξύ ανδρών και γυναικών (11,9% έναντι 11,4%, $p = 0,810$). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΚΜ ελάμβαναν απιξαμπάνη (39,4%), ενώ σε συχνότητα ακολουθούσαν η ριβαροξαμπάνη (19,7%), η νταμπιγκατράνη (12,4%) και η ασενοκουμαρόλη (11,7%). Το 9,6% των ασθενών, ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ενώ το 16,8% δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική ουσία. Σχετικά με τη δοσολογία των DOAC, αξιοσημείωτο είναι ότι στην πλειοψηφία των ασθενών, η συνταγογραφούμενη δοσολογία ήταν η χαμηλότερη από την βέλτιστη, βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών, δόση.

Τέλος, μία μεταπτυχιακή μελέτη από την κα. Τουζλατζή Ν.⁸¹ κατέγραψε την αντιθρομβωτική αγωγή των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική κλινική του Γ.Ν. Ξάνθης κατά το πρώτο εξάμηνο του 2020⁸¹. Το 54,7 % των ασθενών δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική αγωγή προ νοσηλείας του. Από το 45,3% των ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή παρατηρήθηκε πως το μεγαλύτερο ποσοστό (19,7%) ελάμβανε ανιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη: 11,7%, κλοπιδογερέλη: 7,7%, DAPT: 1,9%). Όσον αφορά τα αντιπηκτικά φάρμακα τα DOAC αποτελούσαν τα συνηθέστερα φάρμακα (12 %), έναντι των VKA (5,2%) και των LMWH (5%). Μεταξύ των DOAC, πιο συχνά χορηγούνταν η απιξαμπάνη (30,5%), ακολουθούμενη από την ριβαροξαμπάνη (19,7%) και την ασενοκουμαρόλη (22,2%).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο2: Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

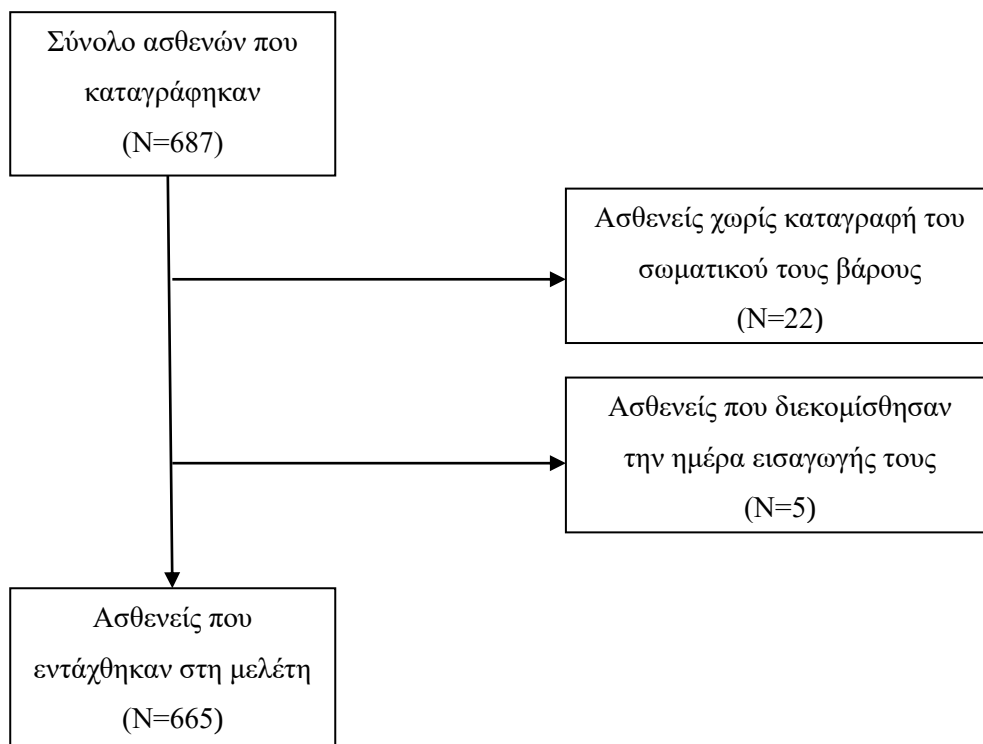
Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η καταγραφή της συχνότητας λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής ασθενών που νοσηλεύονται σε κέντρο αποκατάστασης καθώς και η περιγραφή του είδους και των χαρακτηριστικών της.

Η επίτευξη του ανωτέρου στόχου βασίζεται στην απάντηση των εξής ερευνητικών ερωτημάτων:

1. Ποια είναι η συχνότητα λήψης της αντιθρομβωτικής αγωγής;
2. Τι είδους αντιθρομβωτική αγωγή λαμβάνουν οι ασθενείς;
3. Ποια είναι η αιτία λήψης της αντιθρομβωτικής αγωγής;
4. Είναι η λαμβανόμενη αγωγή και δοσολογία σύμφωνη με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες;
5. Ποια η συχνότητα συγχορήγησης αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων;

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν 22 ασθενείς του κέντρου, εκ των οποίων οι 17 δεν είχαν καταγεγραμμένη μέτρηση του σωματικού τους βάρους κατά την εισαγωγή τους και 5 ασθενείς διεκομίσθησαν εκτάκτως στο εφημερεύον νοσοκομείο την ημέρα της εισαγωγής τους (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού από την μελέτη

2.3 Περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης και εξαγωγή δεδομένων

Για την πραγματοποίηση της παρούσας εργασίας συλλέχθηκαν δεδομένα από τους νοσηλευόμενους ασθενείς του κέντρου αποθεραπείας και αποκατάστασης (ΚΑΑ) «ANIMUS» με έδρα τη Λάρισα. Η διάρκεια της μελέτης αφορούσε σε χρονικό διάστημα οκταμήνου, συγκεκριμένα από την 1η Μαρτίου 2022 έως την 31η Οκτωβρίου 2022 και η μέθοδος δειγματοληψίας που χρησιμοποιήθηκε ήταν η δειγματοληψία ευκολίας. Το σύνολο των ασθενών που συμπεριλήφθηκε αφορούσε τους νοσηλευόμενους τη στιγμή έναρξης της έρευνας καθώς και τους νεοεισαχθέντες ασθενείς έως τη λήξη της και αριθμητικά ανέρχονται στους 665.

Πιο αναλυτικά, έγινε καταγραφή του είδους και της δόσης της αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής που ελάμβαναν οι ασθενείς και η πάθηση για την οποία αυτά ενδείκνυνται. Προκειμένου να γίνει ευκολότερη η επεξεργασία των δεδομένων, πραγματοποιήθηκε ομαδοποίηση των παθήσεων για τις οποίες χορηγείται η αντιθρομβωτική αγωγή σε 13 βασικές κατηγορίες (Κολπική Μαρμαρυγή, Στεφανιαία

Νόσος, Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος, Περιφερική Αρτηριακή Νόσος, Ισχαιμικό ΑΕΕ, Αιμορραγικό ΑΕΕ, Μυοπάθεια, Κατακεκλιμένοι ασθενείς, Νόσος Covid-19, Ορθοπεδικές κακώσεις/ χειρουργεία, Ασαφής, Μεταλλική και Βιολογική Βαλβίδα). Επίσης, στα χαρακτηριστικά των ασθενών που κατεγράφησαν ανήκαν το φύλο, η ηλικία, το σωματικό βάρος και η νεφρική λειτουργία κατά την εισαγωγή τους. Το σωματικό βάρος μετρήθηκε σε κιλά (kg) και η νεφρική λειτουργία προσδιορίστηκε βάσει της κρεατινίνης (Cr) και της κάθαρσης κρεατινίνης (CrCl). Για την ανάλυση του δείγματος δημιουργήθηκε μια επιπλέον μεταβλητή που αφορούσε την δοσολογία της αντιπηκτικής αγωγής (θεραπευτική ή προφυλακτική) στις περιπτώσεις συγχορήγησης με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Τέλος, ακόμα μία μεταβλητή αφορούσε την ορθότητα της δοσολογίας των αντιπηκτικών ουσιών βάσει των κατευθυντήριων γραμμών (σωστή δόση, υποδοσολογία ή υπερδοσολογία).

2.4 Ορισμοί

Στεφανιαία Νόσος: Για το σκοπό της συγκεκριμένης έρευνας, σε αυτή την κατηγορία συμπεριλήφθησαν ασθενείς με ατομικό αναμνηστικό χρόνιας στεφανιαίας νόσου, οξείας στεφανιαίας νόσου (OEM ή στηθάγχη) και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, τα οποία διαγνώστηκαν είτε κατά τη νοσηλεία τους στο προηγούμενο νοσηλευτικό ίδρυμα, ή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στο ΚΑΑ.

Έμφραγμα μυοκαρδίου: Με βάση τους ορισμούς από το American College of Cardiology/American Heart Association και με βάση τον παγκόσμιο ορισμό του εμφράγματος ορίζεται ως αύξηση στους βιοδείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης σε συνδυασμό με ένα από τα παρακάτω: συμπτώματα ή σημεία ισχαιμίας, ή ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις με διαταραχές του τμήματος ST-T ή εμφάνιση νέου αριστερού σκελικού αποκλεισμού ή εμφάνιση παθολογικών επαρμάτων Q.

Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (VTE): Ασθενείς με ιστορικό VTE ορίστηκαν όσοι ανευρέθησαν να πάσχουν από επιβεβαιωμένη πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (εντός 3-6 μηνών από την εισαγωγή τους στο ΚΑΑ) και χρήζουν θεραπεία με θεραπευτική δόση αντιπηκτικών.

Περιφερική Αρτηριακή Νόσος (ΠΑΝ): Στην ομάδα της ΠΑΝ συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με ατομικό ιστορικό παθολογίας των περιφερικών αρτηριών (πλην των στεφανιαίων αγγείων, της αορτής και των ενδοκρανιακών αγγείων).

Κολπική Μαρμαρυγή: Ασθενείς νοσούντες από ΚΜ ορίστηκαν όσοι ανέφεραν ΚΜ στο ατομικό τους αναμνηστικό καθώς και όσοι πρωτοδιαγνώστησαν με ΚΜ στο ΚΑΑ (τυχαία ή συμπτωματική ανεύρεση σε ΗΚΓ ή Holter ρυθμού).

Μυοπάθεια: Η μυοπάθεια των ασθενών ορίστηκε βάσει της εμφάνισης παροδικής ή μόνιμης συμπτωματολογίας των σκελετικών μυών που αφορούσε στα εξής: μυϊκή αδυναμία, μυϊκή ατροφία, έκπτωση μυϊκής ισχύος έως και τετραπάρεση, παράλυση, ατροφία μυών λόγω νόσου ΚΝΣ ή κακοήθειας, ατροφία μετά από λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης και της νόσου Covid-19) και πολυήμερη νοσηλεία σε ΜΕΘ ή σε απλή πτέρυγα νοσηλευτικού ιδρύματος.

Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ισχαιμικό και αιμορραγικό ΑΕΕ): Πάσχοντες με ισχαιμικό ΑΕΕ χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς όπου εισήχθησαν στο ΚΑΑ μετά από νοσηλεία για εγκεφαλικό έμφρακτο, καθώς και αυτοί που ανέφεραν στο ατομικό τους αναμνηστικό ισχαιμικό ΑΕΕ. Στην κατηγορία των αιμορραγικών ΑΕΕ συμπεριλαμβάνονται ασθενείς όπου εισήχθησαν στο ΚΑΑ μετά από νοσηλεία για ενδοκράνια ή υπαραχνοειδή αιμορραγία απεικονισμένη με CT εγκεφάλου, αλλά και αυτοί που ανέφεραν αιμορραγικό ΑΕΕ από το ιστορικό τους.

Ορθοπαιδικές κακώσεις: Σε αυτή την κατηγορία εντάχθηκαν ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο ΚΑΑ λόγω καταγμάτων ισχίου, μηριαίου οστού, ποδοκνημικής και σπονδυλικής στήλης, καθώς και λόγω αρθροπλαστικής ισχίου και γόνατος, αναθεωρήσεων οστεοσυνθέσεων και πεταλεκτομής.

Κατακεκλιμένοι ασθενείς: Ασθενείς κατακεκλιμένοι λόγω άνοιας, ακρωτηριασμού κάτω άκρων, πολυτραυματίες (πχ μετά από τροχαίο ή από πτώση εξ' ύψους), καθώς και με ιστορικό κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, εξεργασίας εγκεφάλου ή και άλλων νεοπλασιών.

Λοίμωξη Covid-19: Ασθενείς με προσφάτως θετική RT-PCR ή Rapid-Test έναντι του SARS-COV2.

Ασαφής περιστατικά: Σε αυτή την κατηγορία υπάγονται είτε οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή χωρίς σαφή αιτία από το ατομικό τους αναμνηστικό, ή ελάμβαναν την αγωγή ως πρωτογενή προφύλαξη.

Creatinin Clearance (CrCl): Η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίστηκε σύμφωνα με την εξίσωση Cockcroft-Gault.

2.5 Στατιστική ανάλυση

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν καταχωρήθηκαν σε αρχείο Excel του Microsoft Office. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η στατιστική ανάλυση απαιτήθηκε η κωδικοποίηση των δεδομένων με τρόπο που διευκολύνει τη μεταφορά και την χρήση αυτών στο στατιστικό πακέτο Jamovi v. 2.3.21 που επιλέχθηκε. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν περιγραφικά μέτρα όπως συχνότητα, μέση τιμή και η τυπική απόκλιση, καθώς επίσης οπτικά μέτρα όπως box plot γραφήματα, πίτες (pies) και ιστογράμματα για την παρουσίαση του δείγματος.

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών

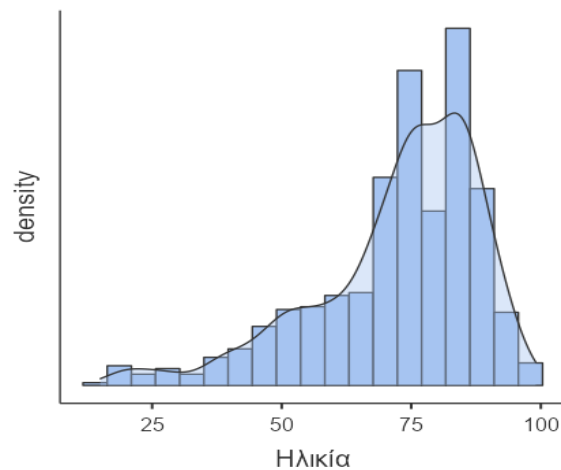
Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν συνολικά 665 ασθενείς, από τους οποίους το 43,6% ήταν άνδρες και το 56,4% ήταν γυναίκες (Πίνακας 5).

Φύλο	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Άνδρας	290	43.6 %
Γυναίκα	375	56.4 %
N	665	100%

Πίνακας 5. Αριθμός ασθενών ανά φύλο

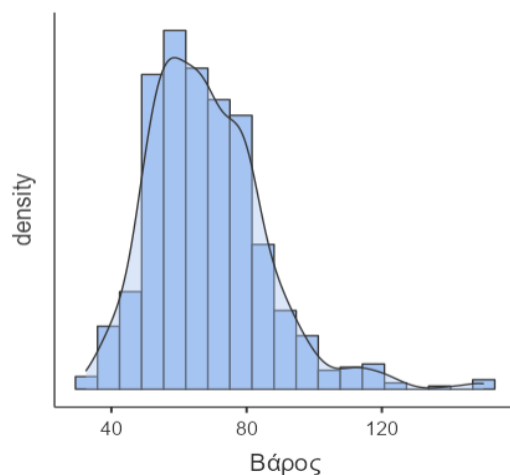
Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 72.4 έτη (με τυπική απόκλιση $SD=16.1$), με τη μέγιστη και ελάχιστη ηλικία των ασθενών να είναι τα 99 έτη και 15 έτη αντίστοιχα (Πίνακας 6).

	Ηλικία
N	665
Mean	72.4
Standard deviation	16.1
Minimum	15
Maximum	99



Πίνακας 6. Ηλικία ασθενών

Το μέσο βάρος των ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν τα 68.3kg (με τυπική απόκλιση $SD=17.3$), ενώ το ελάχιστο και το μέγιστο βάρος ήταν τα 32.5kg και τα 150kg αντίστοιχα (Πίνακας 7).



	Βάρος (kg)
N	665
Mean	68.3
Standard deviation	17.3
Minimum	32.5
Maximum	150

Πίνακας 7. Βάρος ασθενών

Οι παθήσεις για τις οποίες οι ασθενείς ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Οι συχνότερες παθήσεις με ένδειξη αντιθρομβωτικής αγωγής ήταν οι ορθοπεδικές κακώσεις/ χειρουργεία (31.1%), η μυοπάθεια (22.7%) και η κολπική μαρμαρυγή (20.1%), ενώ οι σπανιότερες ήταν οι μεταλλικές (0.9%) και βιολογικές βαλβίδες (0.7%). Σημειώνεται πως αρκετοί ασθενείς έπασχαν από περισσότερες από μία παθήσεις με ένδειξη αγωγής.

Παθήσεις	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Κολπική Μαρμαρυγή	134	20.1%
Στεφανιαία Νόσος	59	8.8%
Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος	17	2.6%
Περιφερική Αρτηριακή Νόσος	24	3.6%
Ισχαιμικό ΑΕΕ	117	17.6%
Αιμορραγικό ΑΕΕ	55	8.2%
Μυοπάθεια	151	22.7%
Κατακεκλιμένοι ασθενείς	65	9.8%
Νόσος Covid-19	69	10.4%
Ορθοπεδικές κακώσεις/ χειρουργεία	207	31.1%
Μεταλλική Βαλβίδα	6	0.9%
Βιολογική Βαλβίδα	5	0.7%
Ασαφής	10	1.5%

Πίνακας 8. Συχνότητα παθήσεων με ένδειξη αντιθρομβωτικής αγωγής

Η κρεατινίνη και η κάθαρση της κρεατινίνης υπολογίστηκαν προκειμένου να διερευνηθεί αν είναι σωστή η λαμβανόμενη δόση των αντιπηκτικών φαρμάκων. Η μέση τιμή της κρεατινίνης των συμμετεχόντων στην έρευνα ήταν 0.90 mg/dL (SD:0.38) και η μέση τιμή της κάθαρσης της κρεατινίνης ήταν 76.3 ml/min (SD:45.4) (Πίνακας 9).

	Κρεατινίνη (Cr)	Κάθαρση Κρεατινίνης (CrCl)
Mean	0.90	76.3
Standard deviation	0.38	45.4
Minimum	0.27	13
Maximum	3.77	381

Πίνακας 9. Κρεατινίνη και Κάθαρση Κρεατινίνης

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

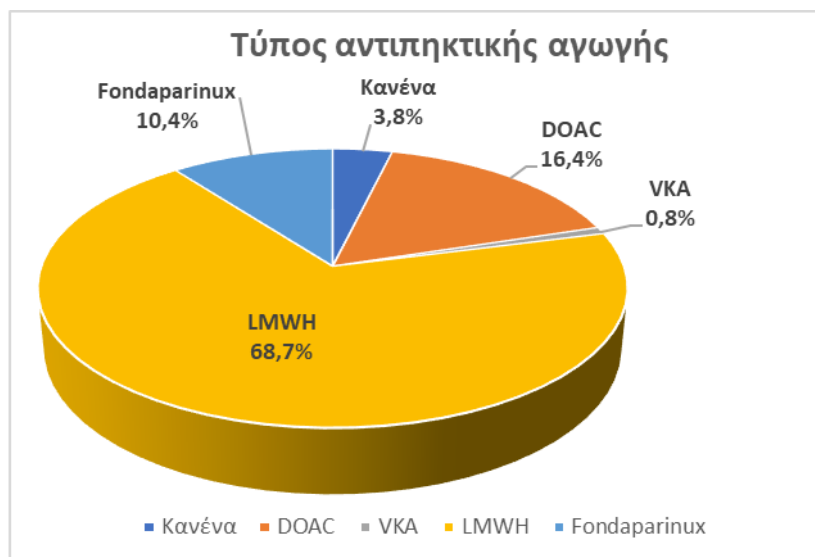
Επιπολασμός αντιθρομβωτικής αγωγής

- Αντιπηκτική αγωγή

Από τους συμμετέχοντες στην έρευνα, το 96.2% των ασθενών ελάμβανε αντιπηκτική αγωγή (Πίνακας 10). Όσον αφορά τον τύπο της αντιπηκτικής αγωγής, οι περισσότεροι ασθενείς ελάμβαναν LMWH (68.7%), το 16.4% ελάμβανε DOAC, το 10.4% φονταπαρινόξη, ενώ μόλις το 0.8% των ασθενών ελάμβανε VKA (Διάγραμμα 2).

Λήψη αντιπηκτικής αγωγής	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Ναι	640	96.2 %
Όχι	25	3.8%
N	665	100%

Πίνακας 10. Συχνότητα λήψης αντιπηκτικής αγωγής



Διάγραμμα 2. Συχνότητα αντιπηκτικής αγωγής (ανά τύπο)

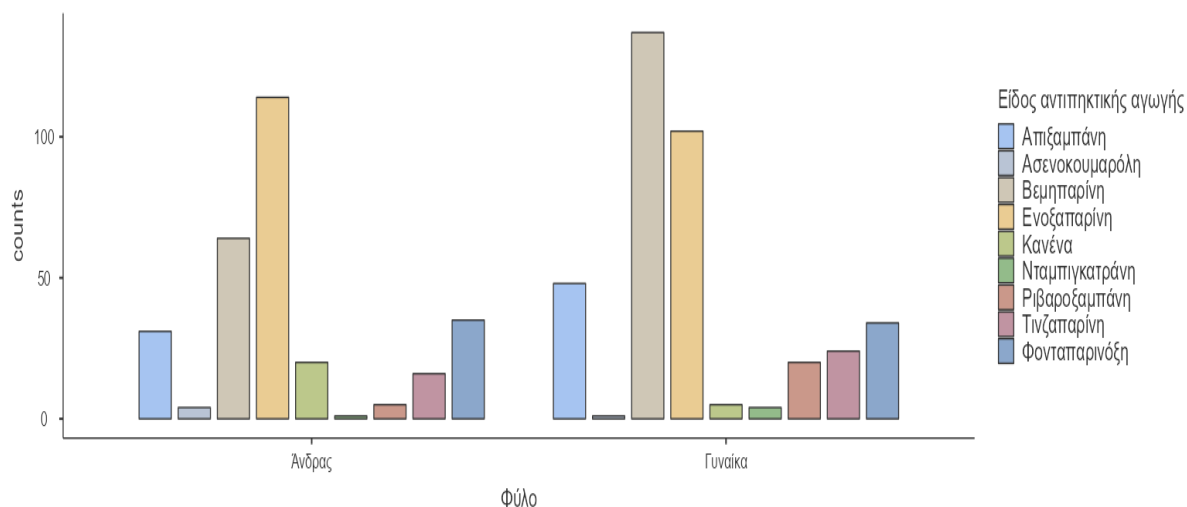
Πιο αναλυτικά, η συχνότερα χορηγούμενη αντιπηκτική ουσία ήταν η ενοξαπαρίνη (32.5%), ακολουθούμενη από τη βεμηπαρίνη (30.2%), ενώ τρίτη σε συχνότητα αποτελούσε η απιζαμπάνη (11.9%). Αντιθέτως, στα αντιπηκτικά φάρμακα με τα χαμηλότερα ποσοστά χορήγησης ανήκαν η νταμπιγκατράνη (5%) και η ασενοκουμαρόλη (5%) (Πίνακας 11).

Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Απιζαμπάνη	79	11.9 %
Ριβαροξαμπάνη	25	3.8 %
Νταμπιγκατράνη	5	0.8 %
Ενοξαπαρίνη	216	32.5 %
Βεμηπαρίνη	201	30.2 %
Τινζαπαρίνη	40	6.0 %
Φονταπαρινόξη	69	10.4 %
Ασενοκουμαρόλη	5	0.8 %
Κανένα	25	3.8 %
N	665	100%

Πίνακας 11. Συχνότητα χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής (ανά είδος)

Όσον αφορά τη συσχέτιση της χορηγούμενης αντιπηκτικής ουσίας με το φύλο των ασθενών, η ενοξαπαρίνη ήταν ο συχνότερα χορηγούμενος αντιπηκτικός παράγοντας

στους άνδρες ασθενείς (17.1%), ενώ η βεμηπαρίνη αποτελούσε τη συνηθέστερη αντιπηκτική ουσία στις γυναίκες (20.6%) (Διάγραμμα 3, Πίνακας 12).



Διάγραμμα 3. Είδος χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής ανά φύλο

Φύλο	Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Άνδρας	Απιξαμπάνη	31	4.7 %
	Ασενοκουμαρόλη	4	0.6 %
	Βεμηπαρίνη	64	9.6 %
	Ενοξαπαρίνη	114	17.1 %
	Κανένα	20	3.0 %
	Νταμπιγκατράνη	1	0.2 %
	Ριβαροξαμπάνη	5	0.8 %
	Τινζαπαρίνη	16	2.4 %
	Φονταπαρινόξη	35	5.3 %
Γυναίκα	Απιξαμπάνη	48	7.2 %
	Ασενοκουμαρόλη	1	0.2 %
	Βεμηπαρίνη	137	20.6 %
	Ενοξαπαρίνη	102	15.3 %
	Κανένα	5	0.8 %
	Νταμπιγκατράνη	4	0.6 %
	Ριβαροξαμπάνη	20	3.0 %
	Τινζαπαρίνη	24	3.6 %
	Φονταπαρινόξη	34	5.1 %

Πίνακας 12. Είδος χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής ανά φύλο

Βάσει του Chi-square αποκαλύφθηκε πως υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του φύλου και της επιλογής της χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής [$\chi^2(8,665)= 43.9, p<0.001$]. Όπως παρατηρείται στον Πίνακα 13, στις γυναίκες είναι πιο πιθανό να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή με βεμηπαρίνη (20.6%), ενώ στους άντρες πιο πιθανό να χορηγηθεί ενοξαπαρίνη (17.1%).

	Άνδρας	Γυναίκα	Σύνολο
Απιξαμπάνη	4.7%	7.2%	11.9%
Ασенокουμαρόλη	0.6%	0.2%	0.8%
Βεμηπαρίνη	9.6%	20.6%	30.2%
Ενοξαπαρίνη	17.1%	15.3%	32.2%
Κανένα	3.0%	0.8%	3.8%
Νταμπιγκατράνη	0.2%	0.6%	0.8%
Ριβαροξαμπάνη	0.8%	3.0%	3.8%
Τινζαπαρίνη	2.4%	3.6%	6.0%
Φονταπαρινόξη	5.3%	5.1%	10.4%
Σύνολο	43.6%	56.4%	100%

χ^2 Tests			
	Value	df	p
χ^2	43.9	8	< .001
N	665		

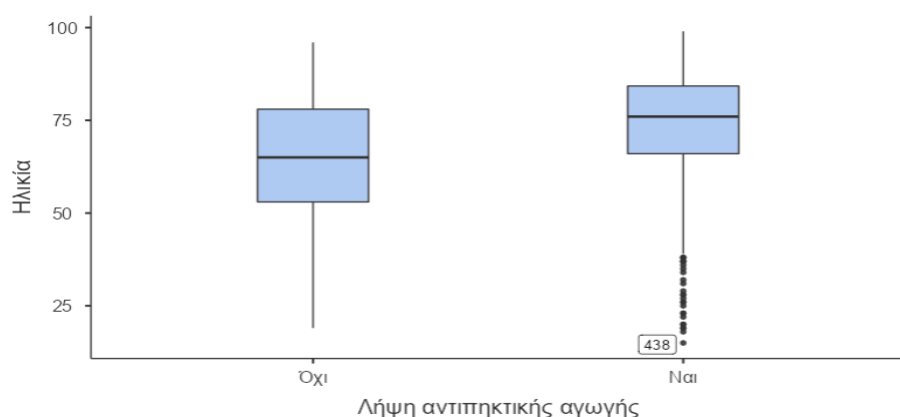
Πίνακας 13. Chi-square test για τον είδος αντιπηκτικής αγωγής βάσει του φύλου

Ακόμη, όπως παρουσιάζεται από το Διάγραμμα 4 και τον Πίνακα 14, φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ηλικίας με τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής ($p=0.009$). Έτσι, όσο μεγαλύτερη είναι ηλικία του ασθενούς, τόσο πιο συχνή είναι η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

						95% Confidence Interval	
	Statistic	df	p	Mean difference	SE difference	Lower	Upper
Ηλικία Student's t	-2.63	663	0.009	-8.59	3.26	-15.0	-2.18

Note. $H_a \mu_{\text{Οχι}} \neq \mu_{\text{Ναι}}$

Πίνακας 14. T-Test ανεξάρτητων δειγμάτων- συσχέτιση ηλικίας με λήψη αντιπηκτικής αγωγής



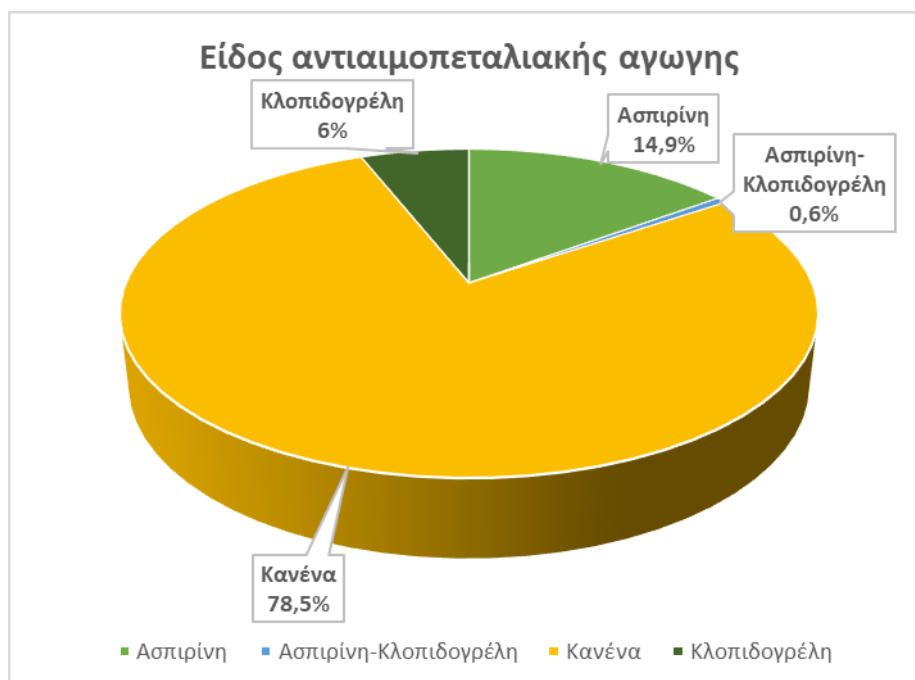
Διάγραμμα 4. Box plot λήψης αντιπηκτικής αγωγής βάσει της ηλικίας των ασθενών

- **Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή:**

Όσον αφορά τη λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η χορήγησή της αφορούσε σε ποσοστό 21.5% μεταξύ των ασθενών του ΚΑΑ (Πίνακας 15). Πιο συγκεκριμένα, η ασπιρίνη αποτελούσε το πιο σύνηθες αντιαιμοπεταλιακό (14.9%), ακολουθούμενο από την κλοπιδογρέλη (6%), ενώ μόλις το 0.6% του συνόλου των ασθενών ελάμβανε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τον συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης (Διάγραμμα 5). Σημειώνεται επίσης πως κανένας ασθενής δεν ελάμβανε νεότερο P2Y12 αναστολέα (τικαγρελόρη, πρασουγρέλη).

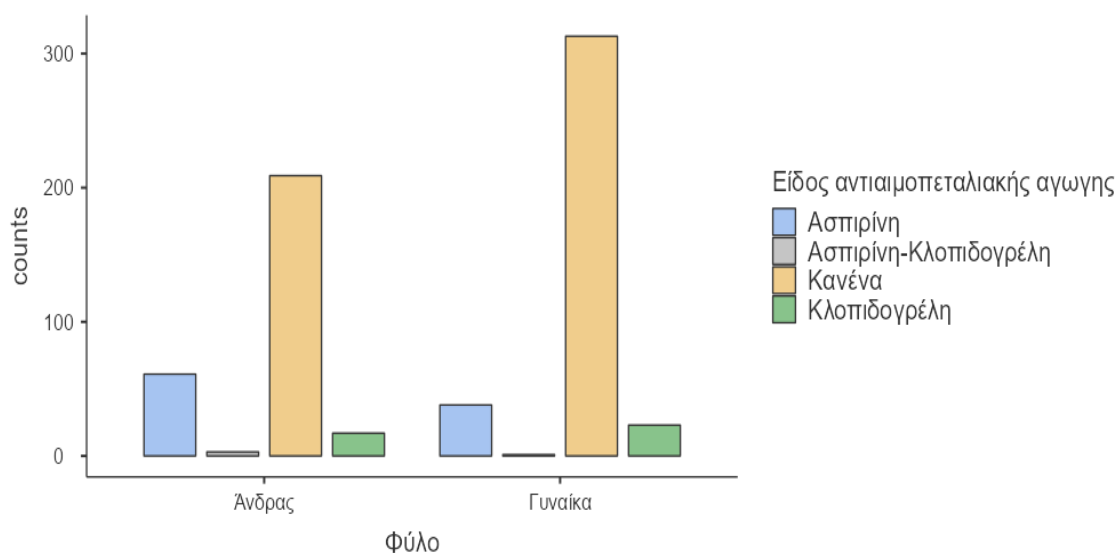
Λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Οχι	522	78.5 %
Ναι	143	21.5 %
N	665	100%

Πίνακας 15. Συχνότητα λήψης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής



Διάγραμμα 5. Συχνότητα αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ανά είδος)

Όπως παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 6 και στον Πίνακα 16, η ασπιρίνη αποτελούσε το συχνότερα χορηγούμενο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα τόσο στους άνδρες (9.2%), όσο και στις γυναίκες (5.7%).

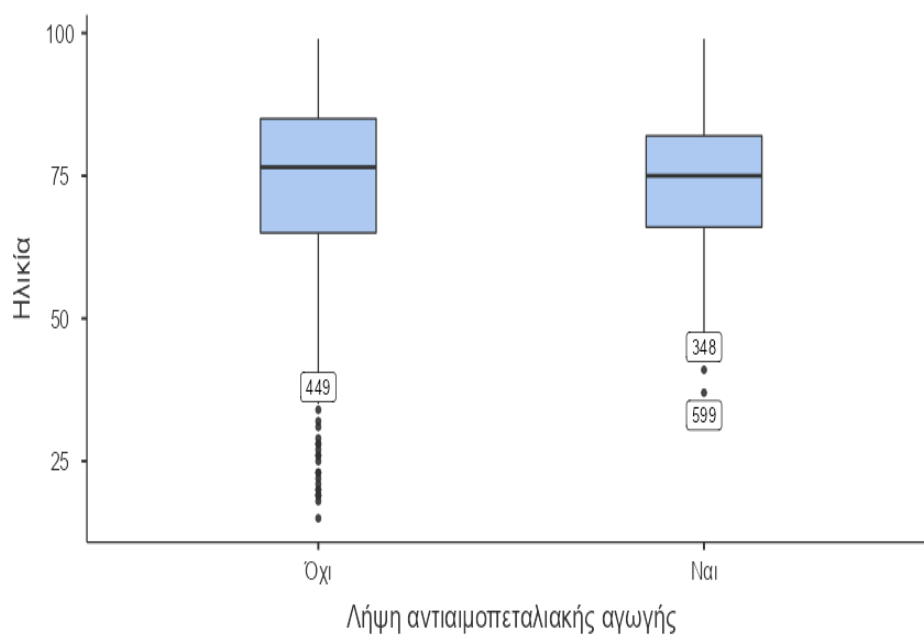


Διάγραμμα 6. Είδος χορηγούμενης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ανά φύλο

Φύλο	Είδος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Ανδρας	Ασπιρίνη	61	9.2 %
	Ασπιρίνη-Κλοπιδογρέλη	3	0.5 %
	Κανένα	209	31.4 %
	Κλοπιδογρέλη	17	2.6 %
Γυναίκα	Ασπιρίνη	38	5.7 %
	Ασπιρίνη-Κλοπιδογρέλη	1	0.2 %
	Κανένα	313	47.1 %
	Κλοπιδογρέλη	23	3.5 %

Πίνακας 16. Είδος χορηγούμενης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ανά φύλο

Επίσης, μεταξύ των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, δε προκύπτει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της λήψης αυτών, καθώς $p > 0.05$ ($p = 0.743$) (Διάγραμμα 7, Πίνακας 17).



Διάγραμμα 7. Box plot λήψης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής βάσει της ηλικίας των ασθενών

							95% Confidence Interval	
		Statistic	df	p	Mean difference	SE difference	Lower	Upper
Ηλικία	Student's t	-0.328 ^a	663	0.743	-0.498	1.52	-3.48	2.48

Note. $H_a \mu_{\text{Όχι}} \neq \mu_{\text{Ναι}}$

^a Levene's test is significant ($p < .05$), suggesting a violation of the assumption of equal variances

Πίνακας 17. T-Test ανεξάρτητων δειγμάτων- συσχέτιση ηλικίας με λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

- Συνδυασμός αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής:**

Από τους συμμετέχοντες στην έρευνα, το 19.8% ελάμβανε ταυτόχρονα αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (Πίνακας 18).

Συγχορήγηση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Όχι	533	80.2 %
Ναι	132	19.8 %

Πίνακας 18. Συχνότητα συγχορήγησης αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Μεταξύ των ασθενών που συγχορηγούνταν αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, το 93.9% ελάμβανε τον αντιπηκτικό παράγοντα σε προφυλακτική δόση, ενώ το 6.1% σε θεραπευτική δόση (Πίνακας 19).

Δόση αντιπηκτικής αγωγής σε συγχορήγηση με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Προφυλακτική δόση	124	93.9 %
Θεραπευτική δόση	8	6.1 %

Πίνακας 19. Δόση λαμβανόμενης αντιπηκτικής αγωγής σε συγχορήγηση με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

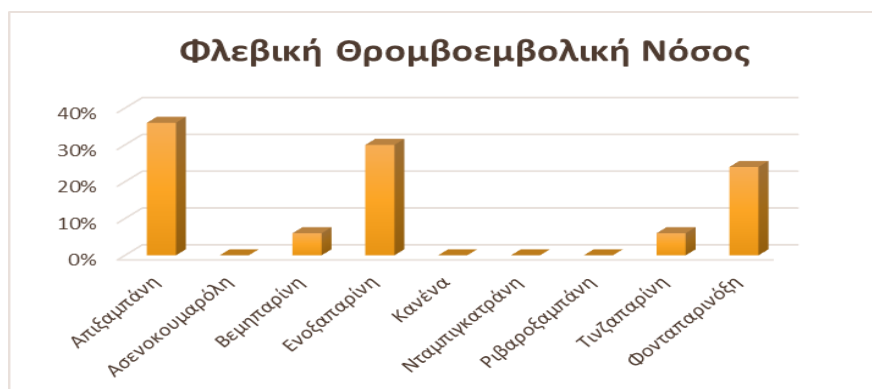
- **Είδος αντιπηκτικής αγωγής ανά πάθηση**

Παρακάτω παρουσιάζεται σε διαγράμματα το είδος της λαμβανόμενης αντιπηκτικής αγωγής ανά πάθηση. Πιο συγκεκριμένα, η απιξαμπάνη αποτελούσε το συχνότερο αντιπηκτικό στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (45%) σε σύγκριση με τα άλλα δύο νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά που μαζί χορηγούνταν σε ποσοστό 15%. Δεύτερο σε προτίμηση αντιπηκτικό ήταν η ενοξαπαρίνη (27%) σε διαφορετικές δοσολογίες αναλόγως του σωματικού βάρους και της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς. Η ασενοκουμαρόλη χορηγούνταν μόλις στο 1% των ασθενών με ΚΜ, ενώ σημειώνεται πως ένας ασθενής δεν ελάμβανε αντιπηκτική αγωγή λόγω ενεργού αιμορραγίας κατά τη παρούσα καταγραφή (Διάγραμμα 8).



Διάγραμμα 8. Είδος αντιπηκτικής αγωγής στην ΚΜ

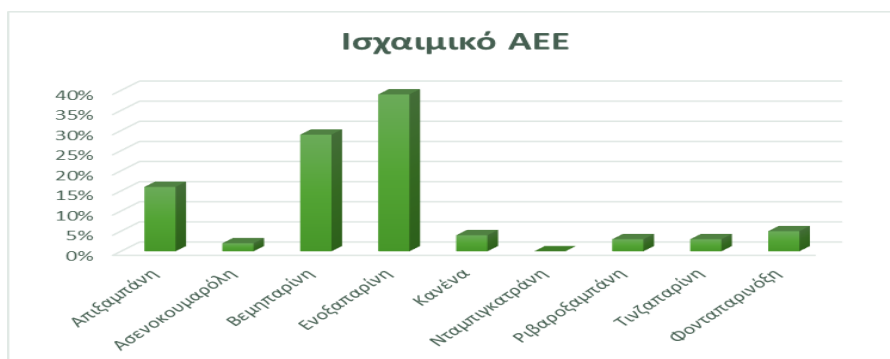
Στους ασθενείς με VTE, ομοίως με τη ΚΜ, η απιξαμπάνη ήταν το συχνότερα χορηγούμενο αντιπηκτικό φάρμακο (36%) ακολουθούμενο από την ενοξαπαρίνη (30%), ενώ η φονταπαρινόξη χορηγούνταν στο 24% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν ελάμβανε ριβαροξαμπάνη και νταμπιγκατράνη, αλλά ούτε και ασенокουμαρόλη (Διάγραμμα 9).



Διάγραμμα 9. Είδος αντιπηκτικής αγωγής στην DVT

Όσον αφορά τους ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ, το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών ελάμβανε LMWH (71%), κυρίως στο πλαίσιο θρομβοπροφύλαξης (ενοξαπαρίνη 39%, βεμηπαρίνη 29%, τινζαπαρίνη 3%). Στις περιπτώσεις που χορηγούνταν αντιπηκτικό σε θεραπευτική δόση λόγω συνυπάρχοντος νοσήματος που το απαιτούσε, η απιξαμπάνη ήταν και πάλι το συχνότερο αντιπηκτικό (16%) σε σχέση

με τη ριβαροξαμπάνη (3%), τη νταμπινκατράνη (0%) και την ασενοκουμαρόλη (2%) (Διάγραμμα 10).



Διάγραμμα 10. Είδος αντιπηκτικής αγωγής στο ισχαμικό ΑΕΕ

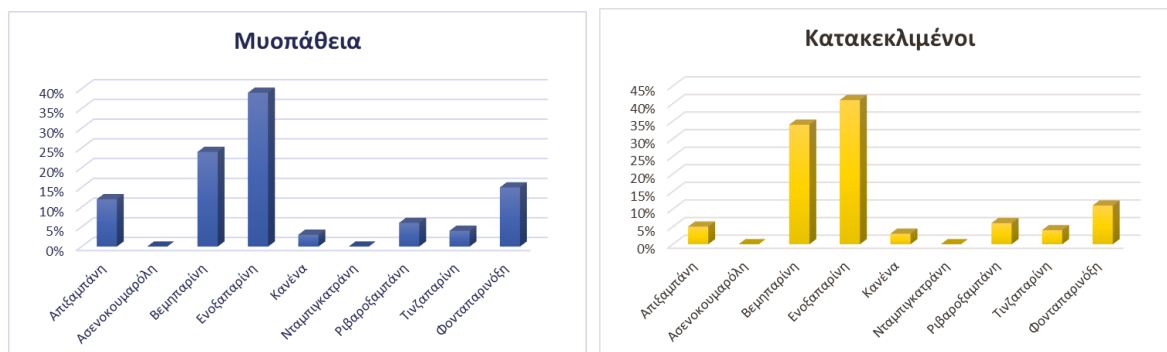
Στους ασθενείς που έπασχαν από αιμορραγικό ΑΕΕ, οι LMWH χορηγούνταν σε ποσοστό 73% κυρίως στο πλαίσιο θρομβοπροφύλαξης (ενοξαπαρίνη 37%, βεμηπαρίνη 29%, τινζαπαρίνη 7%), ενώ στις περιπτώσεις που χορηγούνταν DOAC, η απιξαμπάνη αποτέλεσε τη μοναδική επιλογή σε σχέση με τα υπόλοιπα (4% έναντι 0%) (Διάγραμμα 11).



Διάγραμμα 11. Είδος αντιπηκτικής αγωγής στο αιμορραγικό ΑΕΕ

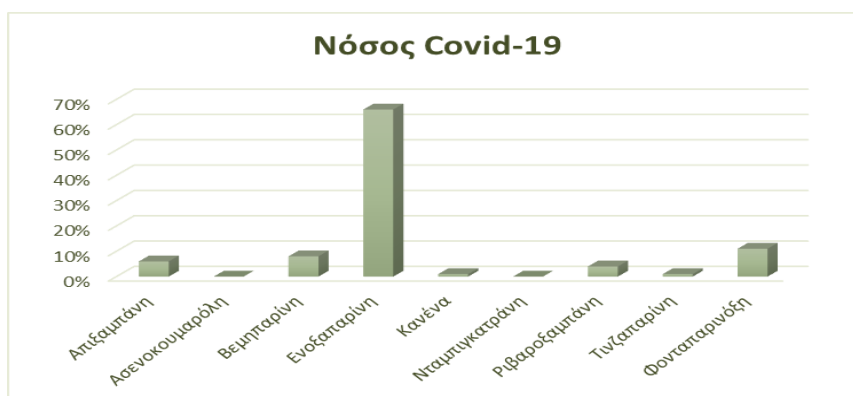
Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν τόσο στους ασθενείς με μυοπάθεια όσο και στους κατακεκλιμένους ασθενείς. Έτσι, οι LMWH χορηγούνταν σε ποσοστό 67% και 79% αντίστοιχα, με την ενοξαπαρίνη να αποτελεί το συχνότερο εξ' αυτών (39% και 41% αντίστοιχα). Από τα DOAC, η απιξαμπάνη ήταν συχνότερη στους ασθενείς με μυοπάθεια (12% έναντι 6% της ριβαροξαμπάνης), ενώ η ριβαροξαμπάνη ήταν συχνότερη στους κατακεκλιμένους ασθενείς (6% έναντι 5% της απιξαμπάνης).

Σημειώνεται πως κανένας ασθενής δεν ελάμβανε νταμπιγκατράνη και ασενοκουμαρόλη (Διάγραμμα 12).



Διάγραμμα 12. Είδος αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με μυοπάθεια και στους κατακεκλιμένους ασθενείς

Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, νοσηλεύτηκαν στο ΚΑΑ 69 ασθενείς με νόσο Covid-19. Σε αυτούς, συνηθέστερη αντιπηκτική αγωγή αποτελούσαν οι LMWH (75%), με την ενοξαπαρίνη να είναι η συχνότερη (66%), ενώ από τα DOAC, η απιξαμπάνη χορηγούνταν στο 6% των ασθενών, η ριβαροξαμπάνη στο 4% και η νταμπιγκατράνη σε κανέναν ασθενή (0%). Ομοίως, κανένας ασθενής εξ' αυτών δεν ελάμβανε ασενοκουμαρόλη (Διάγραμμα 13).



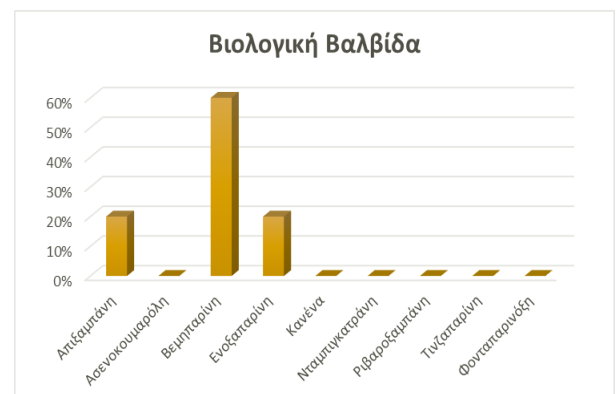
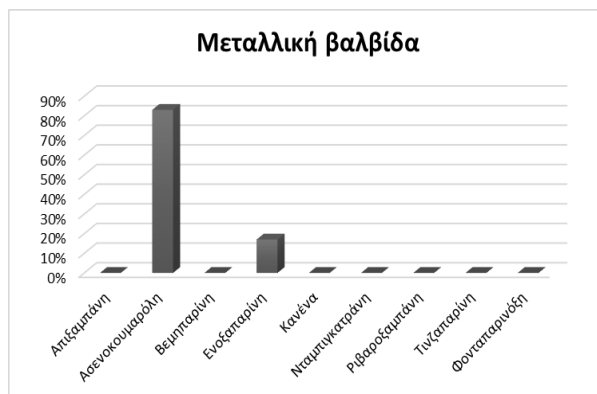
Διάγραμμα 13. Είδος αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με νόσο Covid-19

Όσον αφορά τους ασθενείς με ορθοπεδικές κακώσεις ή νοσηλεία μετά από ορθοπεδικά χειρουργεία, η πλειοψηφία τους ελάμβανε LMWH (71%), με τη βεμηπαρίνη να αποτελεί την πρώτη επιλογή (45%) έναντι της ενοξαπαρίνης (13%) και της τινζαπαρίνης (12%). Τις παραπάνω ουσίες ακολουθούσε η απιξαμπάνη (11%) και η φονταπαρινόξη (9%), ενώ τα υπόλοιπα DOAC χορηγούνταν σε αθροιστικό ποσοστό 5% (Διάγραμμα 14).



Διάγραμμα 14. Είδος αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με ορθοπεδικές κακώσεις/χειρουργεία

Τέλος, από τους 6 ασθενείς με μεταλλική καρδιακή βαλβίδα, συχνότερο αντιπηκτικό ήταν η ασενοκουμαρόλη (83%), ενώ ένας ασθενής (17%) ελάμβανε ενοξαπαρίνη σε θεραπευτική δόση. Από τους 5 ασθενείς με βιολογική βαλβίδα, 3 ασθενείς ελάμβαναν βεμηπαρίνη (60%), ενώ ένας ελάμβανε ενοξαπαρίνη (20%) και ένας απιζαμπάνη (20%) (Διάγραμμα 15).



Διάγραμμα 15. Είδος αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με μεταλλική και βιολογική βαλβίδα

Σημειώνεται πως στην ενότητα «Παράρτημα» παρουσιάζονται αναλυτικοί πίνακες με το είδος της αντιπηκτικής αγωγής ανά πάθηση, τη δοσολογία της αγωγής καθώς και τον αριθμό και το ποσοστό των ασθενών που τη λαμβάνουν.

- **Είδος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ανά πάθηση**

Από το σύνολο των νοσηλευόμενων του ΚΑΑ, όπως προαναφέρθηκε, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ελάμβαναν 143 ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, όπως παρουσιάζεται και στον Πίνακα 20, από τους 57 ασθενείς που έπασχαν από στεφανιαία νόσο, το 55.9% ελάμβανε ασπιρίνη, το 15.3% κλοπιδογρέλη και το 5.1% DAPT, ενώ το 23.7% των ασθενών δεν ελάμβανε κανέναν αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα. Αξίζει να σημειωθεί πως 15 ασθενείς που έπασχαν από ΣΝ, παρουσίαζαν από το ιστορικό τους και συνυπάρχουσα ΚΜ. Μεταξύ αυτών, 6 ασθενείς ελάμβαναν μόνο DOAC, 2 ασθενείς ελάμβαναν μόνο LMWH σε θεραπευτική δόση, 3 ασθενείς ελάμβαναν SAPT και LMWH σε προφυλακτική δόση, ενώ τέλος, 4 ασθενείς ελάμβαναν αντίστοιχα DOAC+SAPT, VKA+ SAPT, LMWH+SAPT και μόνο SAPT.

Στεφανιαία Νόσος	Είδος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Ναι	Ασπιρίνη	33	55.9 %
	Ασπιρίνη-Κλοπιδογρέλη	3	5.1 %
	Κανένα	14	23.7 %
	Κλοπιδογρέλη	9	15.3%

Πίνακας 20. Είδος αντιαιμοπεταλιακής αγωγή στους ασθενείς με ΣΝ

Όσον αφορά την περιφερική αρτηριακή νόσο (Πίνακας 21), το 58.3% των ασθενών ελάμβανε ασπιρίνη, το 29.2 % κλοπιδογρέλη και το 12.5 % δεν ελάμβανε καμία αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Σημειώνεται πως 6 ασθενείς με ιστορικό PAD έπασχαν ταυτόχρονα από ΚΜ. Εξ' αυτών, στους 3 ασθενείς χορηγούνταν ταυτόχρονα DOAC και SAPT, στους δύο LMWH σε θεραπευτική δόση και SAPT, ενώ ένας ελάμβανε μόνο LMWH σε θεραπευτική δόση.

Περιφερική Αρτηριακή Νόσος	Είδος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Ναι	Ασπιρίνη	14	58.3 %
	Ασπιρίνη-Κλοπιδογρέλη	0	0.0 %

Περιφερική Αρτηριακή Νόσος	Είδος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
	Κανένα	3	12.5 %
	Κλοπιδογρέλη	7	29.2 %

Πίνακας 21. Είδος αντιαιμοπεταλιακής αγωγή στους ασθενείς με PAD

Ακόμη, από τους 117 ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ, το 45.3 % ελάμβανε ασπιρίνη, το 17.1 % κλοπιδογρέλη και το 37.6 % δεν ελάμβανε κάποια αντιαιμοπεταλιακή ουσία (Πίνακας 22). Ανάμεσα σε αυτούς, 31 ασθενείς έπασχαν από ισχαιμικό ΑΕΕ και ΚΜ ταυτόχρονα, οπότε και 18 ασθενείς ελάμβαναν μόνο DOAC, 3 ασθενείς μόνο LMWH σε θεραπευτική δόση, 5 ασθενείς LMWH σε προφυλακτική δόση με ταυτόχρονη χορήγηση SAPT, 3 ασθενείς DOAC και SAPT, ένας ασθενής ελάμβανε VKA και SAPT, ενώ τέλος, σε έναν ασθενή χορηγούταν μόνο LMWH σε προφυλακτική δόση.

Ισχαιμικό ΑΕΕ	Είδος αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Ναι	Ασπιρίνη	53	45.3 %
	Ασπιρίνη-Κλοπιδογρέλη	0	0.0 %
	Κανένα	44	37.6 %
	Κλοπιδογρέλη	20	17.1 %

Πίνακας 22. Είδος αντιαιμοπεταλιακής αγωγή στους ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ

Σημειώνεται επίσης πως το 1.4% των ασθενών ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω τοποθέτησης βιολογικής βαλβίδας. Τέλος, το 5% των ασθενών ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για άγνωστο λόγο (2.7% ασπιρίνη, 1.6% κλοπιδογρέλη και 0.7% διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή).

- **Δοσολογία αντιπηκτικών βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών**

Από τους συμμετέχοντες στην έρευνα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, το 78.6% των ασθενών ελάμβανε σωστή δοσολογία αντιπηκτικών, το 9% ελάμβανε λανθασμένα μικρότερη δοσολογία και το 8.6% λανθασμένα μεγαλύτερη από την αναμενόμενη δοσολογία (Πίνακας 23). Ανάμεσα στους ασθενείς της κατηγορίας υπερδοσολογίας αντιπηκτικού, συμπεριλήφθηκαν 5 ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία παρότι σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης και τις κατευθυντήριες οδηγίες δε θα έπρεπε να λαμβάνουν το συγκεκριμένο παράγοντα που τους χορηγούταν.

Δοσολογία αντιπηκτικών	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
Χωρίς αγωγή	25	3.8 %
Σωστή δοσολογία	523	78.6 %
Υποδοσολογία	60	9 %
Υπερδοσολογία	57	8.6 %

Πίνακας 23. Δοσολογία αντιπηκτικών βάσει κατευθυντήριων οδηγιών

Πιο αναλυτικά (Διάγραμμα 16), μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν DOAC ως αντιπηκτική αγωγή, το 83% λαμβάνει τη σωστή δοσολογία σύμφωνα με το βάρος, την ηλικία και την νεφρική τους λειτουργία, το 14% λαμβάνει μικρότερη από την προβλεπόμενη δόση (υποδοσολογία), ενώ το 4% μεγαλύτερη από τη προβλεπόμενη δόση (υπερδοσολογία). Όσον αφορά τους ασθενείς υπό LWMH (σε θεραπευτική ή προφυλακτική δόση), στο 79% αυτών χορηγείται σωστή δόση αντιπηκτικού, στο 10% χορηγείται υποδοσολογία και στο 11% υπερδοσολογία. Τέλος, η φονταπαρινόξη χορηγείται στη σωστή δοσολογία στην πλειοψηφία των ασθενών (97.2%).



Διάγραμμα 16. Δοσολογία αντιπηκτικών βάσει κατευθυντήριων οδηγιών (ανά τύπο)

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Στην καθημερινή κλινική πρακτική υπάρχουν πολλές και συχνές κλινικές οντότητες που σχετίζονται με τη δημιουργία θρόμβων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων και η αντιθρομβωτική θεραπεία αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της θεραπείας των παθήσεων αυτών. Η παρούσα ερευνητική μελέτη είχε ως στόχο να καταγράψει τη συχνότητα λήψης καθώς και την ορθότητα της δοσολογίας της αντιθρομβωτικής αγωγής μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών σε κέντρο αποκατάστασης.

Μετά από τη καταγραφή των ασθενών αναδείχθηκε πως η μεγάλη πλειοψηφία των νοσηλευόμενων ασθενών (96.2%) ελάμβανε κάποιου είδους αντιπηκτικής αγωγής, ενώ αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χορηγούταν περίπου σε 1 στους 5 ασθενείς (21.5%). Ακόμη, συνδυασμό αντιπηκτικής με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ελάμβανε το 19.8%

των ασθενών. Αντιθέτως, σε μια αντίστοιχη εργασία της κας. Ντ. Τούζλατζη⁸¹ που κατέγραψε τη συχνότητα λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής ανάμεσα σε νοσηλευόμενους ασθενείς του Γ.Ν. Ξάνθης το έτος 2020 φάνηκε, πως το 54.7% των ασθενών δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική αγωγή, ενώ μόλις το 20.4% και το 19.7% των ασθενών ελάμβαναν αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αντίστοιχα. Ωστόσο τα παραπάνω αποτελέσματα θα μπορούσαν να ερμηνευτούν καθώς οι ασθενείς μελετήθηκαν ως προς την προ της νοσηλείας τους αγωγή τους, γεγονός που μειώνει σημαντικά τη συχνότητα της αντιθρομβωτικής αγωγής μιας και συχνά έναρξη αγωγής γίνεται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών.

Όσον αφορά το είδος της αντιπηκτικής αγωγής των ασθενών της παρούσας εργασίας, φάνηκε πως συχνότερη κατηγορία φαρμάκου στο σύνολο των ασθενών ήταν οι LMWH (68.7%) ακολουθούμενη από τα DOAC (16.4%), ενώ το 10.4% των ασθενών ελάμβανε Fondaparinux και μόλις το 0.8% των ασθενών ελάμβανε VKA. Μεταξύ των LMWH, η ενοξαπαρίνη αποτέλεσε τη συχνότερη επιλογή σε όλες τις υπό μελέτη παθήσεις, πλην των ορθοπεδικών κακώσεων/ χειρουργείων όπου συχνότερα χορηγούνταν η βεμηπαρίνη. Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα ήταν και εκείνα της εργασίας των Hamidi et al.⁷⁵ που κατέγραψαν το είδος της αντιπηκτικής αγωγής που χορηγήθηκε σε χειρουργημένους στη σπονδυλική στήλη ασθενείς, οπότε και το 94% αυτών ελάμβανε LMWH και μόλις το 6% DOAC. Άλλωστε και στη δική μας έρευνα το 31% των ασθενών νοσηλευόταν λόγω πρόσφατων ορθοπεδικών χειρουργείων/ κακώσεων, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει τη συμφωνία των αποτελεσμάτων. Έτσι, παρότι τα DOAC έχουν λάβει έγκριση ως θρομβοπροφύλαξη σε ορθοπεδικές παθήσεις, φαίνεται πως ακόμη υπάρχει προτίμηση προς τις LMWH, πιθανώς λόγω των πολλών ετών προϋπάρχουσας κλινικής εμπειρίας. Παρόλα αυτά, όταν αλλάζει το προφίλ των υπό μελέτη ασθενών, όπως στην εργασία της κας. Ορφανού⁸⁰ που κατέγραψε το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής ασθενών με ΚΜ που επισκέφθηκαν κέντρο πρωτοβάθμιας υγείας, βλέπουμε πως σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η πλειοψηφία των ασθενών (71.5%) λαμβάνει DOAC ως αντιπηκτική αγωγή και μόλις το 11.7% VKA. Ομοίως, στην εργασία των Soco et al.⁷⁸ το 70% των ασθενών με ΚΜ ελάμβανε DOAC ως θεραπεία, ενώ στο 3.6% χορηγούνταν VKA. Αντιθέτως, σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη στην Ισπανία φάνηκε πως σχεδόν 2 στους 3 ασθενείς με ΚΜ ελάμβαναν VKA ως αντιπηκτική θεραπεία, με τα DOAC να χορηγούνται μόλις σε ποσοστό 21%.

Όπως έχει αναλυθεί στα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, μεταξύ των DOAC αναδείχθηκε προτίμηση της απιξαμπάνης (11.9%) σε σχέση με τη ριβαροξαμπάνη (3.8%) και τη νταμπικατράνη (0.8%) στο σύνολο των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, η απιξαμπάνη ήταν ο συχνότερος από του στόματος αντιπηκτικός παράγοντας που χορηγήθηκε σε όλες τις επιμέρους παθήσεις που μελετήθηκαν, πλην της κατηγορίας των κατακεκλιμένων ασθενών που υπερείχε η ριβαροξαμπάνη. Αντίστοιχη προτίμηση στην απιξαμπάνη αναδείχθηκε και στις εργασίες της κας. Τούζλατζη⁸¹ και της κας. Ορφανού⁸⁰, όπου χορηγούνταν ως πρώτη σε συχνότητα με ποσοστό 6.2% και 39.4% αντίστοιχα, ενώ η ριβαροξαμπάνη ερχόταν δεύτερη σε προτίμηση με ποσοστό 4.5% και 19.7% αντίστοιχα. Η νταμπικατράνη, όπως και στη δική μας εργασία, αποτέλεσε την τελευταία επιλογή ανάμεσα στα DOAC στις προαναφερθείσες μελέτες.

Εξίσου σημαντική με τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής όταν υπάρχει νόσος με ένδειξη αντιπηκτικής θεραπείας είναι και η χορήγηση της αγωγής στη σωστή δόση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές. Είναι δυστυχώς σύνηθες στην κλινική πρακτική πολλοί ιατροί να μη χορηγούν την ενδεδειγμένη δοσολογία φαρμάκου υπό τον φόβο πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Το παραπάνω φαινόμενο αναδείχθηκε και στη μεταπτυχιακή αυτή εργασία καθώς παρόλο που το 78.6% των ασθενών ελάμβανε σωστή δοσολογία αντιπηκτικού, ένα διόλου ευκαταφρόνητο 9% ελάμβανε μικρότερη από τη προβλεπόμενη από τα guidelines δόση αγωγής, που αφορούσε κυρίως ασθενείς υπό DOAC. Παρόλα αυτά, υπήρχε και ένα ανάλογο ποσοστό ασθενών (8.9%) που ελάμβανε μεγαλύτερη από την απαιτούμενη δόση. Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και στις εργασίες των Ορφανού⁸⁰ και Soco et al.⁷⁸ όπου τα DOAC χορηγούνταν σε υποδοσολογία σε ποσοστό 26.7% και 41.3% αντίστοιχα.

Όσον αφορά τα αντιαιμοπεταλιακά, η ασπιρίνη αποτέλεσε τον συχνότερα χορηγούμενο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα (14.9%), ακολουθούμενη από την κλοπιδογρέλη (6%), ενώ το 0.6% των ασθενών ελάμβανε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με τον συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης. Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα ήταν και αυτά της εργασίας της κας. Τούζλατζη⁸¹, οπότε και το 11.7% των ασθενών ελάμβανε ασπιρίνη, 7.7% ελάμβανε κλοπιδογρέλη και 1.9% των ασθενών ελάμβανε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Αξίζει να σημειωθεί επίσης πως και στις δύο αυτές εργασίες, παρότι υπήρχαν πολλοί ασθενείς με ΣΝ, κανείς εξ'αυτών δεν ελάμβανε νεότερο P2Y12 αναστολέα, δηλαδή τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη,

παρότι οι ουσίες αυτές υπερέχουν σαφώς έναντι της κλοπιδογρέλης, όπως ανέδειξαν εδώ και πάνω από μία δεκαετία οι μελέτες PLATO⁸² και TRITON-TIMI 38⁸³.

Τέλος, οι βασικοί περιορισμοί κατά τη συγγραφή της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας οφείλονταν στο σχεδιασμό της. Αρχικά, τα αποτελέσματα που προέκυψαν αφορούσαν ασθενείς από ένα νοσηλευτικό κέντρο, ενώ ίσως μια πολυκεντρική μελέτη από διαφορετικές πόλεις να αναδείκνυε διαφορετικά αποτελέσματα. Επίσης, η καταγραφή της αντιθρομβωτικής αγωγής και των χαρακτηριστικών των ασθενών έγινε μόνο κατά την ημέρα της εισαγωγής τους. Δεν υπήρξε δηλαδή follow up της αγωγής των ασθενών, η οποία ενδεχομένως θα μπορούσε να αλλάξει ή να τροποποιηθεί σε περιπτώσεις που μετέπειτα παρουσιάζονταν καταστάσεις όπως νεφρική δυσλειτουργία, αλλαγή του σωματικού βάρους και νέες θρομβωτικές ή αιμορραγικές επιπλοκές. Στους περιορισμούς, τέλος, ανήκει και η μη καταγραφή του HAS-BLED score, δείκτη που θα μπορούσε να παίζει ρόλο στη μείωση της δοσολογίας μιας αντιπηκτικής ουσίας.

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς σε νοσηλευτικά ιδρύματα έχουν πολλαπλές ενδείξεις λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής τόσο σε προφυλακτική, όσο και σε θεραπευτική δόση. Από την συγκεκριμένη μελέτη αναδείχθηκε πως πλην των ασθενών υπό θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή, η μεγάλη πλειοψηφία των υπολοίπων ελάμβανε προφυλακτική αγωγή με LMWH, DOAC ή Φονταπαρινόξη. Παρότι φαίνεται πως υπάρχει συμμόρφωση των ιατρών σχετικά με την χορήγηση της αντιθρομβωτικής αγωγής, η δοσολογία αυτής είναι συχνά ακόμη λανθασμένη. Έτσι, παρά το γεγονός της άνωθεν από δεκαετούς κυκλοφορίας των DOAC, παρατηρήθηκε πως οι ιατροί πολλές φορές διστάζουν στο να χορηγούν την πλήρη δόση των φαρμάκων αυτών, οδηγώντας τους ασθενείς στη λήψη υποθεραπευτικής δόσης. Αντιθέτως, φάνηκε πως κατά την χρήση των LMWH συχνά χορηγείται μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη δόση. Ακόμη, η μελέτη ανέδειξε πως η αντιπηκτική αγωγή χορηγείται συχνότερα από

την αντιαιμοπεταλιακή, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έχουν σαφή ένδειξη από το ιστορικό τους. Τέλος, παρατηρήθηκε πως παρά τις σαφείς ενδείξεις για χορήγηση, οι νεότεροι P2Y12 φαίνεται να μην είναι ακόμη δημοφιλείς μεταξύ των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Κλείνοντας, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη ύπαρξης περισσότερων παρόμοιων μελετών ώστε να εξαχθούν πιο ασφαλή συμπεράσματα για τον επιπολασμό και την ορθή δοσολογία των αντιθρομβωτικών σε νοσηλευόμενους ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Tsoumani ME, Tselepis AD. Antiplatelet Agents and Anticoagulants: From Pharmacology to Clinical Practice. *Curr Pharm Des* 2017;**23**:1279–1293.
2. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008;**451**:914–918.
3. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care* 2017;**23**:S376–S382.
4. Chan NC, Weitz JI. Antithrombotic agents new directions in antithrombotic therapy. *Circ Res* 2019;**124**:426–436.
5. Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, Rocca B, Siegbahn A, Storey RF, Vilahur G. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol Elsevier USA*; 2017;**70**:1760–1776.
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;**149**:315–352.

7. Kalantzi KI, Tsoumani ME, Goudevenos IA, Tselepis AD. Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: Current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;**5**:319–336.
8. Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth* 2016;**117**:ii74–ii84.
9. Gachet C. Antiplatelet drugs: which targets for which treatments? *J Thromb Haemost* John Wiley & Sons, Ltd; 2015;**13**:S313–S322.
10. Γουδέβενος Ι, Αλεξόπουλος, Δημήτριος Καλαντζή Κ, Ανδρικόπουλος Γ, Βαβουρανάκης Ε, Βέμμος Κ, Γεροτζιάφας Γ, Γκουμάς Γ, Κοραντζόπουλος Π, Κρασόπουλος Γ, Μτσάγκας Μ, Μπομπότης Γ, Πατσιλινάκος Σ, Παυλίδης Γ, Πιπλής Α, Ρίχτερ Δ, Στάκος Δ, Στέλλος Κ, Στράτος Κ, Τζίμας Π, Τσελέπης Α. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. *HELLENIC JOURNAL OF CARDIOLOGY* 2012;**53**.
11. Ραλλίδης Λ. Επείγουσα Καρδιολογία. 4η. Αθήνα: Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης; 2019.
12. Mansour A, Bachelot-Loza C, Nessler N, Gaussem P, Gouin-Thibault I. P2y12 inhibition beyond thrombosis: Effects on inflammation. *Int J Mol Sci* 2020;**21**:1–25.
13. McFadyen JD, Schaff M, Peter K. Current and future antiplatelet therapies: Emphasis on preserving haemostasis. *Nat Rev Cardiol* 2018;**15**:181–191.
14. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015;**12**:30–47.
15. Ferreira JL, Angiolillo DJ. New directions in antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:433–445.
16. Ohnishi S, Fukumura K, Kubota R, Wajima T. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of radiolabeled naldemedine in healthy subjects. *Xenobiotica* 2019;**49**:1044–1053.
17. Franchi F, Rollini F, Muñoz-Lozano A, Rae Cho J, Angiolillo DJ. Cangrelor: A review on pharmacology and clinical trial development. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;**11**:1279–1291.
18. Tscharre M, Michelson AD, Gremmel T. Novel Antiplatelet Agents in Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2020;**25**:191–200.
19. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019.
20. Kahali D, Dey T, Mondal S. Primary and secondary prevention of coronary artery disease. *J Indian Med Assoc* 2009;**107**:675–678.

21. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ* 2020;**368**.
22. Sangha N, Ishida K. Acute Stroke. *Semin Neurol* 2021;**41**:3.
23. Saint-antoine CDR, Universities S, Kingdom U. Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο Ένας κλινικός οδηγός από το Ινστιτούτο Μελέτης και.
24. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers D V., Tirschwell DL. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. Stroke. 2019.
25. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC, Turan TN, Williams LS. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021.
26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Putte B Van, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2016;**50**:E1–E88.
27. Kotalczyk A, Mazurek M, Kalarus Z, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention strategies in high-risk patients with atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2021;**18**:276–290.
28. Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή. Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Αντιθρομβωτική Αγωγή-Περιφερικές Αρτηρίες. 2021.
29. Hess CN, Hiatt WR. Antithrombotic therapy for peripheral artery disease in 2018. *JAMA - J Am Med Assoc* 2018;**319**:2329–2330.
30. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V., Dick F, Fitridge R, Mills JL, Ricco JB, Suresh KR, Murad MH, Aboyans V, Aksoy M, Alexandrescu VA, Armstrong D, Azuma N, Belch J, Bergoeing M, Bjorck M, Chakfé N, Cheng S, Dawson J, Debus ES, Dueck A, Duval S, Eckstein HH, Ferraresi R, Gambhir R, Garguilo M, Geraghty P, Goode S, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg Elsevier*; 2019;**58**:S1-S109.e33.
31. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, et al. Rivaroxaban with

- or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* New England Journal of Medicine (NEJM/MMS); 2017;**377**:1319–1330.
32. Naylor AR, Ricco JB, Borst GJ de, Debus S, Haro J de, Halliday A, Hamilton G, Kakisis J, Kakkos S, Lepidi S, Markus HS, McCabe DJ, Roy J, Sillesen H, Berg JC van den, Vermassen F, Kolh P, Chakfe N, Hinchliffe RJ, Koncar I, Lindholt JS, Vega de Ceniga M, Verzini F, Archie J, Bellmunt S, Chaudhuri A, Koelemay M, Lindahl AK, Padberg F, Venermo M. Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* Elsevier Ltd; 2018;**55**:3–81.
 33. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* Elsevier Inc.; 2011;**54**:e1–e31.
 34. Liapis CD, Bell SP, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L, Avgerinos ED, Becker F, Benedetti Valentini F, Becquemin JP, Diener HC, Froio A, Gaines PA, Gensini G, Gerotziakas G, Griffin M, Hacke W, Heikkinen MA, Norrving B, Powell J, Kakisis J, Karkos C, Konstantinidis K, Kotsis T, Lavitrano M, Matzsch T, Parsson H, Pedro LM, et al. ESVS Guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**37**:1–19.
 35. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, Raedt H De, Buysschaert I, Lambrechts D, Werf F Van De. Underestimated and under-recognized: The late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;**31**:2755–2764.
 36. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, Wijns W, Glineur D, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Andreotti F, Barbato E, Baumbach A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;**40**:87–165.
 37. Ullrich H, Münzel T, Gori T. Coronary stent thrombosis—predictors and prevention. *Dtsch. Arztebl. Int.* Deutscher Ärzte-Verlag GmbH; 2020. p. 320–326.
 38. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, Kastrati A, Mamas MA, Aboyans V, Angiolillo DJ, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* Oxford University Press (OUP); 2020;
 39. Jurisch D, Laufs U. Chronic coronary syndrome: New classification of stable coronary artery disease. *Internist* 2021;**62**:47–57.
 40. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R,

- Chieffo A, Crea F, Czerny M, Delgado V, Dendale P, Knuuti J, Wijns W, Flachskampf FA, Gohlke H, Grove EL, James S, Katritsis D, Landmesser U, Lettino M, Matter CM, Nathoe H, Niessner A, Patrono C, Petronio AS, Pettersen SE, Piccolo R, Piepoli MF, Popescu BA, Räber L, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* Oxford University Press; 2020. p. 407–477.
41. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;**21**:1094–1096.
 42. Baluwala I, Favaloro EJ, Pasalic L. Therapeutic monitoring of unfractionated heparin—trials and tribulations. *Expert Rev Hematol* Taylor & Francis; 2017;**10**:595–605.
 43. Alban S. Adverse Effects of Heparin BT - Heparin - A Century of Progress. 2012.
 44. Merli G. Anticoagulants in the treatment of deep vein thrombosis. *Am J Med* 2005;**118**:13–20.
 45. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2013;**1**:83–97.
 46. Cosmi B. Current management of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol* 2015;**8**:837–849.
 47. Hvas AM, Favaloro EJ, Hellfritsch M. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Hematol* Taylor & Francis; 2021;**14**:335–346.
 48. Chaudhari SR, Mhaske PD, Shirkhedkar AA. A Brief Review on Determination of Acenocoumarol in Biological and Pharmaceutical Specimens: Analytical Methodologies. *Crit Rev Anal Chem* Taylor & Francis; 2022;**52**:627–636.
 49. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: A review. *West J Emerg Med* 2015;**16**:11–17.
 50. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, Lo-Ciganic WH. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther* Elsevier HS Journals, Inc.; 2017;**39**:1456-1478.e36.
 51. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019;**380**:1326–1335.

52. DeWald TA, Washam JB, Becker RC. Anticoagulants: Pharmacokinetics, Mechanisms of Action, and Indications. *Neurosurg Clin N Am* 2018;**29**:503–515.
53. Lip GY, Tse H-F. Management of atrial fibrillation—Authors’ reply. *Lancet* 2007;**370**:423–423.
54. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart* 2019;**105**:1860–1867.
55. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H, Lip GYH, Deneke T, Dagres N, Boriani G, Chao TF, Choi EK, Hills MT, Santos IDS, Lane DA, Atar D, Joung B, Cole OM, Field M. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;**23**:1612–1676.
56. Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., ... & Wallentin L. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981–992.
57. Patel MR, Mahaffey KW GJ. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. ROCKET AF Investigators. *N Engl J Med* 2011;**365**:883–891.
58. Anderson C, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Q L, Woodward M, Simes R, Davis S, Chalmers J, INTERACT2 I. RE-LY Dabigatran vs Warfarin AF. *N Engl J Med* 2013;**368**:2355–2365.
59. Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, Homayoon B, Santos-Martin EG. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights Imaging* Insights into Imaging; 2019;**10**.
60. Konstantinides S V., Meyer G, Galié N, Simon R Gibbs J, Aboyans V, Ageno W, Agewall S, Almeida AG, Andreotti F, Barbato E, Bauersachs J, Baumbach A, Beygui F, Carlsen J, Carlo M de, Delcroix M, Delgado V, Subias PE, Fitzsimons D, Gaine S, Goldhaber SZ, Gopalan D, Habib G, Halvorsen S, Jenkins D, Katus HA, Kjellström B, Lainscak M, Lancellotti P, Lee G, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2019;**54**.
61. Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Ph D, Thompson J, Ph D, Raskob GE, Ph D, Weitz JI, Investigators A. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *Zeitschrift fur Gefassmedizin* 2013;**10**:25–26.
62. Bailey AL. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *Cardiol Rev* 2012;**28**:1287–1297.
63. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Maulf F Le, Peter N, Kearon C. Treatment of

- acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;**129**:764–772.
64. Cohen AT, Bauersachs R. Rivaroxaban and the Einstein clinical trial programme. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2019;**30**:85–95.
 65. Agnelli, G., Buller, H. R., Cohen, A., Curto, M., Gallus, A. S., Johnson, M., ... & Weitz JI. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;**365**:687–696.
 66. Ansell JE. Oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Baillieres Clin Haematol* 1998;**11**:639–661.
 67. Skeik N, Smith JE, Jensen JD, Nowariak ME, Manunga JM, Mirza AK. Literature review of distal deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* Elsevier Inc.; 2021;**9**:1062-1070.e6.
 68. Cayley WE. Preventing deep vein thrombosis in hospital inpatients. *Br Med J* 2007;**335**:147–151.
 69. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, Tushabe D, Batson S. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2015;**10**:1–14.
 70. Akin M, Schäfer A, Akin I, Widder J, Brehm M. Use of New Oral Anticoagulants in the Treatment of Venous Thromboembolism and Thrombotic Prophylaxis. *Cardiovasc Hematol Disord Targets* 2015;**15**:92–96.
 71. Garrett AD. Dabigatran vs. Warfarin in patients with mechanical heart valves. *Drug Topics* 2013;1–9.
 72. Ryu R, Tran R. DOACs in Mechanical and Bioprosthetic Heart Valves: A Narrative Review of Emerging Data and Future Directions. *Clin Appl Thromb* 2022;**28**.
 73. Πιπιλής Α, Νικολάου Α, Μακρυγιάννης Σ. Σε Ποιες Περιπτώσεις Χορηγούνται Συγχρόνως Αντιαμοπεταλιακά και Αντιπηκτικά Φάρμακα; *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ* 2005;466–473.
 74. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, Carlo M De, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I, Widimsky P, Kolh P, Agewall S, Bueno H, Coca A, Borst GJ De, Delgado V, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;**39**:763–816.
 75. Hamidi M, Zeeshan M, Kulvatunyou N, Mitra HS, Hanna K, Tang A, Northcutt A, O’Keeffe T, Joseph B. Operative spinal trauma: Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin or a direct oral anticoagulant. *J Thromb Haemost* Elsevier Masson SAS; 2019;**17**:925–933.

76. Mostaza JM, Jiménez MJR, Laiglesia FJR, Peromingo JAD, Robles MB, Sierra EG, Bilbao AS, Suárez C. Clinical characteristics and type of antithrombotic treatment in a Spanish cohort of elderly patients with atrial fibrillation according to dependency, frailty and cognitive impairment. *J Geriatr Cardiol* 2018;**15**:268–274.
77. Mostaza JM, Suarez C, Cepeda JM, Manzano L, Sánchez D, Lora FJS, Ibañez Bermúdez F, Jurado Porcel AM, Salgado Ordoñez F, Rivera Civico F, Díez García LF, Jaén Águila F, Geraldía Lama M, Peral Gutiérrez-Ceballos E, Domínguez A, Astudillo Martín F, Aguilar E, Ferrando Vela J, García Aranda A, Sánchez Cembellín M, López Caleyá JF, Ruiz S, Rodríguez Gaspar M, Conde Martel A, Hernández Hernández JL, Abascal Carrera I, Pérez del Molino Castellanos A, Fernández Pérez E, Martínez Acitores JC, Cortes LMS, et al. Demographic, clinical, and functional determinants of antithrombotic treatment in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;**21**:1–12.
78. Soco ML, Junia AT. Oral antithrombotic prescription patterns among hospitalized adult patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2022;**43**:43–44.
79. Kim SJ, Kwon OD, Choi HC, Lee EJ, Cho BL, Yoon DH. Prevalence and associated factors of premature discontinuation of antiplatelet therapy after ischemic stroke: a nationwide population-based study. *BMC Neurol BMC Neurology*; 2021;**21**:1–11.
80. Ορφανού Μ. ‘Επιπολασμός, χαρακτηριστικά και είδος αντιθρομβωτικής θεραπείας ασθενών με κολπική μαρμαρυγή στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας’. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας; 2021.
81. Τουζλατζή Ν. ‘Καταγραφή λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Παθολογική κλινική’. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας; 2022.
82. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* New England Journal of Medicine (NEJM/MMS); 2009;**361**:1045–1057.
83. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, Servi S De, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, Ferreira D. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Commentary. *Rev. Port. Cardiol. N Engl J Med*; 2007. p. 1297–1298.

Παράρτημα

NIHSS Score	Βαρύτητα Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ)
0	Απουσία ΑΕΕ (No Stroke)
0-4	Μικρής Βαρύτητας ΑΕΕ (Minor Stroke)
5-15	Μέτριας Βαρύτητας ΑΕΕ (Moderate Stroke)
16-20	Μέτριας προς σοβαρής Βαρύτητας ΑΕΕ (Moderate to Severe Stroke)
21-42	Σοβαρής Βαρύτητας ΑΕΕ (Severe Stroke)

Πίνακας 24: NIHSS Score- Δείκτης Βαρύτητας ΑΕΕ

Γράμμα	Κλινικά Χαρακτηριστικά	Πόντοι
H	Αρτηριακή Υπέρταση (Hypertension)	1
A	Διαταραχή ηπατικής/ νεφρικής λειτουργίας (Abnormal Liver/ Renal function)	1 ή 2
S	ΑΕΕ (Stroke)	1
B	Αιμορραγική διάθεση (Bleeding)	1
L	Ασταθές INR (Labile INR)	1
E	Ηλικιωμένοι >65 ετών (Elderly)	1
D	Τοξικές ουσίες/ Αλκοόλ (Drugs/ Alcohol)	1 ή 2

Πίνακας 25: HAS-BLED score- Δείκτης αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου.

Υψηλός κίνδυνος σε score ≥ 3 .

Γράμμα	Χαρακτηριστικά	Παράμετρος	Πόντοι
A	Age	≥60 ετών	1
B	Blood Pressure	Συστολική ≥ 140mmHg ή Διαστολική ≥ 90mmHg	1
C	Clinical	-Αμφοτερόπλευρη αδυναμία -Διαταραχή ομιλίας χωρίς αδυναμία -Άλλη εκδήλωση	2 1 0
D	Duration	- ≥ 60 λεπτά - 10-59 λεπτά - < 10 λεπτά	2 1 0
D	Diabetes	Ναι	1

Πίνακας 26: ABCD2 score- Κίνδυνος επακόλουθου ΑΕΕ σε ασθενείς που παρουσιάζουν ΤΙΑ.

Χαμηλός κίνδυνος σε score =0-3, μέτριος σε score =4-5 και υψηλός σε score =6-7.

Κολπική Μαρμαρυγή				Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος			
Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Δόση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %	Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Δόση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
Απιξαμπάνη	2.5mg x2	29	22 %	Απιξαμπάνη	2.5mg x2	3	18%
	5mg x2	31	23 %		5mg x2	3	18%
Ασενοκουμαρόλη	4mg	2	1 %	Ασενοκουμαρόλη	-	0	0%
Βεμηπαρίνη	2500 U x1	2	1 %	Βεμηπαρίνη	2500 U x1	1	6%
	3500 U x1	9	7 %	Ενοξαπαρίνη	100mg x2	1	6%

Ενοξαπαρίνη	20mg x1	1	1 %		40mg x2	1	6%
	20mg x2	1	1 %		60mg x1	1	6%
	40mg x1	5	4 %		60mg x2	1	6%
	40mg x2	18	13 %		80mg x1	1	6%
	60mg x1	3	2 %	Κανένα	-	0	0%
	60mg x2	6	4 %	Νταμπιγκατράνη	-	0	0%
	80mg x1	1	1 %	Ριβαροξαμπάνη	-	0	0%
Κανένα	-	1	1 %	Τινζαπαρίνη	18000 U x1	1	6%
Νταμπιγκατράνη	110mg x2	4	3 %	Φονταπαρινόξη	10mg x1	1	6%
Ριβαροξαμπάνη	15mg x1	7	5 %		7.5mg x1	3	18%
	20mg x1	9	7 %	Σύνολο		17	100%
Τινζαπαρίνη	8000 U x1	1	1 %				
Φονταπαρινόξη	2.5mg x1	2	1 %				
	7.5mg x1	2	1 %				
Σύνολο		134	100%				

Πίνακας 27. Είδος αντιπηκτικής ανά πάθηση (ΚΜ και DVT)

Ισχαμικό ΑΕΕ				Αιμορραγικό ΑΕΕ			
Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Δόση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %	Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Δόση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
Απιξαμπάνη	2.5mg x2	6	5%	Απιξαμπάνη	5mg x2	2	4%
	5mg x2	13	11%	Ασενοκουμαρόλη	4mg	1	2%
Ασενοκουμαρόλη	4mg	2	2%	Βεμηπαρίνη	2500 U x1	14	25%
Βεμηπαρίνη	2500 U x1	20	17%		3500 U x1	2	4%
	3500 U x1	14	12%	Ενοξαπαρίνη	20mg x1	2	4%
Ενοξαπαρίνη	20mg x1	1	1%		40mg x1	11	20%
	40mg x1	29	25%		40mg x2	3	5%
	40mg x2	6	5%		60mg x1	2	4%
	60mg x1	7	6%		80mg x1	1	2%
	60mg x2	1	1%		80mg x2	1	2%
	80mg x1	1	1%	Κανένα	-	4	7%
Κανένα	-	5	4%	Νταμπινκατράνη	-	0	0%
Νταμπινκατράνη	-	0	0%	Ριβαροξαμπάνη	-	0	0%
Ριβαροξαμπάνη	20mg x1	3	3%	Τινζαπαρίνη	4500 U x1	4	
Τινζαπαρίνη	4500 U x1	3	3%	Φονταπαρινόζη	2.5mg x1	8	15%

Φονταπαρινόζη	2.5mg x1	6	5%	Σύνολο		55	100%
Σύνολο		117	100%				

Πίνακας 28. Είδος αντιπηκτικής ανά πάθηση (ισχαιμικό και αιμορραγικό ΑΕΕ)

Μυοπάθεια				Κατακεκλιμένοι ασθενείς			
Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Δόση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %	Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Δόση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
Απιξαμπάνη	2.5mg x2	12	8%	Απιξαμπάνη	2.5mg x2	2	3%
	5mg x2	6	4%		5mg x2	1	2%
Ασенокουμαρόλη	-	0	0%	Ασенокουμαρόλη	-	0	0%
Βεμηπαρίνη	2500 U x1	22	15%	Βεμηπαρίνη	2500 U x1	17	26%
	3500 U x1	13	9%		3500 U x1	5	8%
Ενοξαπαρίνη	100mg x1	1	1%	Ενοξαπαρίνη	20mg x2	1	2%
	100mg x2	1	1%		40mg x1	14	22%
	20mg x1	1	1%		40mg x2	2	3%
	20mg x2	1	1%		60mg x1	8	12%
	40mg x1	36	24%		80mg x1	1	2%
	40mg x2	1	1%	Κανένα	-	2	3%
	60mg x1	12	8%	Νταμπιγκατράνη	-	0	0%
	60mg x2	2	1%	Ριβαροξαμπάνη	10mg x1	1	2%
	80mg x1	1	1%		2.5mg x1	1	2%
Κανένα	-	5	3%		20mg x1	1	2%
Νταμπιγκατράνη	-	0	0%	Τινζαπαρίνη	3500 U x1	1	2%

Ριβαροξαμπάνη	10mg x1	3	2%		4500 U x1	1	2%
	15mg x1	1	1%	Φονταπαρινόζη	2.5mg x1	7	11%
	20mg x1	5	3%	Σύνολο		65	100%
Τινζαπαρίνη	14000 U x1	1	1%				
	18000 U x1	1	1%				
	4500 U x1	1	1%				
	8000 U x1	2	1%				
Φονταπαρινόζη	1.5mg x1	1	1%				
	2.5mg x1	20	13%				
	7.5mg x1	2	1%				
Σύνολο		151	100%				

Πίνακας 29. Είδος αντιπηκτικής ανά πάθηση (Μυοπάθεια και κατακεκλιμένοι ασθενείς)

Νόσος Covid-19				Ορθοπεδικές κακώσεις/ χειρουργεία			
Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Δόση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %	Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Δόση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
Απιξαμπάνη	2.5mg x2	2	3%	Απιξαμπάνη	2.5mg x2	16	8%
	5mg x2	2	3%		5mg x2	7	3%
Ασенокουμαρόλη	-	0	0%	Ασенокουμαρόλη	-	0	0%
Βεμηπαρίνη	2500 U x1	3	4%	Βεμηπαρίνη	2500 U x1	18	9%
	3500 U x1	3	4%		3500 U x1	76	36.7%
Ενοξαπαρίνη	20mg x1	2	3%		8000 U x1	1	0%
	40mg x1	31	45%	Ενοξαπαρίνη	40mg x1	15	7%
	40mg x2	9	13%		40mg x2	8	4%
	60mg x1	3	4%		60mg x1	3	1%

	60mg x2	1	1%		60mg x2	3	1%
Κανένα	-	1	1%	Κανένα	-	3	1%
Νταμπιγκατράνη	-	0	0%	Νταμπιγκατράνη	110mg x2	5	2%
Ριβαραξαμπάνη	15mg x1	2	3%	Ριβαραξαμπάνη	15mg x1	6	3%
	20mg x1	1	1%	Τινζαπαρίνη	8000 U x1	3	1%
Τινζαπαρίνη	4500 U x1	1	1%		12000 U x1	1	0.004%
Φονταπαρινόζη	1.5mg x1	1	1%		4500 U x1	23	11%
	2.5mg x1	5	7%	Φονταπαρινόζη	2.5mg x1	19	9%
	7.5mg x1	2	3%	Σύνολο		207	100%
Σύνολο		69	100%				

Πίνακας 30. Είδος αντιπηκτικής ανά πάθηση (Covid-19 και Ορθοπεδικές κακώσεις)

Ασαφή			
Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Δόση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
Απιξαμπάνη	5mg x2	1	10%
Ασенокουμαρόλη	-	0	0%
Βεμπαρίνη	3500 U x1	1	10%
Ενοξαπαρίνη	40mg x1	4	40%
Κανένα	0	1	10%
Νταμπιγκατράνη	-	0	0%
Ριβαραξαμπάνη	-	0	0%
Τινζαπαρίνη	8000 U x1	1	10%
Φονταπαρινόζη	2.5mg x1	2	20%
Σύνολο		10	100%

Πίνακας 31. Είδος αντιπηκτικής ανά πάθηση (Ασαφή)

Μεταλλική βαλβίδα				Βιολογική βαλβίδα			
Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Δόση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %	Είδος αντιπηκτικής αγωγής	Δόση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
Απιξαμπάνη	-	0	0%	Απιξαμπάνη	5mg x2	1	20%
Ασενοκουμαρόλη	4mg	5	83%	Βεμηπαρίνη	2500 U x1	3	60%
Ενοξαπαρίνη	80mg x2	1	17%	Ενοξαπαρίνη	40mg x1	1	20%
Σύνολο		6	100%	Σύνολο		5	100%

Πίνακας 32. Είδος αντιπηκτικής ανά πάθηση (Μεταλλική και βιολογική βαλβίδα)