



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**" ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΕΠΕΙΓΟΥΣΩΝ ΕΙΣΑΓΩΓΩΝ ΛΟΓΩ
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΑΠΟ DOACS ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ "**

υπό

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑΣ ΜΑΡΓΕΛΛΟΥ

Ειδικευμένου Παθολογίας

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

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Μιλίωνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μιλίωνης Χαράλαμπος , Καθηγητής Παθολογίας , Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων- (Επιβλέπων)
2. Τσιάρα Σταυρούλα , Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας , Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Κορομπόκη Ελένη , Παθολόγος , Επιμελήτρια Α΄, Θεραπευτική Κλινική του ΕΚΠΑ (ΓΝΑ Αλεξάνδρα)

Αναπληρωματικό μέλος:

Ματσάγκας Μιλτιάδης , Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής , Τμήμα Ιατρικής , Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Recording of emergency admissions in tertiary Greek hospitals due to haemorrhage caused by DOACs”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσης διπλωματικής εργασίας θερμές ευχαριστίες εκφράζω στον Επιβλέποντα Καθηγητή κύριο Μηλιώνη Χαράλαμπο για την πολύτιμη καθοδήγησή του. Πρόσθετες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στα λοιπά μέλη της τριμελούς επιτροπής , την κυρία Τσιάρα Σταυρούλα και την κυρία Κορομπόκη Ελένη , καθώς και στον κύριο Ματσάγκα Μιλτιάδη, για τη συμβολή τους συνολικά.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον φίλο και συνάδελφο Γιαχάι Έντισον για τη στήριξη και την επιστημονική βοήθειά του.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την αμέριστη ηθική συμπαράσταση και τη συνεχή ενθάρρυνση που επιδεικνύουν σε κάθε προσπάθεια υλοποίησης των στόχων μου.

Περίληψη

Εισαγωγή: Τα τελευταία έτη έχει παρατηρηθεί σταδιακή αύξηση των ασθενών που προσέρχονται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών λόγω αιμορραγικών επεισοδίων και ιδιαίτερα σε έδαφος λήψης αντιθρομβωτικής αγωγής.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή επειγουσών εισαγωγών λόγω αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς που ελάμβαναν DOACs (direct oral anticoagulants).

Υλικό-Μέθοδος: Στην μελέτη εντάχθηκαν αρχικά 724 ασθενείς που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών εκδηλώσεων, ενώ στη συνέχεια από το δείγμα αυτό επιλέχθηκαν και μελετήθηκαν ξεχωριστά τα χαρακτηριστικά των 100 ασθενών που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών επεισοδίων σε έδαφος λήψης νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs).

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με DOACs ήταν συνολικά 100 άτομα και αποτελούσαν το 13,4% του αρχικού πληθυσμού. Στην πλειοψηφία τους ήταν άνδρες με ποσοστό 60% (n=60) και μέση ηλικία τα $79,2 \pm 9,47$ έτη. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν $6,86 \pm 0,32$ ημέρες, ενώ το 8% (n=8) των ασθενών είχαν σαν τελική έκβαση τον θάνατο. Σχετικά με την εστία της αιμορραγίας, το 39% (n=39) των ασθενών εισήχθησαν λόγω αιμορραγίας πεπτικού και πιο συγκεκριμένα το 24% (n=24) με εστία το ανώτερο πεπτικό και το 15% (n=15) με εστία το κατώτερο, το 27% (n=27) προσήλθε λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, το 22% (n=22) λόγω αιματουρίας, 7% (n=7) προσήλθε λόγω επίσταξης και το 5% (n=5) λόγω αιμόπτυσης. Επιπλέον, σε ποσοστό 45% (n=45) εισήχθησαν με μαζική αιμορραγία και από αυτούς το 15,5% (n=7) είχε σαν τελική έκβαση το θάνατο. Το 51% (n=51) ελάμβανε apixaban, το 37% (n=37) ελάμβανε rivaroxaban και το 12% (n=12) ελάμβανε dabigatran και πιο συγκεκριμένα 9% (n=9) dabigatran των 110 mg και 3% (n=3) dabigatran των 150 mg. Αντιστοίχως, από το σύνολο του αρχικού πληθυσμού των ασθενών που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών επιπλοκών, μόλις το 3,7% (n=27) ελάμβανε αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKa). Η μέση ηλικία τους ήταν τα $78 \pm 7,83$ έτη, η

μέση διάρκεια νοσηλείας τους ήταν $8,93 \pm 5,8$ ημέρες και σημειώθηκαν 3 θάνατοι (11%) οι οποίοι και ήταν σε ασθενείς που εισήχθησαν λόγω μείζονος αιμορραγίας. Συνολικά το 46,7% (n=14) εισήχθη με μείζονα αιμορραγία.

Συμπεράσματα: Από τους ασθενείς που ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή και αιμορράγησαν οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά είχαν περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν αντιπηκτικά . Στην παρούσα μελέτη στην ομάδα των ασθενών που ελάμβανε αντιπηκτική αγωγή παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν DOACs είχαν χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας, λιγότερες μέρες νοσηλείας και μειωμένες ανάγκες για μετάγγιση σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν VKA. Επιπλέον καταγράφηκαν παρόμοια επεισόδια μείζονων αιμορραγιών και στις δύο ομάδες ασθενών. Ωστόσο όμως παρατηρήθηκε επιπλέον ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν DOACs παρουσίασαν περισσότερες αιμορραγίες γαστρεντερικού και ενδοεγκεφαλικές σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν VKA.

Λέξεις κλειδιά: αντιπηκτικά, επιπλοκές, αιμορραγίες, DOACs

Abstract

Introduction: In recent years, there has been a gradual increase in cases of patients who were admitted to an Emergency Department due to haemorrhagic episodes, and especially in those receiving antithrombotic treatment.

Aim: The aim of this study was to record emergency admissions due to hemorrhagic episodes in patients receiving DOACs (direct oral anticoagulants).

Materials and Methods: This study initially included 724 patients who were admitted due to haemorrhagic events. One hundred patients were later selected (out of the initial sample of 724 patients), based on the fact that they were admitted due to haemorrhagic episodes caused by the oral use of DOACs, and the characteristics of each one of those cases was examined individually.

Results: The patients who received treatment with DOACs were 100 in total, consisting the 13.4% of the initial population included in this study. The majority were men, at the percentage of 60% (n=60), with an average age of 79.20 ± 9.47 years. The mean duration of their hospitalisation was 6.86 ± 0.32 days, while the 8% (n=8) of the patients resulted in death. With regards to the location of the haemorrhage, 39% (n=39) of the patients were admitted with haemorrhage to the digestive system, and more specifically 24% (n=24) with haemorrhage to the upper digestive system and 15% (n=15) to the lower digestive system, 27% (n=27) of the patients were admitted due to intracerebral haemorrhage, 22% (n=22) due to haematuria, 7% (n=7) due to nosebleed and 5% (n=5) due to haemoptysis. Additionally, 45% (n=45) were admitted with major bleeding and 15,5% (n=7) of those resulted in death. 51% of the patients were receiving “apixaban”, 37% (n=37) were receiving “rivaroxaban” and 12% (n=12) were receiving “dabigatran” and more specifically 9% (n=9) dabigatran – 110mg and 3% (n=3) dabigatran – 150mg. Respectively, from the initial population of patients (724 patients) who were admitted due to haemorrhagic complications, just 3.7% (n=27) were receiving anticoagulant medication with vitamin K antagonists (VKA). Their average age was 78 ± 7.83 years, the average duration of their hospitalisation was 8.93 ± 5.80 days and 3 deaths (11%)

were recorded which were cases of patients with major bleeding. In total, 46.7% (n=14) of patients were admitted with major bleeding.

Conclusion: Out of all of the patients who received antithrombotic treatment and had haemorrhagic complications, those who were on antiplatelet medication had more haemorrhagic episodes than those on anticoagulant medication. In this study, in the group of patients who received anticoagulant treatment, it was observed that those receiving DOACs had lower mortality rates, fewer hospitalisation days and reduced transfusion needs than those receiving VKAs. Additionally, both groups presented similar major bleeding incidents. Nonetheless, the patients receiving DOACs presented more episodes of gastrointestinal bleeding, and more intracerebral haemorrhages, than those receiving VKAs.

Keywords: anticoagulant, complications, hemorrhages, DOACs

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	7

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1-Εισαγωγή	9
1.1 Επιδημιολογία	9
1.2 Τρόπος δράσης αντιπηκτικών φαρμάκων	11
1.3 Ασφάλεια.....	14
1.4 Αντιμετώπιση αιμορραγικών επιπλοκών από τη λήψη DOACs	18

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

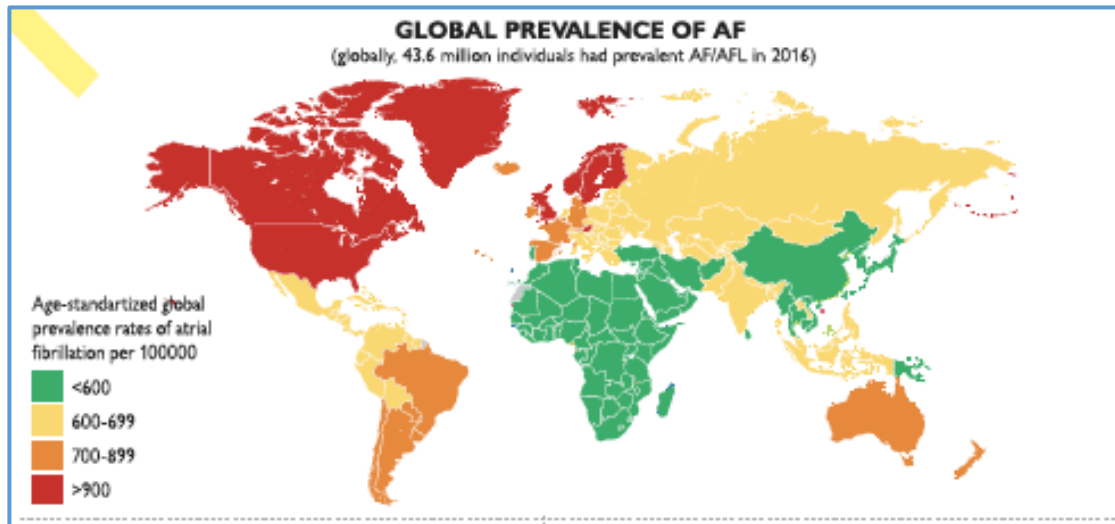
Κεφάλαιο 2-Μεθοδολογία	26
2.1 Σκοπός.....	26
2.2 Μεθοδολογία.....	26
2.3 Ορισμός.....	27
2.4 Στατιστική ανάλυση	27
Κεφάλαιο 3-Αποτελέσματα	28
3.1 Εισαγωγή	28
3.2 Πληθυσμός DOACs.....	30
3.3 Πληθυσμός Vka	33
3.4 Πληθυσμός Αντιαιμοπεταλιακών	34
3.5 Πληθυσμός >75 έτη.....	35
Κεφάλαιο 4-Συζήτηση	36
Κεφάλαιο 5-Συμπεράσματα	40
Βιβλιογραφία	41

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Επιδημιολογία

Τα τελευταία έτη έχει παρατηρηθεί σταδιακή αύξηση των ασθενών που προσέρχονται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών λόγω αιμορραγικών επεισοδίων και ιδιαίτερα σε έδαφος λήψης αντιπηκτικής αγωγής. Βασικές ενδείξεις για τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής είναι η πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και των συστηματικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, αλλά και η πρόληψη και η θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης⁽¹⁻³⁾. Ιδιαίτερα η κολπική μαρμαρυγή έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να αυξήσει έως και 5 φορές τον κίνδυνο εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αποτελώντας βασικό παράγοντα κινδύνου για Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ)⁽¹⁾, ενώ επιπλέον φαίνεται να επηρεάζει περίπου το 0,5% του πληθυσμού ηλικίας 50-59 ετών και σχεδόν το 10% στις ηλικίες 80-89 έτη⁽³⁴⁾. Παράλληλα η μη παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με αύξηση του συνολικού θρομβοεμβολικού κινδύνου^(1,3). Να σημειωθεί εδώ ότι ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια και πλέον κυμαίνεται μεταξύ 2%-4%, ενώ αναμένεται και περαιτέρω αύξηση κατά 2,3 φορές τα επόμενα χρόνια.

Στις μέρες μας υπολογίζεται ότι 1 στους 3 ασθενείς έχει κίνδυνο να εμφανίσει κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με 1 στους 4 που ήταν πριν λίγα χρόνια^(1,3) και η αύξηση αυτή φαίνεται πιθανόν να οφείλεται στην αύξηση του μέσου όρου της ηλικίας του πληθυσμού αλλά και στην περαιτέρω αύξηση του επιπολασμού των παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση της κολπικής μαρμαρυγής, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (Εικόνα 1)⁽¹⁾. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί τον συνεχώς αυξανόμενο αριθμό των ασθενών που χρειάζεται να λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή. Μάλιστα έχει υπολογιστεί ότι περίπου το 2% του πληθυσμού των ανεπτυγμένων χωρών λαμβάνει από του στόματος αντιπηκτική αγωγή⁽¹⁹⁾.



Εικόνα 1. Επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής σε παγκόσμια κλίμακα ⁽¹⁾.

Ωστόσο η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής συνδυάζεται και με αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών, γεγονός που καθιστά απαραίτητο πριν την έναρξη της αγωγής να υπολογίζεται τόσο ο θρομβωτικός κίνδυνος σε κάθε ασθενή ξεχωριστά όσο και ο αιμορραγικός κίνδυνος, καθώς και να καθορίζονται σαφώς οι παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου σε κάθε ασθενή, ενώ θα πρέπει να γίνεται και τακτική επαναξιολόγηση των παραγόντων που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο (Εικόνα 2) ⁽¹⁾. Μάλιστα σε πρόσφατη μελέτη έχει περιγραφεί αύξηση μέχρι και 3,5 φορές του κινδύνου για μείζονα αιμορραγία σε ασθενείς που είχαν κάποια αλλαγή στο αιμορραγικό τους προφίλ ⁽¹⁾.

Non-modifiable	Potentially modifiable	Modifiable	Biomarkers
Age >65 years	Extreme frailty ± excessive risk of falls ^a	Hypertension/elevated SBP	GDF-15
Previous major bleeding	Anaemia	Concomitant antiplatelet/NSAID	Cystatin C/CKD-EPI
Severe renal impairment (on dialysis or renal transplant)	Reduced platelet count or function	Excessive alcohol intake	cTnT-t _s
Severe hepatic dysfunction (cirrhosis)	Renal impairment with CrCl <60 mL/min	Non-adherence to OAC	von Willebrand factor (+ other coagulation markers)
Malignancy	VKA management strategy ^b	Hazardous hobbies/occupations	
Genetic factors (e.g. CYP 2C9 polymorphisms)		Bridging therapy with heparin	
Previous stroke, small-vessel disease, etc.		INR control (target 2.0 - 3.0), target TTR >70% ^c	
Diabetes mellitus		Appropriate choice of OAC and correct dosing ^d	
Cognitive impairment/dementia			

CKD-EPI= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CrCl = creatinine clearance; cTnT-t_s = high-sensitivity troponin T; CYP = cytochrome P; GDF-15 = growth differentiation factor-15; INR = international normalized ratio; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; OAC = oral anticoagulant; SBP = systolic blood pressure; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.

^aWalking aids; appropriate footwear; home review to remove trip hazards; neurological assessment where appropriate.

^bIncreased INR monitoring, dedicated OAC clinics, self-monitoring/self-management, educational/behavioural interventions.

^cFor patients receiving VKA treatment.

^dDose adaptation based on patient's age, body weight, and serum creatinine level.

© ESC 2020

Εικόνα 2. Παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή ⁽¹⁾ .

Η χρήση αντιπηκτικών και ιδιαίτερα των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (Vitamin K antagonist, VKA) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας κατά 2-3% ετησίως ⁽¹⁶⁾ . Ο συνολικός κίνδυνος για εμφάνιση αιμορραγίας πεπτικού στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά είναι περίπου 1,5% – 5% ετησίως ^(9,12) , ενώ επιπλέον η αιμορραγία πεπτικού μπορεί να συμβάλλει σημαντικά και στην αύξηση της θνητότητας σε ποσοστό 5%-15% ^(21,27) .

Όσον αφορά τη σοβαρότερη επιπλοκή των αντιπηκτικών, την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία , υπολογίζεται ότι το 20% των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών οφείλεται στη λήψη από του στόματος αντιπηκτικών. Να σημειωθεί εδώ ότι τα αιμορραγικά εγκεφαλικά καταλαμβάνουν το 10%-17% του συνόλου των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ⁽²³⁾ . Επιπλέον , έχει εκτιμηθεί ότι το 10% των ασθενών με μείζονα αιμορραγία σε έδαφος λήψης αντιπηκτικών και κυρίως των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ θα καταλήξει εντός 30 ημερών , ενώ στην περίπτωση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας η θνητότητα μπορεί να φτάσει σε ποσοστό έως και 50% ⁽¹⁶⁾ .

1.2 Τρόπος δράσης αντιπηκτικών φαρμάκων

Για πολλές δεκαετίες οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, με βασικό τους εκπρόσωπο τη βαρφαρίνη, αποτελούσαν το μοναδικό από του στόματος αντιπηκτικό ⁽²⁾ . Η χρήση της βαρφαρίνης φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 64% στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν καμία αντιπηκτική αγωγή , ενώ επιπλέον μείωσε και κατά 26% τη συνολική θνητότητα ⁽¹⁾ . Επιπρόσθετα πρόκειται μέχρι στιγμής και για το μόνο από του στόματος αντιπηκτικό που έχει ένδειξη στη θεραπεία των ασθενών με μεταλλική βαλβίδα καθώς και αυτών με κολπική μαρμαρυγή σε έδαφος στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας ρευματικής αιτιολογίας.

Ωστόσο, η συγκεκριμένη κατηγορία αντιπηκτικών παρουσιάζει πολλές δυσκολίες και περιορισμούς κατά τη χρήση τους καθώς απαιτείται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος του χρόνου προθρομβίνης (INR) , παρουσιάζουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής , εμφανίζουν πολλές αλληλεπιδράσεις τόσο με διάφορες τροφές όσο και με άλλα

φάρμακα, ενώ επιπλέον σχετίζονται και με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών και ιδιαίτερα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Για το λόγο αυτό ο FDA το 2010 ενέκρινε τη χρήση του νεότερου από του στόματος αντιπηκτικού

(direct oral anticoagulant, DOAC) dabigatran, ακολούθησε το 2011 το rivaroxaban , το 2012 το apixaban και το 2015 το edoxaban το οποίο όμως δε συνταγογραφείται στη χώρα μας ⁽²⁾ . Τα νεότερα αυτά αντιπηκτικά παρουσιάζουν πολλά πλεονεκτήματα έναντι της βαρφαρίνης καθώς, ενώ είναι εξίσου αποτελεσματικά, παράλληλα δεν απαιτούν συνεχή εργαστηριακό έλεγχο του INR , έχουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και άλλα φάρμακα , έχουν πιο απλή δοσολογία, γεγονός που βοηθάει στη συμμόρφωση των ασθενών , ενώ επιπλέον μείωσαν και τα επεισόδια ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σχεδόν στο μισό ^(2,27) . Παράλληλα έχουν συγκεκριμένη φαρμακοκινητική και αναστέλλουν συγκεκριμένους παράγοντες της πήξης (Παράγοντες IIa και Xa) σε αντίθεση με τους VKA που μειώνουν τα επίπεδα των παραγόντων II, VII, IX, X καθώς και των πρωτεϊνών C και S ^(1,2,5) . Για το λόγο αυτό παρατηρείται πλέον μια συνεχής αύξηση στη συνταγογράφηση αυτών των φαρμάκων. Μάλιστα για το έτος 2016 στις ΗΠΑ η συνταγογράφηση των DOACs στα εξωτερικά ιατρεία με ένδειξη την κολπική μαρμαρυγή υπερτερούσε σε σχέση με τη βαρφαρίνη και συγκεκριμένα πρώτο ερχόταν το rivaroxaban (47,9%) , κατόπιν το apixaban (26,5%) και το dabigatran (25,5%) ⁽²⁾ .

Dabigatran

Πρόκειται για άμεσο αναστολέα του ενεργοποιημένου παράγοντα II , ο οποίος δρα αναστέλλοντας άμεσα τη θρομβίνη. Έχει ταχεία έναρξη δράσης στις 0,5-2 h και χρόνο ημίσειας ζωής 12h. Αποβάλλεται κατά 80% από τους νεφρούς και για αυτό δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl<30 ml/min). Βασική παρενέργεια είναι οι αιμορραγίες οι οποίες κυμαίνονται από 11%-19% με ποσοστό περίπου 2% να αποτελούν οι μείζονες αιμορραγίες οι απειλητικές για τη ζωή. Πλέον έχει εγκριθεί η χρήση του idarucizumab ως ειδικό αντίδοτο για το dabigatran με συγκεκριμένες ενδείξεις χορήγησης. ^(14,16)

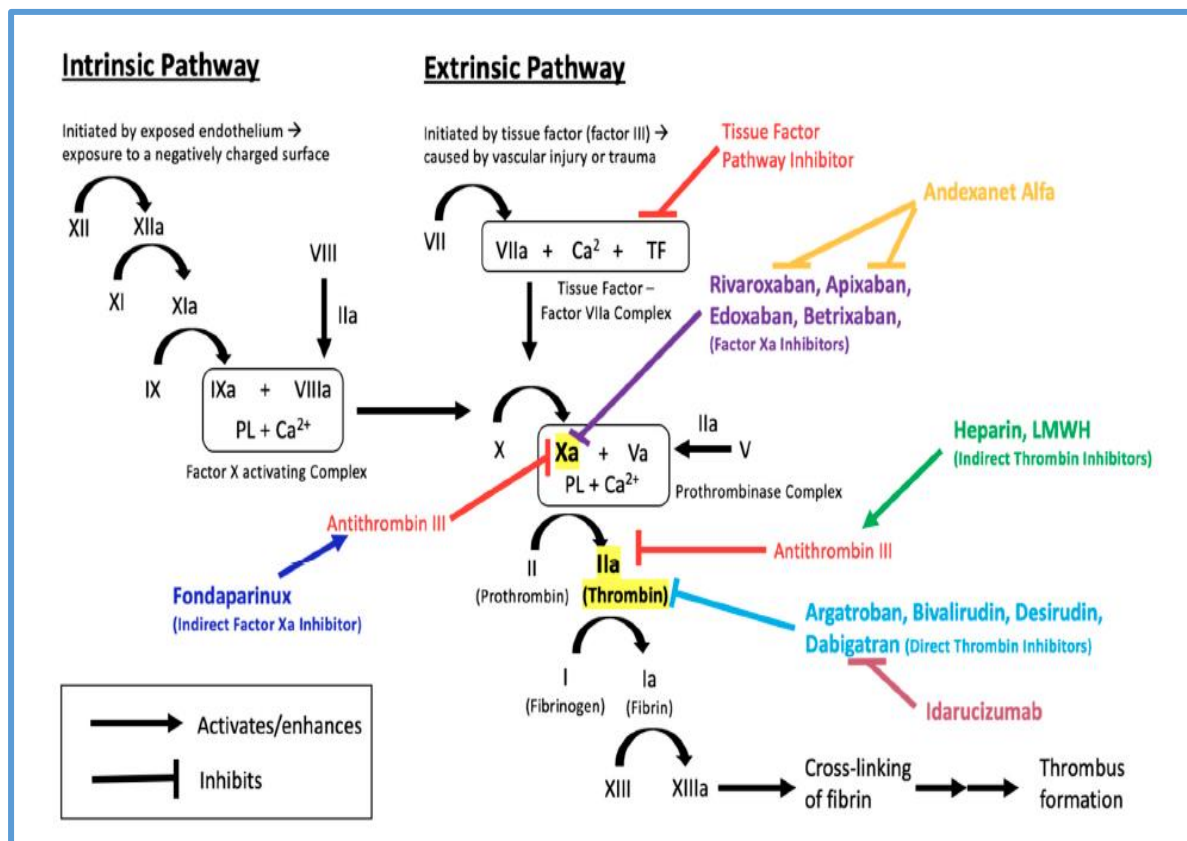
Rivaroxaban

Πρόκειται για άμεσο αναστολέα του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa. Έχει ταχεία έναρξη δράσης στις 2-4h και χρόνο ημιζωής 5-9 h, ενώ αποβάλλεται τόσο

από το ήπαρ όσο και από τους νεφρούς. Η χρήση του ριναροξαβαν έχει αυξήσει τα επεισόδια αιμορραγιών σε ποσοστό 5-28% και ιδιαίτερα των αιμορραγιών από το γαστρεντερικό, ενώ ένα ποσοστό 4% αφορά τις μείζονες αιμορραγίες. (14,16)

Αrixaban

Πρόκειται επίσης για άμεσο αναστολέα του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα. Η μελέτη Aristotle συγκρίνοντας το αrixaban με τη βαρφαρίνη κατέδειξε ότι το αrixaban υπερείχε έναντι της βαρφαρίνης στην πρόληψη των εγκεφαλικών και των συστηματικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων ,μείωσε τα επεισόδια ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ενώ επιπλέον μείωσε και τη συνολική θνητότητα. Πλέον έχει εγκριθεί η χρήση του andexanet-alpha με συγκεκριμένες ενδείξεις ως αντιδότη για το σύνολο των αναστολέων του παράγοντα Χα. Πολλά υποσχόμενα είναι τα αποτελέσματα από τις μελέτες και για το καθολικό αντίδοτο ciraparantag το οποίο όμως δεν έχει λάβει ακόμη έγκριση. (14,16)



Εικόνα 3. Καταρράκτης πήξης και σημεία δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων (14) .

1.3 Ασφάλεια

Από την πλειοψηφία των μελετών, τόσο των τυχαιοποιημένων όσο και των μελετών παρατήρησης, προκύπτει ότι τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά είναι εξίσου ή και σε ορισμένες περιπτώσεις περισσότερο αποτελεσματικά από τη βαρφαρίνη στην πρόληψη των εγκεφαλικών και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο φάνηκε να πλεονεκτούν σε σχέση με τη βαρφαρίνη και στο κομμάτι της ασφάλειας και των αιμορραγικών επιπλοκών και ιδιαίτερα των επεισοδίων ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έδειξαν ότι τα DOACs μείωσαν σχεδόν στο μισό τα περιστατικά ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη, παρουσιάζοντας ωστόσο παρόμοια αποτελέσματα στην πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων^(29,36,37). Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αποτελεί το 8,7% των επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν VKA και οδηγεί σε θάνατο ένα ποσοστό περίπου 46%-55%⁽¹⁶⁾. Η χρήση των DOACs φάνηκε να μείωσε τα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας κατά 30%, τις θανατηφόρες αιμορραγίες, τη συνολική θνητότητα καθώς και το σύνολο των αιμορραγικών επεισοδίων σε σχέση με τη βαρφαρίνη^(12,31).

Παρ' όλα αυτά να σημειωθεί ότι σε ορισμένες κατηγορίες των DOACs φάνηκε να αυξάνουν οι περιπτώσεις των ασθενών που παρουσίασαν αιμορραγία πεπτικού⁽¹⁹⁾. Συγκεκριμένα, από μελέτες παρατήρησης φάνηκε ότι τόσο το dabigatran σε δόση 150mg όσο και το rivaroxaban είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγιών γαστρεντερικού σε σχέση με τη βαρφαρίνη⁽¹⁹⁾.

Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή^(14,16,30,32)

Σύμφωνα με τη μελέτη ARISTOTLE σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, το apixaban συγκρινόμενο με τη βαρφαρίνη φάνηκε να υπερτερεί στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και των εγκεφαλικών, ενώ παράλληλα παρουσίασε μικρότερα ποσοστά αιμορραγιών, ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, μείζονος αιμορραγίας καθώς και χαμηλότερη συνολικά θνητότητα⁽³⁶⁾.

Στη μελέτη ROCKET-AF το rivaroxaban σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, φάνηκε να έχει παρόμοια αποτελέσματα στην πρόληψη των εγκεφαλικών και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ παράλληλα παρουσίασε λιγότερα επεισόδια ενδοεγκεφαλικής και θανατηφόρας αιμορραγίας. Επιπλέον, παρόμοια ήταν τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και στις δύο ομάδες, ωστόσο

καταγράφηκε αύξηση στα περιστατικά αιμορραγίας πεπτικού στην ομάδα του rivaroxaban σε σχέση με τη βαρφαρίνη⁽³⁷⁾ .

Τέλος ,στη μελέτη RELY συγκρίθηκε το dabigatran με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και προέκυψε ότι σε δόση 110mg είχε παρόμοια αποτελέσματα στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε σχέση με τη βαρφαρίνη ενώ επιπλέον είχε και λιγότερα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας. Στη δόση των 150mg , υπερείχε στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων έναντι της βαρφαρίνης, παρουσίασε παρόμοια επεισόδια μείζονος αιμορραγίας καθώς και αυξημένα επεισόδια αιμορραγίας πεπτικού⁽²⁹⁾ .

Στην αναδρομική μελέτη παρατήρησης ARISTOPHANES σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή συγκρίθηκαν τα DOACs τόσο μεταξύ τους όσο και με τη βαρφαρίνη, τόσο στην αποτελεσματικότητά τους όσον αφορά την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων όσο και στην ασφάλεια σε σχέση με την εμφάνιση αιμορραγικών επεισοδίων και μείζονος αιμορραγίας. Φάνηκε ότι και τα τρία DOACs υπερείχαν της βαρφαρίνης στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων καθώς είχαν λιγότερα επεισόδια ισχαιμικών εγκεφαλικών και συστηματικών εμβολών, ενώ επιπλέον είχαν και χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγικών εγκεφαλικών αλλά και ενδοκράνιων αιμορραγιών. Μάλιστα το apixaban και το rivaroxaban παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά ισχαιμικών εγκεφαλικών έναντι της βαρφαρίνης. Επιπλέον το apixaban και το dabigatran παρουσίασαν λιγότερα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη, ενώ σχετικά με την αιμορραγία πεπτικού το apixaban επίσης παρουσίασε λιγότερες αιμορραγίες γαστρεντερικού σε σχέση με τη βαρφαρίνη, ενώ το rivaroxaban και το dabigatran συγκρινόμενα με τη βαρφαρίνη παρουσίασαν περισσότερες αιμορραγίες γαστρεντερικού. Επιπλέον, συγκρίνοντας τα τρία DOACs μεταξύ τους φάνηκε ότι στην ομάδα του apixaban καταγράφηκαν λιγότερα επεισόδια ΑΕΕ, λιγότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια και λιγότερες μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με το dabigatran και το rivaroxaban. Τέλος, το dabigatran και το rivaroxaban φάνηκαν να έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα στην πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού και των συστηματικών εμβολών, ωστόσο στην ομάδα του dabigatran καταγράφηκαν λιγότερα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας σε σχέση με το rivaroxaban^(28,30,32) . Προσοχή θα πρέπει να δοθεί βέβαια στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τη σύγκριση των DOACs μεταξύ τους, καθώς αυτά προκύπτουν από

μελέτες παρατήρησης και θα πρέπει να επιβεβαιωθούν στο μέλλον και από τυχαιοποιημένες μελέτες ^(28,29) .

Συνοψίζοντας τα παραπάνω αποτελέσματα σε συνδυασμό και με τα αποτελέσματα συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων φαίνεται ότι όλα τα DOACs όσον αφορά την αποτελεσματικότητα είναι τουλάχιστον ισοδύναμα με τη βαρφαρίνη ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις φαίνεται ακόμη και να υπερτερούν έναντι αυτής στην πρόληψη των εγκεφαλικών και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Σχετικά με την ασφάλεια, όλα τα DOACs υπερτερούν της βαρφαρίνης με λιγότερα ποσοστά ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ενώ επιπλέον φάνηκε ότι το apixaban είχε χαμηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και αιμορραγίας πεπτικού , το dabigatran είχε παρόμοια ή και χαμηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας, αλλά επιπλέον παρόμοια ή και υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας πεπτικού σε σχέση με τη βαρφαρίνη και τέλος το rivaroxaban συγκρινόμενο με τη βαρφαρίνη είχε παρόμοια επεισόδια μείζονος αιμορραγίας καθώς και παρόμοια ή ίσως και υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας γαστρεντερικού ^(28,29,36,37) .

Ασθενείς με VTE ^(7,30)

Σχετικά με την ομάδα των ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή τόσο για τη θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης όσο και για την πρόληψη , φαίνεται πλέον ότι τα DOACs τείνουν να αντικαταστήσουν πλήρως τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K . Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών και τα τρία DOACs φάνηκαν ισάξια με τη βαρφαρίνη στην πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης, με παρόμοιο ή και σε ορισμένες περιπτώσεις χαμηλότερο ποσοστό αιμορραγικών συμβαμάτων και επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας ^(24,38,39) .

Αιμορραγία πεπτικού ^(19,27,28,29,34)

Τόσο από τις μελέτες παρατήρησης όσο και από τις τυχαιοποιημένες μελέτες προέκυψε ότι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και τα τρία DOACs ήταν εξίσου αποτελεσματικά με τη βαρφαρίνη στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ παράλληλα είχαν λιγότερα ποσοστά ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ^(28,29,36,37) . Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι τόσο το dabigatran 150mg όσο και το rivaroxaban είχαν τουλάχιστον παρόμοια ή και σε ορισμένες περιπτώσεις περισσότερα επεισόδια αιμορραγίας πεπτικού σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Το apixaban φάνηκε να υπερέχει έναντι της βαρφαρίνης στην ομάδα αυτή

καθώς είχε λιγότερα συμβάματα αιμορραγίας πεπτικού. Οι αιμορραγικές αυτές επιπλοκές φαίνεται να συμβαίνουν συνήθως σε έδαφος ήδη υπαρχουσών αλλοιώσεων του γαστρεντερικού βλεννογόνου όπως τα έλκη, ενώ σε πολλές περιπτώσεις ανέδειξαν την παρουσία χωροκατακτητικών εξεργασιών σε πρώιμο στάδιο ^(19,27,34) .

Συγκρίνοντας το arixaban τόσο με τη βαρφαρίνη όσο και με τα άλλα δύο DOACs φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας πεπτικού καθώς και μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας. Αντιθέτως το rivaroxaban συγκρινόμενο με τη βαρφαρίνη φαίνεται να αυξάνει τα αιμορραγικά επεισόδια από το γαστρεντερικό. Το dabigatran δεν παρουσίασε ιδιαίτερη διαφορά στις αιμορραγίες πεπτικού από τη βαρφαρίνη, φαίνεται ωστόσο να αύξησε την πιθανότητα μείζονος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό ^(19,27) .

Στο σημείο αυτό αξίζει να σχολιασθεί ότι έχει παρατηρηθεί στις διάφορες μελέτες πως η εστία της αιμορραγίας του γαστρεντερικού φαίνεται να είναι διαφορετική σε κάθε κατηγορία OAC. Φαίνεται ότι τα VKA προκαλούν συνήθως αιμορραγίες στο ανώτερο πεπτικό , αντιθέτως στη μελέτη RELY φάνηκε ότι το dabigatran συσχετιζόταν με περισσότερες αιμορραγίες κατώτερου πεπτικού. Παρομοίως φάνηκε ότι το rivaroxaban σχετιζόταν με περισσότερες αιμορραγίες ανώτερου γαστρεντερικού. Επιπλέον σε αρκετούς ασθενείς με αιμορραγία από το γαστρεντερικό δεν ανευρέθη η εστία της αιμορραγίας ^(19,27,29) .

Τέλος ,παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού σε έδαφος λήψης DOACs είχαν μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, χαμηλότερα ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνητότητας και μικρότερες ανάγκες για μετάγγιση σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν VKA και αντιαιμοπεταλιακά και παρουσίασαν αιμορραγία από το γαστρεντερικό. Επιπλέον, στην ομάδα των DOACs ήταν χαμηλότερο το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν αγωγή με σύμπλεγμα των παραγόντων προθρομβίνης (PCC) στα πλαίσια αντιμετώπισης της αιμορραγίας τους σε σχέση με όσους ελάμβαναν VKA ⁽²¹⁾ .

Ασθενείς >75 ετών

Στις περισσότερες μελέτες ένα σημαντικό κομμάτι του πληθυσμού αποτελούσαν οι ασθενείς με ηλικία >75 έτη σε ποσοστό που κυμαίνονταν από 31% έως 43%. Στους ασθενείς αυτούς φάνηκε ότι υπήρξε όφελος από τη χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε έδαφος

κολπικής μαρμαρυγής. Τόσο τα DOACs όσο και η βαρφαρίνη ήταν ισάξια στην αποτελεσματικότητα όσον αφορά την πρόληψη των εγκεφαλικών και των συστηματικών εμβολών, με τα DOACs να παρουσιάζουν παρόμοιο ή και χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων σε σχέση με τη βαρφαρίνη⁽³⁾. Επιπλέον όλα τα DOACs μείωσαν τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικού εγκεφαλικού σε σχέση με τη βαρφαρίνη, ενώ καταγράφηκαν παρόμοια ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και στις δύο ομάδες ασθενών^(5,15). Μάλιστα φάνηκε ότι το arixaban είχε χαμηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη.

1.4 Αντιμετώπιση αιμορραγικών επιπλοκών από τη λήψη DOACs^(14,16,19,21)

Γενικά, οι περισσότερες αιμορραγικές εκδηλώσεις σε έδαφος λήψης DOACs είναι ελάσσονες και συνήθως για την αντιμετώπισή τους αρκεί απλώς η διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου καθώς και η εφαρμογή υποστηρικτικής αγωγής η οποία περιλαμβάνει την χορήγηση ενδοφλέβιας ενυδάτωσης με σκοπό την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ασθενούς, αλλά και τη μετάγγιση μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών και παραγόντων του αίματος⁽³⁵⁾ (Εικόνα 4)

	Mild	Moderate	Severe/Life Threatening*	
			Dabigatran	FXa Inhibitors
Supportive measures				
Delay or discontinue NOAC	X	X	X	X
Discontinue (or reverse) other antithrombotics	X	X	X	X
Decrease absorption-activated charcoal if last dose 2–4 h		X	X	X
Maintain diuresis/volume support (fluids)		X	X	X
Mechanical compression/intervention to establish hemostasis		X	X	X
Transfusion: PRBCs, FFP (as plasma expander), platelets		X	X	X
Dialysis			X†	
Nonspecific hemostatic agents				
PCC > aPCC > rFVIIa				X†
Specific reversal agents				
Idarucizumab			X	
Andexanet alfa				If approved
Ciraparantag			If approved	If approved

Εικόνα 4. Αντιμετώπιση αιμορραγιών σχετιζόμενων με την λήψη DOACs.⁽³⁵⁾

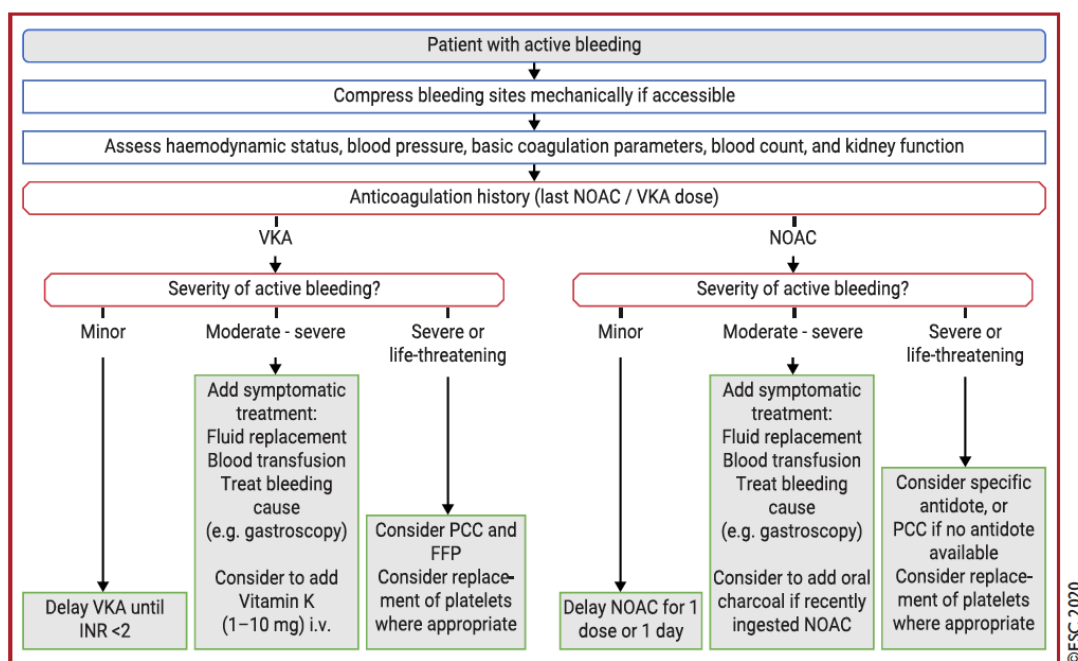
Πλέον στη διαχείριση των ασθενών με αιμορραγικές εκδηλώσεις λόγω λήψης DOACs έχουν προστεθεί και ειδικοί παράγοντες αντιστροφής των συγκεκριμένων φαρμάκων όπως το idarucizumab που αναστρέφει τη δράση του dabigatran και το andexanet alpha

που δρα ως αντίδοτο στο arixaban και το rinaxaban , ενώ πολλά υποσχόμενο είναι και το καθολικό αντίδοτο ciraparantag το οποίο αναμένεται να λάβει έγκριση.

Μείζονος σημασίας είναι η ύπαρξη αλγορίθμων που να ορίζουν σαφώς τον τρόπο αντιμετώπισης των σοβαρών καθώς και των μείζονων αιμορραγιών και επιπλέον να καθορίζουν ποιοι ασθενείς έχουν ένδειξη να λάβουν αγωγή με αντίδοτο.

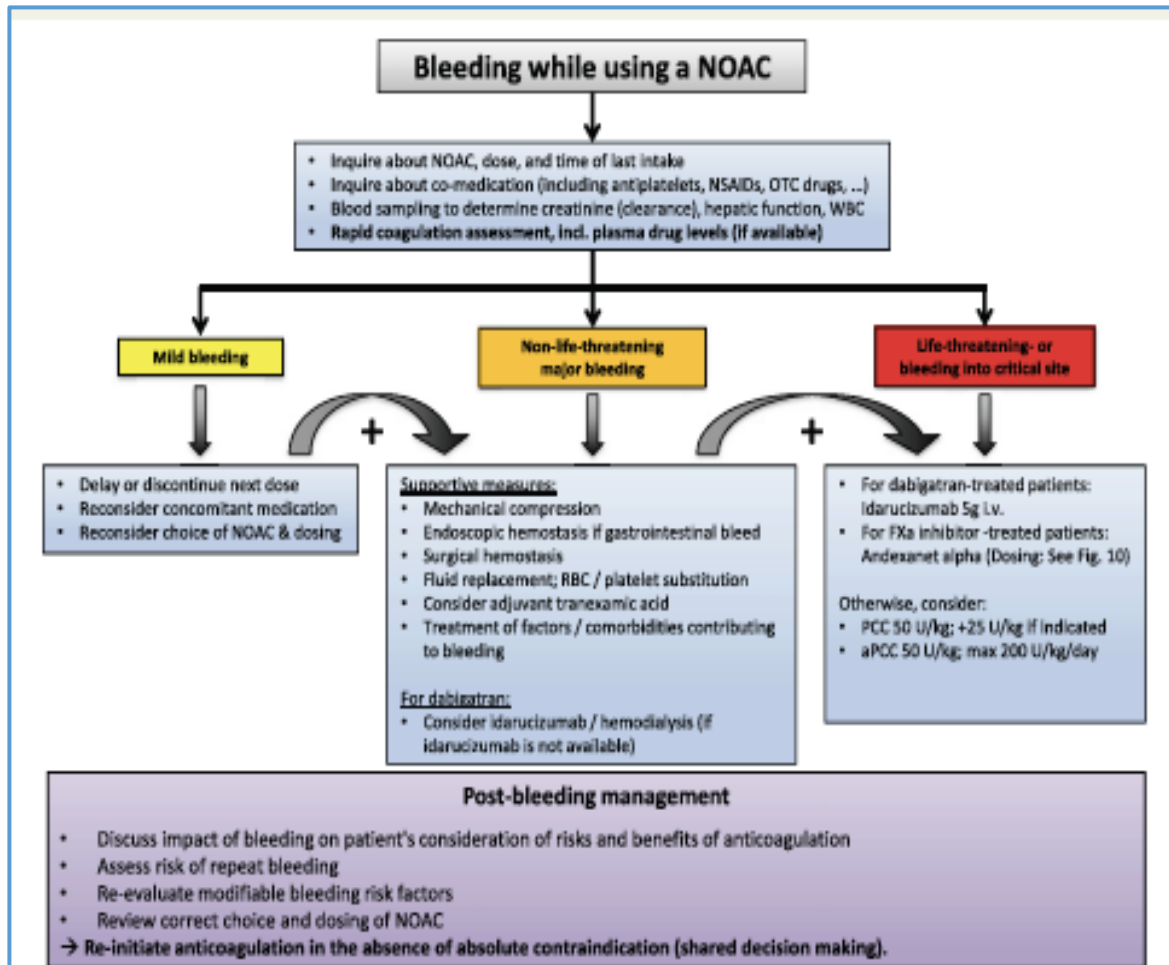
Να σημειωθεί ότι δεν συνιστάται η χρήση πλάσματος (Fresh Frozen Plasma, FFP) στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας από DOACs, καθώς θα απαιτούνταν μεγάλος όγκος πλάσματος προκειμένου να αδρανοποιηθούν η θρομβίνη ή ο παράγοντας Χα.⁽⁶⁾

Στην Εικόνα 5 φαίνεται ο αλγόριθμος της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2020 ⁽¹⁾ σχετικά με την αντιμετώπιση των αιμορραγικών επιπλοκών σε έδαφος λήψης αντιπηκτικής αγωγής (τόσο DOACs όσο και VKA).



Εικόνα 5. Αλγόριθμος διαχείρισης αιμορραγιών σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά.⁽¹⁾

Αντιστοίχως και η Ευρωπαϊκή Ρυθμολογική Εταιρεία στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2021 ⁽⁵⁾ καθόρισε τον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών με αιμορραγία, τόσο ήπια όσο και μείζονα , σε έδαφος λήψης DOACs. (Εικόνα 6)

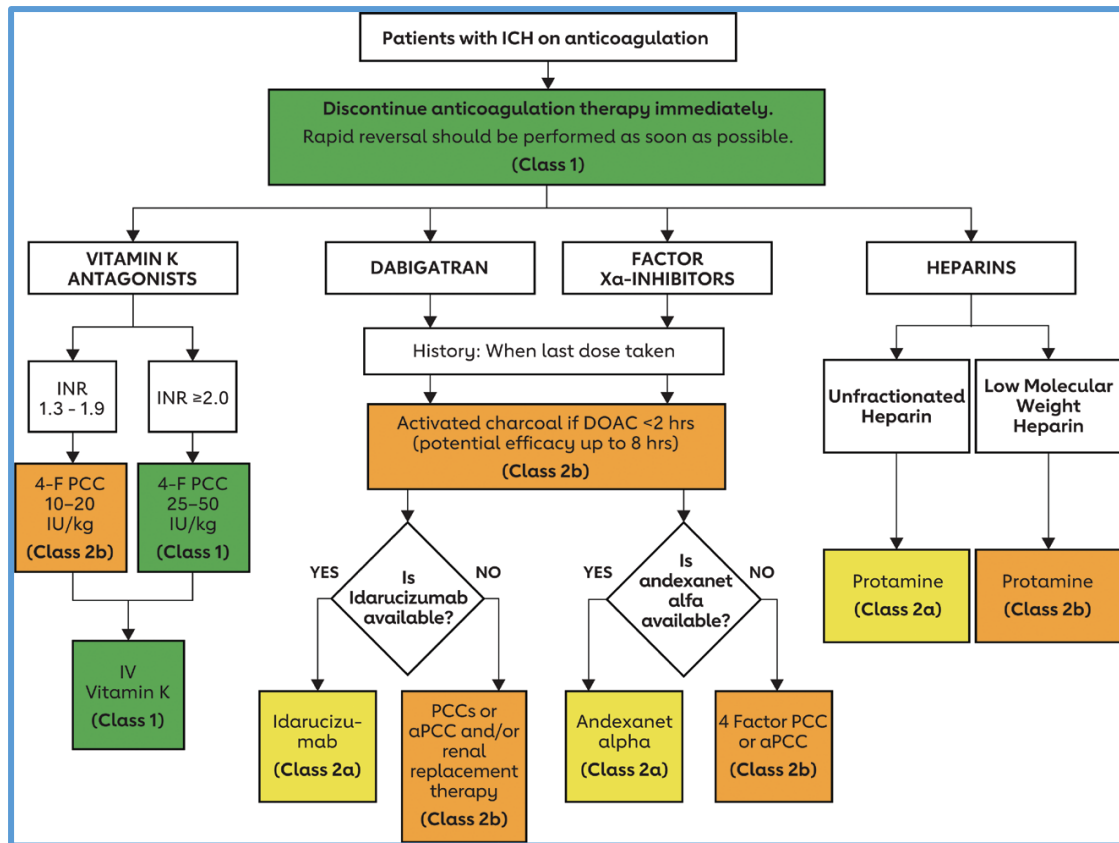


Εικόνα 6. Αλγόριθμος διαχείρισης αιμορραγιών σε ασθενείς που λαμβάνουν DOACs.

(5)

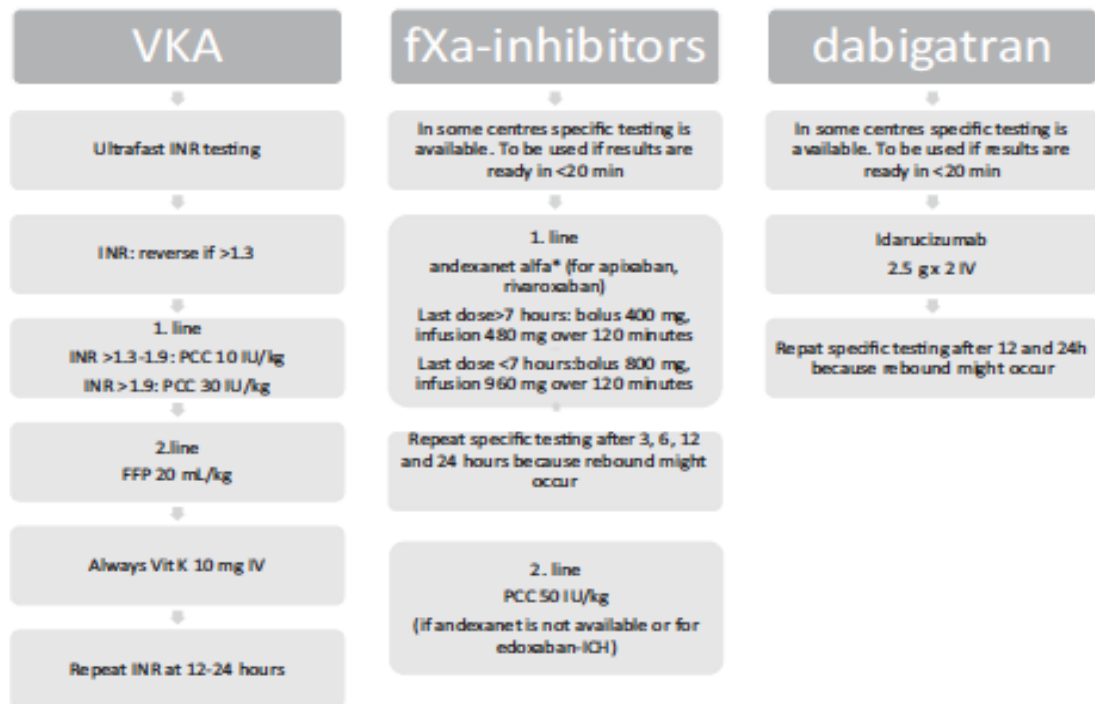
Αντιμετώπιση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας(23)

Σχετικά με την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ακολουθούνται πάντα οι γενικές οδηγίες για την υποστήριξη των ασθενών, όπως η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον στην περίπτωση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε έδαφος λήψης αντιπηκτικής αγωγής ακολουθούνται οι παρακάτω αλγόριθμοι (εικόνα 7 και 8).



Εικόνα 7. Αλγόριθμος διαχείρισης εδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ⁽⁴⁾.

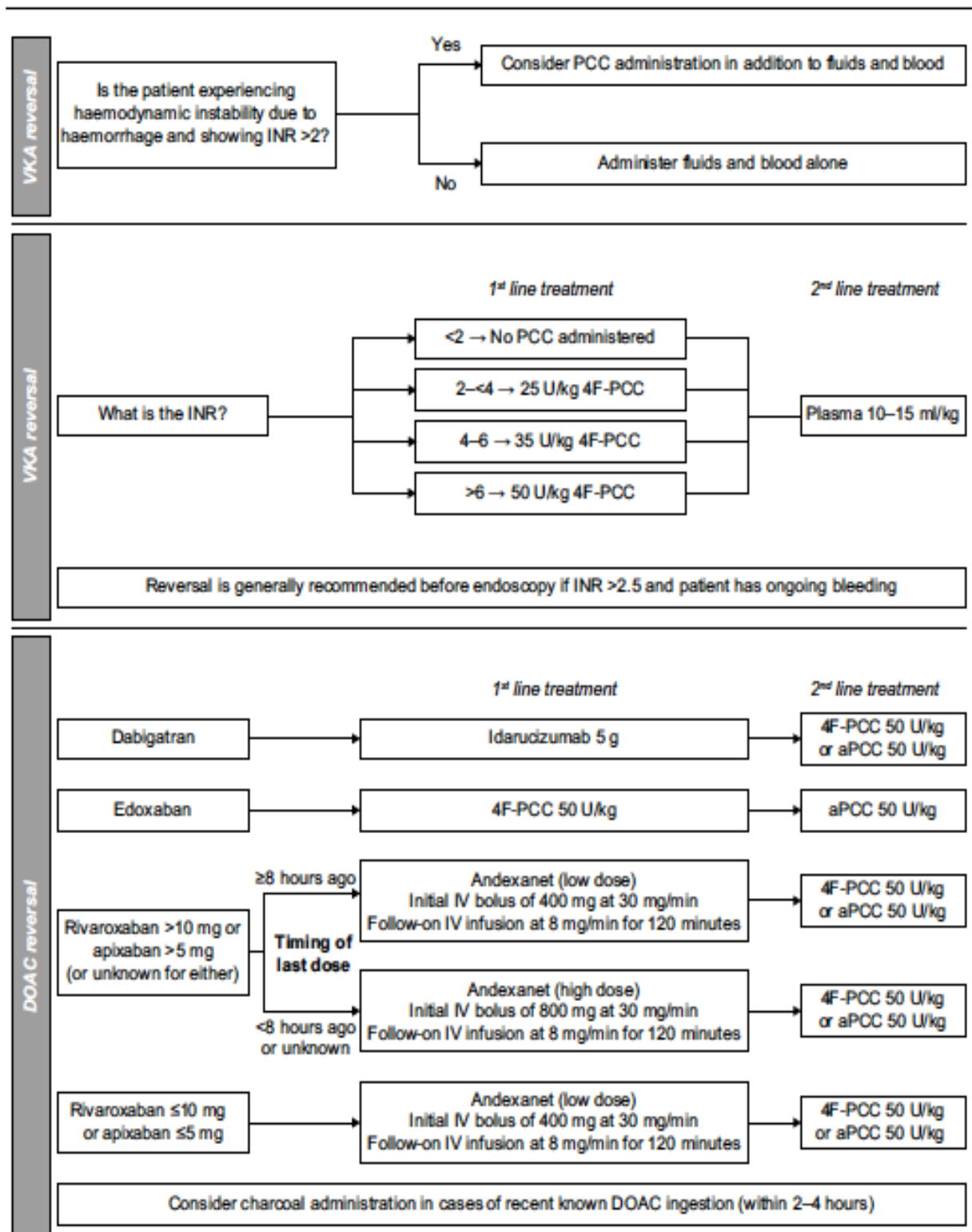
Όπως φαίνεται και στην εικόνα 8 η χορήγηση πλάσματος (FFP) ενδείκνυται μόνο στους ασθενείς που αιμορράγησαν σε έδαφος λήψης VKA.



Εικόνα 8. Αλγόριθμος διαχείρισης εδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά. ⁽¹⁷⁾

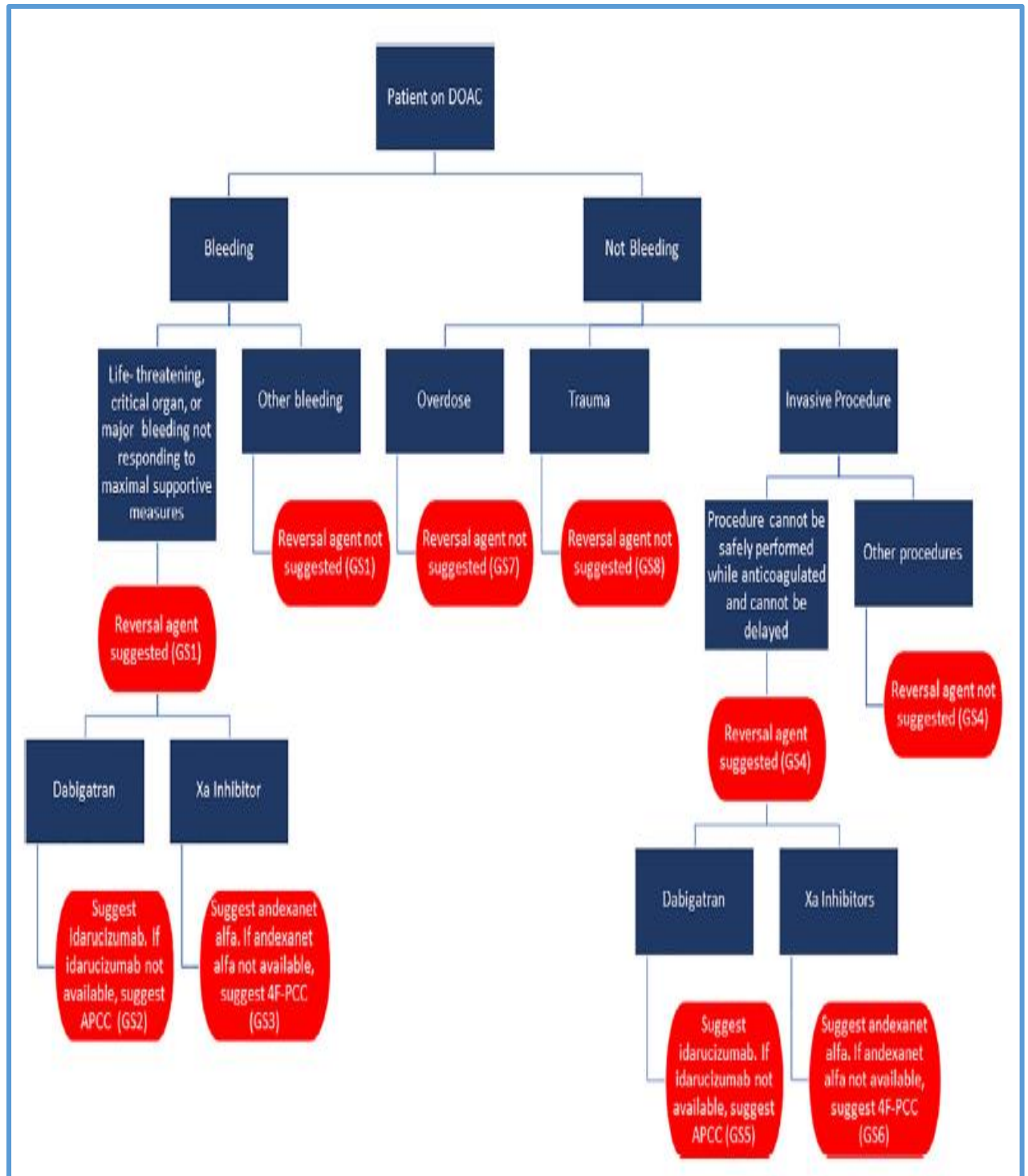
Αντιμετώπιση αιμορραγίας γαστρεντερικού

Στην εικόνα 9 παρουσιάζεται επίσης ο τρόπος αντιμετώπισης της αιμορραγίας πεπτικού σε έδαφος λήψης αντιπηκτικών.



Εικόνα 9. Αλγόριθμος διαχείρισης αιμορραγιών γαστρεντερικού σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά. ⁽⁹⁾

Τέλος στην Εικόνα 10 συνοψίζεται ο τρόπος αντιμετώπισης των ασθενών που αιμορράγησαν σε έδαφος λήψης DOACs ,καθώς και ο τρόπος διαχείρισης των ασθενών που λαμβάνουν DOACs σε περίπτωση τραύματος ή προεγχειρητικά, ενώ φαίνεται και ποιοι ασθενείς έχουν ένδειξη χορήγησης αντιδότη.



Εικόνα 10. Αλγόριθμος διαχείρισης αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν DOACs . ⁽²⁵⁾

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Σκοπός

Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή επειγουσών εισαγωγών σε Τριτοβάθμιο Ελληνικό Νοσοκομείο λόγω αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς που ελάμβαναν DOACs (direct oral anticoagulants).

2.2 Μεθοδολογία

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρατήρησης η οποία πραγματοποιήθηκε στο ΓΝΑ « Ο Ευαγγελισμός ».

Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

Στην μελέτη εντάχθηκαν αρχικά 724 ασθενείς που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών εκδηλώσεων , ενώ στη συνέχεια από το δείγμα αυτό επιλέχθηκαν και μελετήθηκαν ξεχωριστά τα χαρακτηριστικά των 100 ασθενών που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών επεισοδίων σε έδαφος λήψης νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs). Αρχικά συλλέχθηκαν δεδομένα από την στατιστική υπηρεσία του νοσοκομείου σε σχέση με το σύνολο των ασθενών που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών εκδηλώσεων για την περίοδο Ιανουάριος 2021 έως και Ιούνιος 2022. Συμπεριλήφθησαν 724 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύθηκαν στο σύνολο των κλινικών του νοσοκομείου (Παθολογική:Α',Γ',Δ',Ε',Χειρουργική:Α',Β',Γ',Δ',Γαστρεντερολογική, Πνευμονολογική , ΚΕΘ-Πνευμονολογική , ΩΡΛ , Νευρολογική , Νευροχειρουργική , Ουρολογική) και οι οποίοι εισήχθησαν με μια από τις παρακάτω διαγνώσεις εισόδου : αιμόπτυση , επίσταξη , αιματουρία , αιματέμεση , μέλαινα κένωση, αιματοχεσία, αιμορραγία πεπτικού. Στη συνέχεια μελετήθηκε ποιοι από τους ασθενείς αυτούς ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή καθώς και το είδος της αγωγής που ελάμβαναν (DOACs , ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ-ασενοκουμαρόλη , αντιαιμοπεταλιακά , ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και fondaparinux). Τέλος, επιλέχθηκαν και μελετήθηκαν ξεχωριστά οι ασθενείς που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών επεισοδίων σε έδαφος λήψης DOACs. Η παρούσα μελέτη έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό

συμβούλιο και την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου με αριθμό πρωτοκόλλου 323/5-10-2022.

Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης από 17 έτη και οι οποίοι εισήχθησαν σε επείγουσα βάση λόγω αιμορραγικών εκδηλώσεων. Δεν συμπεριλήφθησαν ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν προγραμματισμένα στο νοσοκομείο, καθώς και εκείνοι με ελλιπή κλινικοεργαστηριακά και δημογραφικά χαρακτηριστικά.

2.3 Ορισμός

Ως ασθενείς με μείζονα αιμορραγία (major bleeding) χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς με τα εξής κριτήρια :

- 1) Θανατηφόρα αιμορραγία , ή/και
- 2) Συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο, όπως ενδοκράνια, ενδομυελική, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή, ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος , ή/και
- 3) Αιμορραγία που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης κατά 20 g/L ή περισσότερο , ή οδηγεί στη μετάγγιση δύο ή και περισσότερων μονάδων ολικού αίματος ή συμπτωκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Τα κριτήρια αυτά είναι σύμφωνα με τον ορισμό της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης για τη μείζονα αιμορραγία ⁽¹⁰⁾ .

2.4 Στατιστική Ανάλυση

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm τυπική απόκλιση και ως διάμεσοι με ενδοτεταρτημοριακό εύρος για τις μη κανονικά κατανομημένες μεταβλητές. Για την σύγκριση μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος t-test ή η μη παραμετρική μέθοδος Mann Whitney όπου απαραίτητο. Οι στατιστικές αναλύσεις ελέγχθηκαν στο 5% επίπεδο σημαντικότητας (p-value <0.05). Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS version 28.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Εισαγωγή

Ο αρχικός πληθυσμός της μελέτης ήταν 724 ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών εκδηλώσεων. Η μέση ηλικία του δείγματος αυτού ήταν τα $70 \pm 14,87$ έτη με εύρος ηλικιών 17-104 έτη ,ενώ ένα σημαντικό κομμάτι του πληθυσμού σε ποσοστό 41,3% (n=299) αποτελούσαν οι ασθενείς με ηλικία >75 ετών (εύρος ηλικιών 76-104 έτη).Την πλειοψηφία του δείγματος αυτού αποτελούσαν οι άνδρες με ποσοστό 62,3% (n=453), η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν $6,5 \pm 0,29$ ημέρες ενώ κατέληξε το 7% (n=51) του συνολικού πληθυσμού. Το 1/3 περίπου των ασθενών (n=269 ασθενείς) εισήχθησαν με μείζονα αιμορραγία σε ποσοστό 37% και από αυτούς σε ένα ποσοστό 16,9% (n=46) η τελική έκβαση ήταν ο θάνατος. Να σημειωθεί εδώ ότι από τους ασθενείς που εισήχθησαν με μείζονα αιμορραγία το 57,7% (n=157) δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική αγωγή , το 19,9% (n=54) ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακά , το 16,5% (n=45) DOACs και το 5,1% (n=14) ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA).

Σχετικά με τη διάγνωση εισόδου, από τους 724 ασθενείς που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών επεισοδίων , η πλειοψηφία των ασθενών σε ποσοστό 32,2% (n=234) εισήχθη λόγω αιμορραγίας πεπτικού και συγκεκριμένα 19,4%(n=141) λόγω αιμορραγίας ανώτερου πεπτικού και 12,8% (n=93) λόγω αιμορραγίας από το κατώτερο γαστρεντερικό. Το 30,4% (n=221) παρουσίασε αιματουρία , το 27% (n=196) ενδοεγκεφαλική αιμορραγία , 7,6% (n=55) εμφάνισε αιμόπτυση και μόνο το 2,5% (n=18) επίσταξη.

Όσον αφορά τη λαμβανόμενη αντιθρομβωτική αγωγή , το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού σε ποσοστό 59,8% (n=432) δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική αγωγή , το 21% (n=150) λάμβανε αγωγή με αντιαιμοπεταλιακά , 13,4% (n=100) λάμβανε DOACs , 3,7% (n=27) ανταγωνιστές της βιταμίνης K και συγκεκριμένα ασενοκουμαρόλη και τέλος μόνο το 2,1% (n=15) λάμβανε ενέσιμη αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB) ή fondaparinux. Επιπλέον, παρατηρήσαμε ότι από τους ασθενείς που εισήχθησαν με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία οι περισσότεροι δεν ελάμβαναν καμία αγωγή (67,9% ,n=135) , το 15,3% (n=30) ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακά , 13,8% (n=27) ελάμβανε DOACs , 3,1% (n=6) ελάμβανε

VKA και το 1,5% (n=3) ΗΧΜΒ. Αντιστοίχως ,στην ομάδα των ασθενών με αιμορραγία ανώτερου πεπτικού οι περισσότεροι επίσης δεν ελάμβαναν καμία αντιθρομβωτική αγωγή (46,5%,n=67) , το 27,1% (n=39) λάμβανε αντιαιμοπεταλιακά , 16,7% (n=24) DOACs , το 7,6% (n=11) λάμβανε VKA και το 3,5% (n=5) ΗΧΜΒ. Στους ασθενείς με αιμορραγία κατώτερου πεπτικού τα αντίστοιχα ποσοστά είχαν ως εξής : το 40,6% (n=39) δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική αγωγή , το 33,3% (n=32) λάμβανε αντιαιμοπεταλιακά , 15,6% (n=15) λάμβαναν DOACs , 6,3% (n=6) VKA και το 2,2% (n=2) ΗΧΜΒ. Στην ομάδα των ασθενών με αιματοουρία η πλειοψηφία δεν ελάμβανε κάποια αντιθρομβωτική αγωγή (69,7% , n=154) , το 17,6% (n=39) λάμβανε αντιαιμοπεταλιακά , 10% (n=22) λάμβαναν DOACs ,το 1,4% (n=3) VKA και το 1,4% (n=3) ΗΧΜΒ. Στους ασθενείς με αιμόπτυση τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν : 56,4% (n=31) καμία αντιθρομβωτική αγωγή , 32,7% (n=18) αντιαιμοπεταλιακά , 9,1% (n=5) DOACs , 1,8% (n=1) ΗΧΜΒ ενώ κανένας ασθενής δεν ελάμβανε VKA. Στην ομάδα των ασθενών με επίσταξη τα ποσοστά ήταν : 55,6% (n=10) καμία αντιθρομβωτική αγωγή , 22,2% (n=4) DOACs , 11,1% (n=2) αντιαιμοπεταλιακά , 5,6% (n=1) VKA και 5,6% (n=1) ΗΧΜΒ.

Τέλος , σχετικά με την ένδειξη χορήγησης της αντιθρομβωτικής αγωγής , όσον αφορά τους ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτικά η πλειοψηφία σε ποσοστό 15,1% (n=110) ελάμβαναν λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής , ενώ μόλις το 0,6% (n=4) λάμβαναν αντιπηκτικά λόγω πνευμονικής εμβολής , 0,3% (n=2) λόγω μεταλλικής βαλβίδας και 0,3% (n=3) λόγω εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Όσον αφορά τους ασθενείς που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά η πλειοψηφία είχε ως ένδειξη τη στεφανιαία νόσο σε ποσοστό 8,1% (n=59) , 2,9% (n= 21) λάμβανε αντιαιμοπεταλιακό λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου , 1,7% (n=12) λόγω περιφερικής αρτηριακής νόσου (PAD) και 1,2 % (n=9) λόγω ανευρύσματος κοιλιακής αορτής ,ενώ να σημειωθεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό 7,6% (n=55) ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για άγνωστο λόγο (χωρίς δηλαδή να προκύπτει προφανής ένδειξη χορήγησης από το ατομικό ιστορικό).

Πίνακας 1. Κλινικοεραστηριακά χαρακτηριστικά των 724 ασθενών που εισήχθησαν με αιμορραγικά επεισόδια

Παράμετροι	724 ασθενών N
Ηλικία (\pm T.A)	70 \pm 14,87
Φύλο (%)	
Άρρεν	62,3
Θήλυ	37,7
Διάρκεια Νοσηλείας (μέρες)	6.5 \pm 0.2
Διάγνωση Εισόδου (%)	
Αιμορραγία πεπτικού	234 (32,2)
Αιματοουρία	221 (30,4)
Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	196(27)
Αιμόπτυση	55(7,6)
Επίσταξη	18(2,5)
Αντιθρομβωτική αγωγή (%)	
Ναι	292(40,2)
Όχι	432(59,8)
Αντιαιμοπεταλιακά (%)	150 (21)
HXMB ή Fontaparinux	15 (2,1)
VKA	27(3,7)
DOACs	100(13,4)

3.2 Πληθυσμός DOACs

Από τον αρχικό πληθυσμό των ασθενών που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών συμβαμάτων επιλέχθηκαν και μελετήθηκαν ξεχωριστά οι ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και οι οποίοι ήταν συνολικά 100 άτομα και αποτελούσαν το 13,4% του αρχικού πληθυσμού. Στην πλειοψηφία τους ήταν άνδρες με ποσοστό 60% (n=60) και μέση ηλικία τα 79,2 \pm 9,47 έτη. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 6,86 \pm 0.32 ημέρες , ενώ το 8% (n=8) των ασθενών είχαν σαν τελική έκβαση τον θάνατο. Επιπλέον , σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς αυτούς σε ποσοστό 45% (n=45) εισήχθησαν με μαζική αιμορραγία και από αυτούς το 15,5% (n=7) είχε σαν τελική έκβαση το θάνατο.

Μελετώντας την εστία της αιμορραγίας στους ασθενείς που ελάμβαναν DOACs παρατηρήσαμε ότι το 39% (n=39) των ασθενών εισήχθησαν λόγω αιμορραγίας πεπτικού και πιο συγκεκριμένα το 24% (n=24) με εστία το ανώτερο πεπτικό και το 15% (n=15) με εστία το κατώτερο. Αξίζει να τονισθεί ότι στους ασθενείς που εισήχθησαν με αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σε ένα ποσοστό 41% δεν

ανευρέθη η εστία της αιμορραγίας, στο 33% οφειλόταν σε γαστρικό έλκος και σε έναν μόνο ασθενή ανευρέθη χωροκατακτητική εξεργασία, ενώ στους ασθενείς που εισήχθησαν με αιμορραγία κατώτερου πεπτικού στο 53% (n=8) ήταν λόγω εκκολπωμάτωσης, στο 26,6% (n=4) εντοπίστηκαν πολύποδες και μόνο σε έναν ασθενή οφειλόταν σε αγγειοδυσπλασίες. Από τον υπόλοιπο πληθυσμό του δείγματος το 27% (n=27) προσήλθε λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, το 22% (n=22) λόγω αιματουρίας και μάλιστα στο 59% (n=13) αυτών, η αιματουρία ήταν σε έδαφος γνωστής κακοήθειας ουροποιητικού και τέλος το 7% (n=7) προσήλθε λόγω επίσταξης και το 5% (n=5) λόγω αιμόπτυσης. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς που ελάμβαναν DOACs και εισήχθησαν λόγω αιμορραγίας πεπτικού είχαν μέση διάρκεια νοσηλείας $7.59 \pm 0,88$ μέρες ενώ αυτοί που εισήχθησαν λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε έδαφος λήψης DOACs είχαν μέση διάρκεια νοσηλείας $9,63 \pm 1,88$ μέρες.

Σχετικά με την κατηγορία του DOAC που ελάμβαναν, το ήμισυ των ασθενών σε ποσοστό 51% (n=51) ελάμβανε apixaban, το 37% (n=37) ελάμβανε rivaroxaban και το 12% (n=12) ελάμβανε dabigatran και πιο συγκεκριμένα 9% (n=9) dabigatran των 110 mg και 3% (n=3) dabigatran των 150 mg. Σημαντικό να αναφερθεί ότι κανένας από τους ασθενείς που ελάμβανε αγωγή με DOACs δεν ελάμβανε ταυτόχρονα αγωγή και με αντιαιμοπεταλιακά. Επιπλέον, στη συντριπτική πλειοψηφία τους με ποσοστό 93% (n=93) ελάμβαναν DOACs λόγω κολπικής μαρμαρυγής και μάλιστα η πλειοψηφία των ασθενών που ελάμβανε DOAC με την ένδειξη αυτή, παρατηρήθηκε ότι ελάμβανε apixaban. Το 5% (n=5) των ασθενών είχε ως ένδειξη την πνευμονική εμβολή (3 ασθενείς dabigatran, 2 ασθενείς apixaban) και μόλις 2% (n=2) των ασθενών ελάμβανε DOACs λόγω εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (1 ασθενής apixaban, 1 ασθενής dabigatran).

Πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάλυση στα χαρακτηριστικά των ασθενών που ελάμβαναν την κάθε κατηγορία DOAC και ακολούθως σχολιάζονται τα αποτελέσματα σε κάθε κατηγορία ξεχωριστά.

Apixaban

Από το σύνολο των 100 ασθενών που ελάμβαναν DOACS, το 51% (n=51) ελάμβανε apixaban με βασική ένδειξη την κολπική μαρμαρυγή (2 μόνο ασθενείς ελάμβαναν για πνευμονική εμβολή και ένας ασθενής για DVT). Η μέση ηλικία του δείγματος αυτού ήταν τα $80,8 \pm 9,7$ έτη και η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν $6,67 \pm 1,2$ ημέρες, με τελική

έκβαση τον θάνατο στο 7,4% (n=4). Με μαζική αιμορραγία σε έδαφος λήψης arixaban εισήχθη το 35,2% (n=19) και από αυτούς το 7,4% (n=4) κατέληξε, ποσοστό που αποτελεί και το σύνολο των θανάτων σε αυτή την κατηγορία.

Σχετικά με την εστία της αιμορραγίας το 33,4% (n=18) εισήχθη λόγω αιμορραγίας πεπτικού και πιο συγκεκριμένα 20,4% (n=11) είχαν εστία στο ανώτερο πεπτικό και 13% (n=7) στο κατώτερο πεπτικό. Το 27,8% (n=15) των ασθενών εισήχθη λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, 25,9% (n=14) λόγω αιματοουρίας και μάλιστα στο 57% (n=8) σε έδαφος γνωστής κακοήθειας του ουροποιητικού, 7,4% (n=4) εισήχθη λόγω αιμόπτυσης και 5,6% (n=3) λόγω επίσταξης.

Τέλος, όσον αφορά την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών ένα ποσοστό 25,9% (n=14) χρειάστηκε να υποστηριχθεί με μετάγγιση μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών και 1,9% (1 ασθενής) με χορήγηση πλάσματος (FFP). Στο 5,6% (n=3) χορηγήθηκε σύμπλεγμα των παραγόντων προθρομβίνης (Beriplex) και αφορούσε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ενώ στο 5,6% (n=3) χορηγήθηκε τρανεξαμικό οξύ και αφορά αποκλειστικά ασθενείς με αιμόπτυση. Στους υπόλοιπους δεν χορηγήθηκε κάποια ιδιαίτερη θεραπεία για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας πέρα από τη διακοπή του φαρμάκου και τη λοιπή υποστηρικτική αγωγή.

Rivaroxaban

Οι ασθενείς που ελάμβαναν rivaroxaban ήταν συνολικά 37% (n=37) με αποκλειστική ένδειξη την κολπική μαρμαρυγή. Η μέση ηλικία τους ήταν τα 76,44±8,94 έτη και η μέση διάρκεια νοσηλείας τους 7,11±6,8 ημέρες με τελική έκβαση το θάνατο στο 8,1% (n=3). Με μείζονα αιμορραγία εισήχθη το 56,8% (n=21) και από αυτούς κατέληξε το 5,4% (n=2).

Η πλειοψηφία των ασθενών εισήχθη λόγω αιμορραγίας πεπτικού με ποσοστό 43,2% (n=16) και πιο συγκεκριμένα 27% (n=10) με εστία το ανώτερο και 16,2% (n=6) με εστία το κατώτερο. Ακολουθεί το 37,8% (n=14) που εισήχθη με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, 16,2% (n=6) λόγω αιματοουρίας και από αυτούς η πλειοψηφία σε έδαφος γνωστής κακοήθειας ουροποιητικού και τέλος 2,7% (1 ασθενής) εισήχθη λόγω επίσταξης. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν μόνο υποστηρικτική αγωγή, 27% (n=10) μεταγγίσθηκαν με μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών, 5,4% (n=2) έλαβαν πλάσμα και στο 5,4% (n=2) χορηγήθηκε σύμπλεγμα παραγόντων προθρομβίνης (Beriplex) στα πλαίσια ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.

Dabigatran

Μόνο το 12% (n=12) των ασθενών ελάμβανε dabigatran και συγκεκριμένα η πλειοψηφία λάμβανε αγωγή με τη μειωμένη δόση (9% dabigatran 110 mg , 3% dabigatran 150mg). Μόνο 3 ήταν οι ασθενείς που το ελάμβαναν λόγω πνευμονικής εμβολής και ένας λόγω εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ενώ οι υπόλοιποι είχαν σαν ένδειξη την κολπική μαρμαρυγή. Η μέση ηλικία του πληθυσμού ήταν τα $81,78 \pm 8,36$ έτη και η μέση διάρκεια νοσηλείας $6,89 \pm 4,83$ ημέρες. Καταγράφηκε ένας μόνο θάνατος σε ασθενή που εισήχθη με μείζονα αιμορραγία , ενώ το ποσοστό των ασθενών που εισήχθησαν με μείζονα αιμορραγία ήταν 33,3% (n=4).

Το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού σε ποσοστό 66,7% (n=8) προσήλθε λόγω αιμορραγίας πεπτικού και συγκεκριμένα 41,7% (n=5) με εστία το κατώτερο και 25% (n=3) με εστία το ανώτερο. Ακολουθεί το 16,7% (n=2) με αιματοουρία, ενώ σε αυτή την ομάδα ένας μόνο ασθενής προσήλθε με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (8,3%) και ένας με αιμόπτυση (8,3%)

Σχετικά με την αντιμετώπιση το 33,3% (n=4) μεταγγίσθηκε με μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών, ένας ασθενής έλαβε πλάσμα FFP (8,3%) , ενώ σε 2 ασθενείς (ποσοστό 16,7%) χορηγήθηκε αντίδοτο indarucizumab (Praxbind). Από αυτούς ο ένας προσήλθε λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και ο δεύτερος λόγω μείζονος αιμορραγίας πεπτικού. Ο ασθενής που εισήχθη λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και στον οποίο χορηγήθηκε indarucizumab τελικά κατέληξε.

3.3 Πληθυσμός VKA

Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των μελετών στη βιβλιογραφία συνέκρινε τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ασφάλεια των DOACS με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K και συγκεκριμένα τη βαρφαρίνη , κρίθηκε σκόπιμο να γίνει συνοπτική ανάλυση των χαρακτηριστικών του πληθυσμού που ελάμβανε αντιπηκτική αγωγή με VKA και συγκεκριμένα ασενοκουμαρόλη.

Από το σύνολο του αρχικού πληθυσμού των ασθενών που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών επιπλοκών, μόλις το 3,7% (n=27) ελάμβανε αντιπηκτική αγωγή με VKA με βασική ένδειξη την κολπική μαρμαρυγή και τη μεταλλική βαλβίδα (2 ασθενείς με ποσοστό 0,3%). Η μέση ηλικία τους ήταν τα $78 \pm 7,83$ έτη , η μέση διάρκεια νοσηλείας

τους ήταν $8,93 \pm 5,8$ ημέρες και σημειώθηκαν 3 θάνατοι (11%) οι οποίοι και ήταν σε ασθενείς που εισήχθησαν λόγω μείζονος αιμορραγίας. Συνολικά το 46,7% (n=14) εισήχθη με μείζονα αιμορραγία.

Το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών με VKA προσήλθε λόγω αιμορραγίας πεπτικού με ποσοστό 66,7% (n=20) , στο 46,7% (n=14) η εστία βρισκόταν στο ανώτερο πεπτικό και στο 20% (n=6) στο κατώτερο. Το 20% (n=6) των ασθενών εισήχθη λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, 10% (n=3) λόγω αιματοουρίας και μάλιστα η πλειοψηφία σε έδαφος κακοήθειας ουροποιητικού και τέλος 3,3% (1 ασθενής) λόγω επίσταξης.

Ένα μεγάλο μέρος των ασθενών σε ποσοστό μάλιστα 46,7% (n=14) χρειάστηκε να υποστηριχθεί με μετάγγιση μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών, στο 26,7% (n=8) χορηγήθηκε κονάκιο , 16,7% (n=5) έλαβαν πλάσμα (FFP) και μόνο 2 ασθενείς (6,7%) υποστηρίχθηκαν περαιτέρω με σύμπλεγμα παραγόντων προθρομβίνης (Beriplex).

Τέλος, να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν VKA και εισήχθησαν λόγω αιμορραγίας γαστρεντερικού είχαν μέση διάρκεια νοσηλείας $9,94 \pm 1,22$ ημέρες ενώ αυτοί με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία είχαν μέση διάρκεια νοσηλείας $9,83 \pm 3,2$ ημέρες.

3.4 Πληθυσμός Αντιαιμοπεταλιακών

Από τον αρχικό πληθυσμό των ασθενών που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών εκδηλώσεων παρατηρήσαμε ότι η πλειοψηφία των ασθενών σε ποσοστό 59,8% (n=432) δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική αγωγή , ενώ ακολουθεί το 21% (n=150) των ασθενών που ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακά με βασική ένδειξη τη στεφανιαία νόσο. Η μέση ηλικία του πληθυσμού αυτού ήταν τα $76,03 \pm 10,11$ έτη , η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν $6,58 \pm 1,45$ ημέρες, καταγράφηκαν 8 θάνατοι (4,9%), ενώ με μείζονα αιμορραγία εισήχθη το 33,1% (n=54). Η πλειοψηφία προσήλθε λόγω αιμορραγίας πεπτικού με ποσοστό 43,5% (n=71) , 23,9% (n=39) με εστία το ανώτερο και 19,6% με εστία το κατώτερο , το 23,9% (n=39) παρουσίασε αιματοουρία με την πλειοψηφία να έχει υπόβαθρο κακοήθειας ουροποιητικού , ένα ποσοστό 18,4% (n=30) παρουσίασε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία , το 11% (n=18) είχε αιμόπτυση και το 3% (n=2) επίσταξη. Από τους ασθενείς αυτούς το 23,3% (n=38) μεταγγίστηκε με μονάδες συμπυκνωμένων

ερυθρών , 6,1% (n=10) έλαβε πλάσμα (FFP) , 7,4% (n=12) έλαβαν τρανεξαμικό οξύ, 1,8% (n=3) κονάκιο, 0,6% Beriplex και ένας ασθενής έλαβε και αιμοπετάλια.

3.5 Πληθυσμός >75 έτη

Ξεχωριστά αναλύθηκε και ο πληθυσμός των ασθενών με ηλικία >75 έτη και εύρος 76-104 , καθώς αποτελούσε ένα σημαντικό κομμάτι του αρχικού πληθυσμού με ποσοστό 41,3% (n=299). Στην ομάδα αυτή των ασθενών το 39,4% (n=119) δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική αγωγή , το 30,1% (n=91) ελάμβανε αντιαιμοπεταλιακά , 22,5% (n=68) ελάμβανε DOACs και από αυτούς η πλειοψηφία 13,2% (n=40) apixaban, 7% (21) rivanoxaban και 2,3% (n=7) dabigatran ,ενώ μόνο το 5,6% (n=17) ελάμβανε VKA. Το 9,3% (n=28) του πληθυσμού απεβίωσε.

Το ποσοστό των ασθενών με ηλικία >75 έτη που εισήχθη λόγω μείζονος αιμορραγίας ήταν 39,4% (n=119) και από αυτούς το 50% (n=34) ελάμβανε DOACs. Από τους ασθενείς που εισήχθησαν με μείζονα αιμορραγία κατέληξε το 17,6% (n=21) και από αυτούς το 8,82% (n=3) ελάμβανε DOACs. Τέλος , οι περισσότεροι ασθενείς με ηλικία >75 έτη που ελάμβαναν DOACs είχαν εστία της αιμορραγίας το γαστρεντερικό σε ποσοστό 41% (n=28) ενώ το 30,1% (n=21) παρουσίασε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Μελετώντας αρχικά τα δεδομένα που προέκυψαν από την ανάλυση των χαρακτηριστικών του συνολικού πληθυσμού των 724 ασθενών, παρατηρήσαμε ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών που εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών επεισοδίων δεν ελάμβανε καμία αντιθρομβωτική αγωγή, ακολουθούσαν οι ασθενείς με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ενώ οι ασθενείς που αιμορράγησαν σε έδαφος λήψης DOACs (13,4%) ήταν περισσότεροι από αυτούς που ελάμβαναν VKA (3,7%). Σχετικά με τους ασθενείς που εισήχθησαν με μείζονα αιμορραγία επίσης η πλειοψηφία (57,7%) δεν ελάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή ενώ ακολουθούσαν οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά. Συγκρίνοντας ωστόσο μεταξύ τους την ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν DOACs με αυτή των VKA παρατηρήσαμε ότι και στις δύο ομάδες τα

ποσοστά των ασθενών που εισήχθησαν με μείζονα αιμορραγία ήταν παρόμοια (45% στην ομάδα των DOACs και 46,7% στην ομάδα των VKA). Τα αποτελέσματά μας, φαίνεται να συμφωνούν με την πλειοψηφία των μελετών (τυχαιοποιημένων και παρατήρησης) στις οποίες έχει παρατηρηθεί ότι και οι τρεις κατηγορίες DOACs είχαν παρόμοια ή και χαμηλότερα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών σε σχέση με τη βαρφαρίνη ^(28,29,36,37). Όσον αφορά την τελική έκβαση, στην ομάδα των DOACs είχαμε λιγότερους θανάτους (8%) σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν VKA (11%) χωρίς ωστόσο να έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά. Το αποτέλεσμα αυτό επίσης συμφωνεί με την πλειοψηφία των μελετών στις οποίες φαίνεται ότι τα ποσοστά της θνητότητας από αιμορραγικές επιπλοκές σε ασθενείς που λαμβάνουν DOACs είναι παρόμοια ή και χαμηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ^(29,36,37). Τέλος παρατηρήσαμε ότι η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν μικρότερη στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν DOACs σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν VKA, χωρίς όμως και εδώ να είναι σημαντική η απόκλιση. Επίσης, στη δική μας μελέτη φάνηκε ότι σχεδόν οι μισοί ασθενείς (46,7%) που αιμορράγησαν σε έδαφος λήψης VKA χρειάστηκε να μεταγγιστούν ενώ ένα ποσοστό 6,7% έλαβε και σύμπλεγμα παραγόντων προθρομβίνης. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην ομάδα των DOACs ήταν σημαντικά χαμηλότερα καθώς μόνο το 28% των ασθενών μεταγγίστηκε και το 5% έλαβαν PCC. Τα αποτελέσματα αυτά επίσης συμφωνούν με τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών όπου παρατηρείται ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν DOACs και παρουσιάζουν αιμορραγικές επιπλοκές έχουν συντομότερες νοσηλείες και μικρότερες ανάγκες σε μετάγγιση ^(17,19,21).

Όσον αφορά την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στην παρούσα μελέτη η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών (67,9%) δεν ελάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή, ακολουθούν οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά (15,3%), ενώ οι ασθενείς που αιμορράγησαν σε έδαφος λήψης DOACs ήταν περισσότεροι (13,8%) από τους ασθενείς που λάμβαναν VKA (3,1%). Τα αποτελέσματα αυτά δεν έρχονται σε συμφωνία με τις υπόλοιπες μελέτες στις οποίες περιγράφεται ότι τα DOACs μείωσαν σημαντικά τις ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες σε σχέση με τη βαρφαρίνη ^(29,36,37).

Στους ασθενείς που εισήχθησαν με αιμορραγία πεπτικού στην παρούσα μελέτη, επίσης η πλειοψηφία δεν ελάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή, ακολουθούσαν οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά ενώ οι ασθενείς που ελάμβαναν DOACs και αιμορράγησαν ήταν περισσότεροι σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν VKA.

Αναλύοντας τα στοιχεία στις διάφορες εστίες αιμορραγίας είδαμε επιπλέον ότι τόσο στο ανώτερο όσο και στο κατώτερο πεπτικό οι ασθενείς με αιμορραγία που ελάμβαναν DOACs ήταν περισσότεροι σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν VKA ^(19,28) . Στις περισσότερες μελέτες φαίνεται ότι τα DOACs και συγκεκριμένα το rivaroxaban και το dabigatran σε δόση 150 mg, παρουσίαζαν παρόμοια και μάλλον μεγαλύτερα ποσοστά αιμορραγίας γαστρεντερικού συγκρινόμενα με τη βαρφαρίνη ^(19,29,37) . Το apixaban φάνηκε στις περισσότερες μελέτες να έχει χαμηλότερο ποσοστό αιμορραγιών γαστρεντερικού ^(19,36) . Επιπλέον, σε πολλές μελέτες παρατηρήθηκε ότι τα DOACs σχετίζονταν με μεγαλύτερα ποσοστά αιμορραγίας στο κατώτερο πεπτικό ενώ η βαρφαρίνη με υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό ⁽¹⁹⁾ . Στην παρούσα μελέτη τα DOACs είχαν περισσότερες αιμορραγίες τόσο στο ανώτερο όσο και στο κατώτερο πεπτικό σε σχέση με τα VKA.

Συνοψίζοντας μέχρι στιγμής τα αποτελέσματα στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν DOACs και εισήχθησαν λόγω αιμορραγικών επεισοδίων είχαν λιγότερες μέρες νοσηλείας, μικρότερες ανάγκες σε μετάγγιση και χαμηλότερη θνητότητα σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν VKA και τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα και των υπόλοιπων μελετών. Επιπλέον παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά μείζονων αιμορραγιών και στις δύο ομάδες ασθενών, αποτέλεσμα το οποίο επίσης έρχεται σε συμφωνία με τις υπόλοιπες μελέτες όπου τα DOACs είχαν παρόμοια ή και χαμηλότερα επεισόδια μείζονων αιμορραγιών σε σχέση με τα VKA. Ωστόσο στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς που λάμβαναν DOACs σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν VKA είχαν περισσότερα αιμορραγικά συμβάματα καθώς και περισσότερες ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες. Τα αποτελέσματα αυτά δεν έρχονται σε συμφωνία με την πλειοψηφία των υπόλοιπων μελετών στις οποίες τα DOACs υπερέχουν στο κομμάτι της ασφάλειας έναντι της βαρφαρίνης με χαμηλότερα ποσοστά ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και μείζονων αιμορραγιών ^(28,29,36,37) .

Συγκρίνοντας τις τρεις κατηγορίες DOACs τόσο μεταξύ τους όσο και με τα VKA στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε αρχικά ότι και στις τρεις κατηγορίες η θνητότητα ήταν χαμηλότερη σε σχέση με την ομάδα των VKA ^(28,29,36,37) , ενώ επιπλέον και στις τρεις κατηγορίες DOACs οι μέρες νοσηλείας και οι ανάγκες σε μετάγγιση ήταν χαμηλότερες σε σχέση με την ομάδα των VKA ^(19,28) . Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών.

Όσον αφορά τα επεισόδια μείζονων αιμορραγιών το arixaban και το dabigatran είχαν χαμηλότερα ποσοστά σε σχέση με τα VKA και η παρατήρηση αυτή είναι σύμφωνη με τις τυχαιοποιημένες μελέτες. Ωστόσο στην παρούσα μελέτη το rivaroxaban είχε υψηλότερα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών (56,8%) σε σχέση με τα VKA (46,7%) και η παρατήρηση αυτή δε συμφωνεί απόλυτα με τη μελέτη RELY στην οποία τα ποσοστά στις δύο ομάδες φαίνεται να είναι παρόμοια ⁽²⁹⁾ .

Σχετικά με τους ασθενείς που εισήχθησαν λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας στη δική μας μελέτη το dabigatran είχε παρόμοιο ποσοστό με τα VKA ενώ το arixaban και το rivaroxaban είχαν υψηλότερα ποσοστά έναντι των VKA. Ωστόσο , σε όλες τις τυχαιοποιημένες μελέτες έχει επισημανθεί η υπεροχή και των τριών κατηγοριών DOACs έναντι της βαρφαρίνης στην περίπτωση των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών τις οποίες και μείωσαν σαφώς ^(29,36,37) .

Στην ομάδα των ασθενών με αιμορραγία πεπτικού στην παρούσα μελέτη και τα τρία DOACs είχαν υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας πεπτικού σε σχέση με τα VKA τόσο στο ανώτερο όσο και στο κατώτερο. Τέλος η θνητότητα ήταν παρόμοια και στα τρία DOACs.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε ότι περίπου το 1/3 (30,4%) των ασθενών που προσήλθαν λόγω αιμορραγικών επεισοδίων παρουσίαζε αιματουρία και από αυτούς το 70% δεν ελάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή, ακολουθούσαν οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά και ένα ποσοστό 10% ελάμβανε DOACs. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς παρουσίαζαν αιματουρία σε έδαφος γνωστής κακοήθειας ουροποιητικού. Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες σε ασθενείς που παρουσίασαν αιματουρία σε έδαφος λήψης DOACs, ωστόσο οι Wallis et al παρατήρησαν ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν αιματουρία σε έδαφος πρόσφατης έναρξης αντιπηκτικής αγωγής διαγνώστηκαν πρώιμα εντός εξαμήνου με κακοήθεια ουροποιητικού ⁽¹¹⁾ .

Τέλος, στην κατηγορία των ασθενών με ηλικία >75 οι περισσότεροι ασθενείς που προσήλθαν λόγω αιμορραγικών εκδηλώσεων δεν ελάμβαναν καμία αντιθρομβωτική αγωγή , ακολουθούσαν οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά και το 22,5% ελάμβανε DOACs, στην πλειοψηφία arixaban. Έχει παρατηρηθεί ότι αν και οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο αποφεύγεται η συνταγογράφηση αντιπηκτικών με το φόβο εκδήλωσης αιμορραγικών επιπλοκών. Στην

παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε ότι στους ασθενείς με ηλικία >75 έτη το 39,4% εισήχθη με μείζονα αιμορραγία και από αυτούς οι μισοί ελάμβαναν DOACs ^(3,5,15) .

Περιορισμοί της μελέτης

Τα παραπάνω αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή καθώς η παρούσα μελέτη έχει και σημαντικούς περιορισμούς. Πρώτον, πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρατήρησης με μικρό δείγμα ασθενών. Δεύτερον, το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα που διεξήχθη η μελέτη (2021-2022) είχαν εφαρμοσθεί συγκεκριμένοι κανονισμοί στη χώρα σχετικά με την προσέλευση των ασθενών στις δημόσιες υγειονομικές δομές στα πλαίσια προσπάθειας να περιορισθεί η εξάπλωση του SARS-COV2 και να ελεγχθεί η πανδημία COVID-19.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η πλειοψηφία των ασθενών που εισήχθη λόγω αιμορραγικών επεισοδίων δεν ελάμβανε κάποια αντιθρομβωτική αγωγή. Από τους ασθενείς που ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή και αιμορράγησαν οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά είχαν περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν αντιπηκτικά . Στην ομάδα των ασθενών που ελάμβανε αντιπηκτική αγωγή, έχοντας ως βασική ένδειξη την κοιλιακή μαρμαρυγή , παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν DOACs είχαν χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας, λιγότερες μέρες νοσηλείας και μειωμένες ανάγκες για μετάγγιση σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν VKA. Επιπλέον παρατηρήθηκαν παρόμοια επεισόδια μείζονων αιμορραγιών και στις δυο ομάδες ασθενών. Παράλληλα όμως παρατηρήσαμε ότι οι

ασθενείς που ελάμβαναν DOACs είχαν περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια, περισσότερα επεισόδια ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών καθώς και αιμορραγιών γαστρεντερικού σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν VKA.

Βιβλιογραφία

1. Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2020) 42, 373-498
2. Stephanie A. Joppa, Justin Saliccioli, Jill Adamski et al. A Practical Review of the Emerging Direct Anticoagulants, Laboratory Monitoring, and Reversal Agents. *J. Clin. Med.* 2018, 7, 29
3. Potpara Tatjana S, Lip Gregory. Oral Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation Patients at High Stroke and Bleeding Risk. *Cardiovascular Diseases* (2015), doi: 10.1016/j.pcad.2015.07.003
4. Steven M. Greenberg, Wendy C. Ziai, Charlotte Cordonnier et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022; 53:00–00
5. Jan Steffel, Ronan Collins, Matthias Antz et al. 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
6. Truman J. Milling, Charles V. Pollack. A review of guidelines on anticoagulation reversal across different clinical scenarios – Is there a general consensus? *American Journal of Emergency Medicine* 38 (2020) 1890–1903
7. Feras Almarshad, Ali Alaklabi, Ebtisam Bakhsh, Aslam Pathan, Mosaad Almegren. Review Article. Use of direct oral anticoagulants in daily practice. *Am J Blood Res* 2018;8(4):57-72

8. Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Supplementary Data. *European Heart Journal* (2020) 00, 1-38
9. Truman J. Milling, Majed A. Refaai, Neil Sengupta. Anticoagulant Reversal in Gastrointestinal Bleeding: Review of Treatment Guidelines. *Digestive Diseases and Sciences* (2021) 66:3698–3714
10. Schulman S, Kearon C on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and Standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692–4.
11. Christopher J. D. Wallis, Tristan Juvet, Yuna Lee et al. Association Between Use of Antithrombotic Medication and Hematuria-Related Complications. *JAMA*. 2017;318(13):1260-1271.
12. Sam Schulman. Bleeding Complications and Management on anticoagulant therapy. *Semin Thromb Hemost*. DOI [http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0036-1597906](http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1597906).
13. Colin G. Kaide, Michael P. Gulseth. CURRENT STRATEGIES FOR THE MANAGEMENT OF BLEEDING ASSOCIATED WITH DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS AND A REVIEW OF INVESTIGATIONAL REVERSAL AGENTS. *The Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.10.011>
14. Stephanie A. Kustos and Pius S. Fasinu. Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents—An Update. *Medicines* 2019, 6, 103
15. Ole-Christian Walter Rutherford, Christian Jonasson, Waleed Ghanima et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart* 2022; 108:345–352
16. Andres Enriquez, Gregory Y.H. Lip, Adrian Baranchuk. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace* doi:10.1093

17. Hanne Christensen, Charlotte Cordonnier, Janika Korv et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *European Stroke Journal* 2019 ;0(0) 1–13. DOI: 10.1177/2396987319849763
18. S.J. Connolly, M. Crowther, J.W. Eikelboom et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *nejm.org* on February 7, 2019
19. Ka-Shing Cheung, Wai K Leung. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017 March 21; 23(11): 1954-1963
20. Jessica Buchheit, Prabashni Reddy, Jean M. Connors. Idarucizumab (Praxbind) Formulary Review. *Crit Pathways in Cardiol* 2016;15: 77–81
21. Sven Pannach, Julia Goetze, Sandra Marten et al. Management and outcome of gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants or antiplatelet drugs. *Japanese Society of Gastroenterology* 2017.
22. Jerrold H. Levy, Jean M. Connors, Marie E. Steiner, James Douketis, Alex C. Spyropoulos. Management of oral anticoagulants prior to emergency surgery or with major bleeding: A survey of perioperative practices in North America: Communication from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4:562–568
23. Thorsten Steiner, Martin Köhrmann, Peter D. Schellinger, Georgios Tsivgoulis. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Associated Bleeding and Its Antidotes. *Journal of Stroke* 2018;20(3):292-301
24. Giancarlo Agnelli, Harry R. Buller, Alexander Cohen et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. AMPLIFY STUDY. *N Engl J Med* 2013; 369:799-808
25. Adam Cuker, Allison Burnett, Darren Triller et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol.* 2019; 94:697–709.

26. Haeshik S. Gorr, Lucy Yun Lu, Eric Hung. Reversal of direct oral anticoagulants: Highlights from the Anticoagulation Forum guideline. CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE VOLUME 88 • NUMBER 2 FEBRUARY 2021
27. Hyun Jin Oh, Kum Hei Ryu, Bum Joon Park, Byung-Ho Yoon. The risk of gastrointestinal hemorrhage with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants A network meta-analysis. *Medicine* 2021;100:11(e25216)
28. Gregory Y.H. Lip, Allison Keshishian, Xiaoyan Li et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients The ARISTOPHANES Study. *Stroke*. 2018; 49:2933-2944.
29. Stuart J. Connolly, Michael D. Ezekowitz, Salim Yusuf et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. RE-LY STUDY. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
30. Abdulaali R. Almutairi, Lili Zhou, Walid F. Gellad et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analyses. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.05.358>
31. Mark Crowther, Adam Cuker. How can we reverse bleeding in patients on direct oral anticoagulants? *Kardiologia Polska* 2019; 77, 1: 3–11
32. Oh Young Bang, Young Keun On, Myung-Yong Lee et al. The risk of stroke/systemic embolism and major bleeding in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K oral anticoagulants compared to warfarin: Results from a real-world data analysis. *PLoS ONE* 15(11): e0242922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242922>
33. Adam J. Singer, Susan Wilson. Reversal Strategies for Newer Oral Anticoagulants. *AACN Advanced Critical Care* Volume 28, Number4, pp. 322-331
34. Wei-wei XU, Shen-jiang HU, Tao WU. Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)* 2017 18(7):567-576

35. Christian T. Ruff, Robert P. Giugliano, Elliott M. Antman. Management of Bleeding With Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation*. 2016; 134:248–261
36. Christopher B. Granger, John H. Alexander, John J.V. McMurray et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. ARISTOTLE STUDY. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.
37. Manesh R. Patel, Kenneth W. Mahaffey, Jyotsna Garg et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. ROCKET-AF STUDY. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91.
38. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. EINSTEIN DVT STUDY. *N Engl J Med* 2010; 363:2499 510
39. The EINSTEIN–PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. EINSTEIN PE STUDY. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97