



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΥΤΗΣ"

υπό

ΔΗΜΗΤΡΑΣ ΔΕΔΙΚΟΥΣΗ

Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

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

Λάρισα, 2024

Επιβλέπουσα:

Καλαντζή Ι.Καλλιρρόη, Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Καλαντζή Ι. Καλλιρρόη, Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων - (Επιβλέπουσα)
2. Τσιάρα Σταυρούλα
3. Κώτση Παρασκευή

Αναπληρωματικό μέλος:

Τσελέπης Αλέξανδρος

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: LABORATORY INVESTIGATION
OF ANTITHROMBOTIC TREATMENT AND ITS CLINICAL
APPLICATION**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα Καθηγήτρια, κυρία Καλαντζή Ι.Καλλιρρόη, για την επιστημονική της καθοδήγηση, τις υποδείξεις και τη συνεχή της υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια.

Περίληψη

Παλαιότερα, ως βασική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χρησιμοποιούταν η ασπιρίνη. Ωστόσο, σήμερα, έχουν ανακαλυφθεί και νεότερα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, δηλαδή οι αναστολείς των ADP P₂Y₁₂ υποδοχέων των αιμοπεταλίων, στους οποίους υπάγονται η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη, η τικαγρελόρη και η κανγκρελόρη, οι αναστολείς των φωσφοδιεστερασών, οι οποίοι περιλαμβάνουν τη σιλοσταζόλη και τη διπυριδαμόλη, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων, Abciximab, Eptifibatide και Tirofiban και τέλος, οι ανταγωνιστές PAR-1, δηλαδή το voraparaxar. Τα φάρμακα αυτά είτε μόνα τους είτε συνδυαστικά με την ασπιρίνη μπορούν να προλάβουν τη θρόμβωση και να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση των αρτηριακών θρόμβων. Για αρκετά χρόνια τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, δηλαδή οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, αποτελούσαν τη βασική αντιπηκτική αγωγή. Αυτά τα παλαιότερα αντιπηκτικά είναι η βαρφαρίνη, η ασενοκουμαρόλη και η δικουμαρόλη. Ωστόσο, τα τελευταία 14 χρόνια έχουν ανακαλυφθεί τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά ή νεότερα αντιπηκτικά (DOACs), δηλαδή οι αναστολείς της θρομβίνης και οι αναστολείς του παράγοντα Xa. Οι αναστολείς του παράγοντα Xa είναι η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη και η εντοξαμπάνη, ενώ οι αναστολείς της θρομβίνης είναι η νταμπιγκατράνη. Τα νεότερα αντιπηκτικά υπερτερούν σε κάποια στοιχεία σε σχέση με τα παλαιότερα αντιπηκτικά, δηλαδή ως προς την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και τα χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων. Σχετικά με τα νεότερα αντιπηκτικά υπάρχουν στη διάθεση των κλινικών ιατρών και αντίδοτα. Ωστόσο, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, οξεία στεφανιαία νόσο, καθώς και οι ηλικιωμένοι ασθενείς απαιτούν τη δέουσα προσοχή κατά τη διάρκεια χορήγησης των νεότερων αντιπηκτικών. Η χρήση των αντιπηκτικών φαρμάκων γίνεται προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι φλεβικοί θρόμβοι και η κύρια λειτουργία τους είναι να εμποδίζουν την επέκταση των θρόμβων και την απόσπαση εμβόλων. Τέλος, υπάρχουν ποικίλες εργαστηριακές μέθοδοι για να ελεγχθούν οι συγκεντρώσεις της αντιαιμοπεταλιακής και της αντιπηκτικής αγωγής, όμως τόσο η εργαστηριακή διερεύνηση όσο και η επιλογή της κατάλληλης

θεραπευτικής αγωγής πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως με τις ανάγκες του κάθε ασθενή.

Λέξεις κλειδιά

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Αντιπηκτικά φάρμακα

Εργαστηριακή διερεύνηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Εργαστηριακή διερεύνηση αντιπηκτικής αγωγής

Abstract

In the past, aspirin was used as the main antiplatelet treatment. However, today, newer antiplatelet drugs have been discovered, namely platelet ADP P_2Y_{12} receptor blockers, which include clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, and cangrelor, phosphodiesterase inhibitors, which include cilostazol and dipyridamole, the platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists Abciximab, Eptifibatide and Tirofiban and finally, the PAR-1 antagonists is vorapaxar. These drugs, either alone or in combination with aspirin, prevent thrombosis and help treatment arterial thrombus. For several years, coumarin anticoagulants, i.e. vitamin K antagonists, were the main anticoagulant treatment. These older anticoagulants are warfarin, acenocoumarol and dicoumarol. However, in the last 14 years, immediate-acting oral anticoagulants or newer anticoagulants (DOACs), namely thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors have been discovered. Factor Xa inhibitors are rivaroxaban, apixaban and edoxaban, while thrombin inhibitors are dabigatran. Newer anticoagulants seem to have an advantage over older anticoagulants in certain components, namely safety, effectiveness and lower rates of bleeding events. Regarding the newer anticoagulants, there are also antidotes available to clinicians. However, patients with renal failure, hepatic failure, acute coronary heart disease and the elderly patients need special attention when treatment is provided with the use of new anticoagulants. Anticoagulant drugs are used in the treatment of venous thrombus and their main function is to prevent thrombus expansion and embolism. Finally, there are various laboratory methods for controlling concentrations of antiplatelet and anticoagulant therapy, but both the laboratory investigation and the choice of the appropriate treatment must be individualized according to the needs of each patient.

Key Words

Antiplatelet drugs

Anticoagulant drugs

Laboratory investigation of antiplatelet treatment

Laboratory investigation of anticoagulant treatment

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	12
2.1. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ COX-1 ΚΥΚΛΟΟΞΥΓΕΝΑΣΗΣ/ΘΡΟΜΒΟΞΑΝΗΣ	12
2.1.1. Ασπιρίνη	13
2.1.2. Τριφλουζάλη.....	14
2.2. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ADP P2Y12	14
2.2.2. Πρασουγρέλη	15
2.2.3. Τικαγρελόρη	15
2.2.4. Κανγκρελόρη.....	15
2.3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΩΝ	16
2.3.1. Σιλοσταζόλη	16
2.3.2. Διπυριδαμόλη	16
2.4. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ PAR-1	17
2.4.1. Vorapaxar	17
2.5. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ GPIIb-IIIa	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	19
3.1. Κουμαρινικά αντιπηκτικά	20
3.2. Αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACS ή NOACS)	22
3.2.1. Rivaroxaban.....	23
3.2.2. Apixaban	24
3.2.3. Edoxaban.....	24
3.2.4. Dabigatran	25
3.3. Ενέσιμα αντιπηκτικά	26
3.3.1. Κλασική Ηπαρίνη (UFH)	26
3.3.2. Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) (μΜΒΗ)	28
3.3.3. Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης (Ηπαρινοειδές).....	31
3.3.4. Fondaparinux	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.32	
4.1. Δοκιμασία συσσώρευσης-συσσωρευομετρία οπτικής διαπερατότητας LTA (Light Transmittance Aggregometry).....	34
4.2. Κυτταρομετρία ροής.....	36
4.2.1. Φωσφορυλίωση της φωσφοπρωτεΐνης VASP (VASP assay)	36
4.3. Αυτόματος αναλυτής PFA-100 (Platelet functions analyser).....	38

4.4. VerifyNow	39
4.5. IMPACT-R: Cone and Platelet Analyzer (CPA)	41
4.6. Plateletwork	41
4.7. Multiple Electrode Aggregometry (MEA)	42
Εικόνα 8. Multiple Electrode Aggregometry (MEA).....	43
4.8. Θρομβοελαστογραφία (TEG) και Περιστρεφόμενη θρομβοελαστομετρία (ROTEM)	43
4.9. Γενετικός έλεγχος	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	46
5.1. Χρόνος Προθρομβίνης (PT)	47
5.2. Ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT)	50
5.3. Χρόνος θρομβίνης (TT).....	52
5.4. Anti-Xa assay	53
5.5. Τροποποιημένος χρόνος θρομβίνης (dTT)	55
5.6. Ecarin Clotting Time (ECT) or Ecarin Chromogenic Assay (ECA)	56
5.7. Περιστρεφόμενη θρομβοελαστομετρία (ROTEM)	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	57
6.1. Μελέτη GRAVITAS	57
6.2. Μελέτη ARCTIC	57
6.3. Μελέτη ANTARCTIC	58
6.4. Μελέτη EFFECIENT	59
6.5. Μελέτη TRIGGER-PCI	59
6.6. Μελέτη TROPICAL-ACS	60
6.7. Μελέτη TARGET CABG	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	63
7.1. Κουμαρινικά	63
7.2. Κλασσική ηπαρίνη (UFH)	63
7.3. Ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (LMWH)	63
7.4. DOACs	64
7.4.1. Δόσεις off-Label	64
7.4.2. Ηλικιωμένοι ασθενείς	64
7.4.3. Νεφρική ανεπάρκεια.....	64
7.4.4. Ηπατική ανεπάρκεια	65

7.4.5. Χειρουργικές επεμβάσεις.....	65
7.4.6. Ασθενείς με ακραίο σωματικό βάρος	66
7.4.7. Εκδηλώσεις αιμορραγίας και θρομβοεμβολής.....	66
7.4.8. Ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.....	67
7.4.9. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.....	67
7.4.10. Λάθη δοσολογίας	67
7.4.11. Παρακολούθηση συμμόρφωσης.....	67
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	70

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η αντιθρομβωτική αγωγή έχει ως σκοπό να παρεμποδίσει το σχηματισμό και να περιορίσει την επέκταση του θρόμβου στον αυλό των αγγείων.

Για την πρόληψη και τη θεραπεία της θρόμβωσης χορηγούνται αντιθρομβωτικά φάρμακα. Τα αντιθρομβωτικά φάρμακα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα αντιαιμοπεταλιακά και τα αντιπηκτικά¹³.

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είναι ικανά να αποτρέψουν τη συσσώρευση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Από την άλλη πλευρά, τα αντιπηκτικά φάρμακα έχουν ως βασική λειτουργία την αναστολή της θρομβίνης και των παραγόντων που συμμετέχουν στο μηχανισμό της πήξης και αποτρέπουν την παραγωγή ινικής.

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χορηγείται στη στεφανιαία νόσο, σε αγγειακά εγκεφαλικά και στην περιφερική αρτηριακή νόσο. Η αντιπηκτική αγωγή χορηγείται στην κοιλιακή μαρμαρυγή (AF), σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (VTE), στην πνευμονική εμβολή (PE), σε αντικατάσταση βαλβίδας και σε αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα είναι ικανά να αποτρέψουν τη συσσώρευση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Δρουν στο θρόμβο, στη δράση των αιμοπεταλίων. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αρτηριακών ισχαιμικών και εγκεφαλικών επεισοδίων. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα έχουν ως σκοπό τη πρόληψη από αυτά τα επεισόδια⁵⁶.

Είναι αναγκαία για εκείνους που πάσχουν από στεφανιαία νόσο, στενώσεις καρωτίδων, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερική αρτηριοπάθεια.

Στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή υπάγονται τα παρακάτω φάρμακα:

- Ασπιρίνη
- Τριφλουζάλη
- Κλοπιδογρέλη
- Πρασουγρέλη
- Τικαγρελόρη
- Κανγκρελόρη
- Σιλοσταζόλη
- Διπυριδαμόλη
- Vorapaxar
- Ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων
Abciximab, Eptifibatide και Tirofiban

2.1. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ COX-1

ΚΥΚΛΟΟΞΥΓΕΝΑΣΗΣ/ΘΡΟΜΒΟΞΑΝΗΣ

Σε αυτή την κατηγορία κατατάσσονται η ασπιρίνη και η τριφλουζάλη.

2.1.1. Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη είναι ένα από τα πιο γνωστά αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Γνωστή από την αρχαιότητα, εμφανίστηκε το 1986, από τους Αιγύπτιους και τους Σουμέριους. Η χρήση της ενδείκνυται ως αναλγητικό, αντιπυρετικό και αντιφλεγμονώδες και για τον πονοκέφαλο και τους πόνους των μυών και των αρθρώσεων¹. Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα υψηλού κινδύνου για ισχαιμική νόσο^{2,3}. Η χημική ονομασία της ασπιρίνης είναι ακετυλοσαλικυλικό οξύ και ανήκει στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Η ασπιρίνη έχει την ικανότητα να αναστέλλει τη δράση του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης-1 μέσα στο αιμοπετάλιο με μη αναστρέψιμη ακετυλίωση⁴. Αναστέλλει τόσο το σχηματισμό της θρομβοξάνης A₂ (TXA₂) (ουσία αγγειοσυσταλτική η οποία επιτείνει τη συσώρευση των αιμοπεταλίων) στα αιμοπετάλια όσο και το σχηματισμό της προστακυκλίνης (PGI₂) (ουσία αγγειοδιασταλτική η οποία αναστέλλει τη συσώρευση των αιμοπεταλίων)²⁸.

Η ασπιρίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20λεπτά. Φτάνει στο peak της δράσης της σε 30 με 40 λεπτά. Κυκλοφορεί και σε εντερική μορφή. Μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η ημερήσια δόση της είναι 75 έως 100mg⁵.

Χρησιμοποιείται στην πρωτογενή πρόληψη, μόνο σε διαβητικούς υψηλού ή πολύ υψηλού αιμορραγικού κινδύνου σε χαμηλή δόση και σε απουσία σοβαρών αντενδείξεων, και στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων ή για να προληφθούν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Συνοψίζοντας, υπάρχει αποτελεσματικότητα ως προς την καρδιά, τον εγκέφαλο, την περιφερική αρτηριακή νόσο. Από την άλλη εγείρονται θέματα ασφάλειας που έχουν να κάνουν με την αιμορραγία, τόσο στο δικέφαλο (υπάρχει κίνδυνος για ενδοκράνιες αιμορραγίες) όσο και στο γαστρεντερικό ή κίνδυνος για μείζονες αιμορραγίες.

2.1.2. Τριφλουζάλη

Ακόμα ένας αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης είναι η τριφλουζάλη. Έχει περίπου την ίδια χημική δομή με την ασπιρίνη, αλλά διαφορετική φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική²⁹. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες σχεδόν ολοκληρωτικά, στο 99%. Επιπλέον, περνάει τους φραγμούς στον οργανισμό. Η τριφλουζάλη αναστέλλει την κυκλοοξυγενάση μη αντιστρεπτά και μειώνει την παραγωγή της θρομβοξανής A₂, αλλά σε ένα μικρότερο βαθμό σε σχέση με την ασπιρίνη. Επιπλέον, αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση. Ακόμα, αναστέλλει την κυκλοοξυγενάση και τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέως ειδικά στα αιμοπετάλια και με τον τρόπο αυτό δεν επιδρά στη σύνθεση της προσταγλανδίνης. Συνεπώς, η τριφλουζάλη είναι πιο εκλεκτική ως προς το αιμοπετάλιο σε σχέση με την ασπιρίνη.

Η τριφλουζάλη χορηγείται σε ασθενείς με άσθμα ή αιμορραγία αντί για ασπιρίνη. Μειώνει τις αιμορραγίες από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Τέλος, η ημερήσια δόση είναι 300 με 600mg μετά το φαγητό ή κατά τη διάρκεια του.

2.2. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ADP P2Y₁₂

Περιλαμβάνουν τέσσερις παράγοντες: την κλοπιδογρέλη, την πρασουγρέλη, την τικαγρελόρη και την καγκρελόρη.

2.2.1. Κλοπιδογρέλη

Κύριος εκπρόσωπος των ανταγωνιστών του υποδοχέα P2Y₁₂ είναι η κλοπιδογρέλη. Η κλοπιδογρέλη ανήκει στις θειενοπυριδίνες. Αποτελεί ένα προφάρμακο, το οποίο αναστέλλει μη αντιστρεπτά τη σύνδεση του ADP με τον υποδοχέα P2Y₁₂. Έχει όφελος στην καρδιαγγειακή νόσο τόσο σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα όσο και σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο³⁰. Επιπλέον, είναι αποτελεσματική και σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Άλλη μία κατηγορία ασθενών που δίνουμε κλοπιδογρέλη είναι η περιφερική αρτηριακή νόσος. Η κλοπιδογρέλη έχει θέση και στη νόσο των καρωτίδων τόσο στην συμπτωματική όσο και στην ασυμπτωματική. Η πιο κοινή παρενέργεια της κλοπιδογρέλης είναι ένα

εξάνθημα. Έχει λιγότερες ενδοκράνιες και γαστρεντερικές αιμορραγίες σε σχέση με την ασπιρίνη. Ακόμη, έχει ενεργή δράση για 2-4 ώρες. Συνιστάται σε δόση 75mg μία φορά ημερησίως.

2.2.2. Πρασουγρέλη

Η πρασουγρέλη είναι επίσης θειενοπυριδίνη και αποτελεί και αυτή προφάρμακο. Έχει ταχύτερη έναρξη δράσης, 30 λεπτά, σε σχέση με την κλοπιδογρέλη, και μη αντιστρεπτή αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂. Συνιστάται σε δόση 10 mg ημερησίως. Όμως, σε ηλικιωμένους (άνω των 75 ετών) και σε ελλειποβαρείς (κάτω από 60 κιλά) δίνουμε τη μισή δόση, δηλαδή τα 5mg³¹. Αντενδείκνυται η χορήγηση της πρασουγρέλης σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και έχει μεγαλύτερο όφελος σε διαβητικούς και σε ασθενείς με stemi.

2.2.3. Τικαγρελόρη

Πρόκειται για μία πυριμιδίνη. Αποτελεί ενεργό φάρμακο και είναι ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της αδενοσίνης P2Y₁₂. Έχει ταχεία έναρξη δράσης, 30 λεπτά, και αναστρέψιμη αναστολή του υποδοχέα P2Y₁₂. Έχει μεγαλύτερο όφελος στους νεφροπαθείς. Η δόσης της τικαγρελόρης στα οξύ στεφανιαία σύνδρομα είναι 90 mg δύο φορές ημερησίως, ενώ στη σταθερή στεφανιαία νόσο χορηγείται στα 60 mg δύο φορές ημερησίως. Σε κάποιους ασθενείς προκαλεί δύσπνοια ή και βραδυαρρυθμίες³².

2.2.4. Κανγκρελόρη

Η κανγκρελόρη αποτελεί έναν αναστρέψιμο ανταγωνιστή του υποδοχέα ADP P2Y₁₂ με πολύ ταχεία έναρξη και λήξη δράσης, 3 έως 6 λεπτά. Χορηγείται ενδοφλέβια³³. Δεν χρησιμοποιείται στη ρουτίνα της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, αλλά σαν θεραπεία γεφύρωσης σε χειρουργεία³⁴.

2.3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΩΝ

Περιλαμβάνουν δύο παράγοντες: τη σιλοσταζόλη και τη διπυριδαμόλη.

2.3.1. Σιλοσταζόλη

Η σιλοσταζόλη είναι ο κύριος εκπρόσωπος. Αναστέλλει την επαναπρόσληψη της αδενοσίνης. Τα ευεργετικά της αποτελέσματα είναι η αγγειοδιαστολή, η καρδιοπροστασία, έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αναστέλλει τη δράση των αιμοπεταλίων και μειώνει την επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική στα περιφερικά αγγεία. Ωστόσο, έχει και κάποιες παρενέργειες, εξαιτίας της αγγειοδιαστολής που προκαλεί μέσω της αναστολής την φωσφοδιεστεράσης, οι οποίες είναι η κεφαλαλγία, το αίσθημα παλμών, η αιμορραγία από το γαστρεντερικό και ένα εξάνθημα το οποίο κάνει και υπόταση. Η σιλοσταζόλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και κοιλιακές αρρυθμίες. Δεν κάνει μείζονες αιμορραγίες και αυξάνει την απόσταση βάρδισης σε ασθενείς με διαλύπουσα χωλότητα. Επομένως, χορηγείται από αγγειοχειρουργούς, διαβητολόγους και παθολόγους σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο σε συνδυασμό με την ασπιρίνη ή την κλοπιδογρέλη, καθώς βοηθάει την κυκλοφορία στα κάτω άκρα. Η σιλοσταζόλη μπορεί να μεταβολιστεί στο ήπαρ. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 11 έως 13 ώρες και απεκκρίνεται από τους νεφρούς³⁶.

2.3.2. Διπυριδαμόλη

Άλλος ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης είναι η διπυριδαμόλη, η οποία αναστέλλει το ένζυμο της φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE 5), με αποτέλεσμα να έχουμε αυξημένα επίπεδα του κυκλικού GMP (cGMP) και συνεπώς αγγειοδιαστολή. Επομένως, η διπυριδαμόλη έχει αγγειοδιασταλτικές και αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες¹⁴. Μεταβολίζεται από το ήπαρ³⁵. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες. Υπάρχει σε δοσολογικά σχήματα των 75 και των 100 mg.

2.4. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ PAR-1

Στην κατηγορία αυτή ανήκει το Vorapaxar.

2.4.1. Vorapaxar

Το vorapaxar δίνεται σε δόση 2,5mg μία φορά ημερησίως. Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης σε νεφροπαθείς ή σε ασθενείς που έχουν μέτρια ή ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, γιατί αυξάνει την αιμορραγική διάθεση. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, 8 ημέρες⁸. Έχει όφελος σε ασθενείς που έχουν πάθει έμφραγμα του μυοκαρδίου και με ασθενείς με non-STEMI, οι οποίοι υποβάλλονταν σε bypass και σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, καθώς η χρήση του vorapaxar μείωσε τον κίνδυνο επείγουσας νοσηλείας λόγω ισχαιμίας στο κάτω άκρο και μείωσε τον κίνδυνο επαναγγείωσης στα κάτω άκρα⁶. Χρήζει προσοχής σε ασθενείς που έχουν ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και σε ασθενείς με ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας. Δεν χορηγείται μόνο του, αλλά μόνο σε συνδυασμό με κάποιο άλλο αντιαιμοπεταλιακό και δεν αποτελεί φάρμακο ρουτίνας. Τέλος, το vorapaxar δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα, αλλά μόνο στο εξωτερικό.

2.5. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ GPIIb-IIIa

Μία κατηγορία ενδοφλέβιων σκευασμάτων είναι οι αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb-IIIa. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα GPIIb-IIIa είναι η αμπσιξιμάμπη (Abciximab), η οποία είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, η επτιφιμπατίδη (Eptifibatide) και η τυροφιμπάνη (Tirofiban). Ο μηχανισμός δράσης τους είναι ότι μπλοκάρουν την αλληλεπίδραση του ινωδογόνου και του παράγοντα von Willebrand στη γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου. Αυτά τα μόρια έχουν ταχεία έναρξη και λήξη δράσης. Έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής που κυμαίνεται από 10 λεπτά για την αμπσιξιμάμπη, έως 2,5 ώρες για την επτιφιμπατίδη και έως 2 ώρες για την τυροφιμπάνη⁶. Η τυροφιμπάνη και η επτιφιμπατίδη αποβάλλονται νεφρικά.

Αντίθετα η αμποιξιμάμπη συγγενεύει με τον υποδοχέα και δεν χρειάζεται αλλαγή της δόσης ακόμα και σε νεφρική ανεπάρκεια⁷. Ωστόσο αυξάνουν τις αιμορραγίες και δεν είναι αποτελεσματικά όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Γι αυτό το λόγο πρέπει να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με κάποιο άλλο φάρμακο. Επομένως, η χρήση τους περιορίστηκε στα αιμοδυναμικά εργαστήρια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και έχουν μεγάλα ποσοστά θρόμβου, σε ασθενείς που δεν έχουν καλή ροή (slow ή no-reflow) των ώρα της στεφανιογραφίας και έχουν άλλες θρομβωτικές επιπλοκές, σε ασθενείς με STEMI ή ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική⁶. Ωστόσο, απαγορεύεται η χορήγηση σε περίπτωση που δεν γνωρίζουμε την ανατομία των στεφανιαίων αγγείων. Συνεπώς, δεν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή μας ρουτίνα παρά μόνο ως θεραπεία διάσωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ως αντιπηκτικά φάρμακα ορίζονται τα φάρμακα, τα οποία έχουν στόχο να προσφέρουν προστασία από τη δημιουργία θρόμβου ή να σταματήσουν την επέκταση του θρόμβου. Τα αντιπηκτικά φάρμακα μπορούν να αναστείλουν τη θρομβίνη και ορισμένους από τους παράγοντες οι οποίοι συμμετέχουν στο μηχανισμό της πήξης εμποδίζοντας την παραγωγή ινικής. Επομένως, τα αντιπηκτικά φάρμακα δρουν στους παράγοντες πήξης.

Τα ιδανικά χαρακτηριστικά ενός αντιπηκτικού φαρμάκου είναι τα εξής:

- ✓ Χορήγηση από το στόμα
- ✓ Χορήγηση ιδανικά μία φορά την ημέρα το πολύ δύο
- ✓ Ταχεία έναρξη και λήξη δράσης
- ✓ Προβλέψιμη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική
- ✓ Μικρή πιθανότητα να αλληλεπιδρά με φάρμακα και τροφές
- ✓ Χορήγηση σε μία συγκεκριμένη δόση
- ✓ Ευρύ θεραπευτικό παράθυρο
- ✓ Δεν χρειάζεται έλεγχο

Στα αντιπηκτικά φάρμακα υπάγονται οι ακόλουθες κατηγορίες:

1) Κουμαρινικά/VKAs (Παλαιότερα αντιπηκτικά)

- i. Βαρφαρίνη
- ii. Ασенокουμαρόλη

2) DOACS ή NOACS (Νεότερα αντιπηκτικά)

1. Αναστολείς του παράγοντα Χα

- i. Rivaroxaban
- ii. Apixaban
- iii. Edoxaban
- iv. Fondaparinux

2. Αναστολείς θρομβίνης(παράγοντα IIa)

- i. Dabigatran
- ii. Ηπαρίνες
 - a. Κλασσική Ηπαρίνη

- b. Ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους
- c. Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης (Ηπαρινοειδές)

3.1. Κουμαρινικά αντιπηκτικά

Τα κουμαρινικά ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ήταν η κύρια αντιπηκτική αγωγή για περισσότερα από 50 χρόνια. Στα κουμαρινικά ανήκουν η βαρφαρίνη (παράγωγο 4-υδροξυ-κουμαρίνης), η ασενοκουμαρόλη και η δικουμαρόλη⁹.

Η βιταμίνη Κ είναι αναγκαία για τη σύνθεση στο ήπαρ των παραγόντων πήξης II, VII, IX, X, της πρωτεΐνης S (PS) και της πρωτεΐνης C (PC). Συνεπώς, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντιπηκτικά⁹.

Το αποτέλεσμα της χορήγησης του αντιπηκτικού ελέγχεται με τον χρόνο προθρομβίνης (PT), ο οποίος ελέγχει το χρόνο πήξης του πλάσματος μετά την προσθήκη θρομβοπλαστίνης και ασβεστίου. Ωστόσο, λόγω των διαφορών των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούν τα διάφορα εργαστήρια δημιουργήθηκε το INR που είναι ο λόγος του χρόνου προθρομβίνης του μάρτυρα προς τον χρόνο προθρομβίνης του ασθενή.

Παρακάτω παραθέτουμε το συνιστώμενο εύρος τιμών του INR με βάση τις ενδείξεις χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής:

- Πρόληψη σε κοιλιακή μαρμαρυγή INR=2-2,5
- Εν τω βάθου φλεβική θρόμβωση INR=2,5-3
- Μεταλλικές βαλβίδες και Πνευμονική εμβολή INR=3-3,5³⁸

Παρόλα αυτά, τα συγκεκριμένα αντιπηκτικά είναι δύσκολα στη ρύθμισή τους, έχουν στενό θεραπευτικό εύρος (απαραίτητο INR=2-3 για να έχουμε καλή αντιπηξία). Αν INR<2 αυξάνεται ο κίνδυνος θρόμβωσης, ενώ αν INR>3 αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας. Επιπλέον, τα φάρμακα αυτά έχουν μακρύ χρόνο έναρξης δράσης και μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (βαρφαρίνη 36-42 ώρες, ασενοκουμαρόλη 8-11 ώρες)³⁷, έχουν αλληλεπίδραση με τροφές (πράσινα λαχανικά) και άλλα φάρμακα και υπάρχουν διαφορές βάσης του

γενετικού προφίλ στις διάφορες φυλές. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το αντιπηκτικό αποτέλεσμα είναι διάφορα νοσήματα και καταστάσεις όπως είναι η ηπατική ανεπάρκεια, η χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ο υπερθυρεοειδισμός, ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης, η μακροχρόνια λήψη αλκοόλ, το κάπνισμα, η φυσική δραστηριότητα και η προχωρημένη ηλικία.

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται 2-3 ημέρες μετά την έναρξη γι' αυτό συγχωρηγούμε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους για 3-4 ημέρες και εφόσον επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα διακόπτουμε την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Είναι απαραίτητο να γίνεται έλεγχος του INR κατά την έναρξη της κάθε εβδομάδας και αφού σταθεροποιηθεί θα πρέπει να γίνεται κάθε μήνα η εξέταση και έπειτα μπορεί να γίνεται ο έλεγχος κάθε τρεις μήνες.

Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς παρατηρείται αντίσταση της βαρφαρίνης, δηλαδή ανικανότητα αύξησης του INR σε θεραπευτικά επίπεδα όταν το φάρμακο χορηγείται στη συνήθη δόση. Τα άτομα που χρειάζονται πάνω από 15mg/ημέρα δόση βαρφαρίνης θεωρούνται ότι έχουν αντίσταση στη βαρφαρίνη.

Ένδειξη χορήγησης κουμαρινικών φαρμάκων έχουμε στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Στην πρόληψη των περιφερικών εμβολών και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή βαλβιδικής ή μη βαλβιδικής αιτιολογίας και αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο.
- Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, παροξυσμική ή χρόνια, οι οποίοι έχουν 5-6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο συγκριτικά με αυτούς χωρίς κολπική μαρμαρυγή.
- Σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω κολπικής μαρμαρυγής, οι οποίοι έχουν 50% αυξημένο κίνδυνο ανικανότητας και 60% αυξημένο κίνδυνο θανάτου στους 3 πρώτους μήνες σε σύγκριση με τους ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο άλλης αιτιολογίας.

- Σε ασθενείς με μεταλλικές προσθετικές βαλβίδες ως μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή.
- Σε ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή και πνευμονική εμβολή
- Σε ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο.

Σε περίπτωση αιμορραγίας ή σε περίπτωση $INR > 8$ έως 10 ακόμα και χωρίς αιμορραγία κρίνεται απαραίτητη η αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής. Η αναστροφή των κουμαρινικών φαρμάκων γίνεται με χορήγηση βιταμίνης Κ (χορηγούμε κωνάκιο σε αμπούλα 5-10mg και το INR επανέρχεται σε 24-36 ώρες, ενδοφλέβια έχουμε πιο άμεση αναστολή δράσης του αντιπηκτικού), με χορήγηση προθρομβινικού συμπλέγματος-4 factor PCCs σε συνδυασμό με βιταμίνη Κ (χορηγούμε 25-30 U/kg σε 30 λεπτά και το INR επανέρχεται σε 15 λεπτά), με ανασυνδυασμένο παράγοντα VII, με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα-FFP (δίνεται μόνο στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει διαθέσιμο PCC ή αντενδείκνυται η χορήγησή του) ή με συνδυασμό των παραπάνω μεθόδων.

3.2. Αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACS ή NOACS)

Το 2010 ανακαλύφθηκαν οι από του στόματος άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης και του παράγοντα Χα.

Ενδείξεις DOACS:

- Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η απειλή ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Για την πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης μετά από αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος.
- Για τη θεραπεία και την πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης.

Αντενδείξεις DOACS:

- Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έχουν μηχανικές προσθετικές βαλβίδες και σε ασθενείς που έχουν γηγενή βαλβίδα, αλλά με κάποια

στένωση στη μιτροειδή βαλβίδα η οποία πρέπει να είναι μέτρια προς σοβαρή.

- Σε ασθενείς με νεφρική νόσο
- Σε ασθενείς με διαταραχές στην αιμόσταση
- Σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ενεργό αιμορραγία
- Σε εγκυμονούσες και γυναίκες που θηλάζουν
- Σε παιδιά κάτω των 18 ετών
- Σε ασθενείς με ηπατική νόσο

Παρενέργειες της χορήγησης των DOACS:

- Αιμορραγία
- Αναιμία
- Δυσπεψία από το Dabigatran και το Apixaban
- Γαστρίτιδα
- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων που προκαλεί θρομβοπενία
- Αλλεργική αντίδραση

Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα:

- ✓ Αντισπασμωδικά, ειδικά με τα βαρβιτουρικά
- ✓ Αντιρετροϊκά
- ✓ Αντιμυκητιακά
- ✓ Αντιαιμοπεταλιακά
- ✓ Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

3.2.1. Rivaroxaban

Η ριβαροξαμπάνη πήρε έγκριση από τον FDA το 2011. Πρόκειται για έναν από τους στόματος άμεσο αναστολέα του παράγοντα Χα, έχει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, μικρό κίνδυνο για αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και δεν χρειάζεται εργαστηριακό έλεγχο. Η προτεινόμενη δοσολογία είναι 15-20mg μία φορά ημερησίως το μεσημέρι στο μέσο του γεύματος. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η κάθαρση της κρεατινίνης είναι κάτω από 50 (ClCr<50) δίνεται η μικρότερη δόση, δηλαδή τα 15mg, ενώ σε σταθερή

καρδιαγγειακή νόσο δίνεται σε δόση 2,5mg. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η κάθαρση της κρεατινίνης είναι κάτω από 30 (ClCr<30) δίνεται με ασφάλεια σε δόση 15mg. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς στο 35%. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 7-11 ώρες και φτάνει στο peak της δράσης του σε 2-4 ώρες. Η χρήσης της ριβαροξαμπάνης ενδείκνυται για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου, για την πρόληψη της συστηματικής εμβολής στην κολπική μαρμαρυγή και σε ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδική ισχαιμική προσβολή¹¹. Πρόκειται για ένα αντιπηκτικό με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό.

3.2.2. Apixaban

Η απιξαμπάνη πήρε έγκριση από τον FDA το 2012. Είναι και αυτή ένας από τους στόματος άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα και δεν αλληλεπιδρά με τροφές. Χορηγείται σε δόση 5mg δύο φορές ημερησίως όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 90-30. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η κάθαρση της κρεατινίνης είναι κάτω από 30 (ClCr<30) δίνεται με ασφάλεια σε δόση 2,5mg. Σε περίπτωση που ο ασθενής πληροί δύο από τα παρακάτω κριτήρια, δηλαδή έχει κρεατινίνη μεγαλύτερη από 1,5mg/dl ή το βάρος σώματός του είναι κάτω από 60 ή η ηλικία του είναι άνω των 80, τότε μειώνεται η δόση στα 2,5mg¹². Το ίδιο θα συμβεί και σε ασθενείς με νεφρική νόσο, δηλαδή σε κάθαρση κρεατινίνης 30-15. Απαγορεύεται η χορήγησή του σε αιμοκάθαρση. Έχει τη μικρότερη απέκκριση από τους νεφρούς στο 27%. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες και φτάνει στο peak της δράσης του σε 2-4 ώρες. Η απιξαμπάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη από εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και για την προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολική νόσο¹⁰.

3.2.3. Edoxaban

Η εντοξαμπάνη πήρε έγκριση από τον FDA το 2015. Πρόκειται για έναν ακόμα από τους στόματος άμεσο αναστολέα του παράγοντα Χα. Κυκλοφορεί στην Αμερική και σε κάποιες χώρες της Ευρώπης. Ωστόσο, δεν κυκλοφορεί

την Ελλάδα. Χορηγείται σε δόση 60mg μία φορά ημερησίως. Σε περίπτωση που ο ασθενής έχει κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 50 ($\text{ClCr} < 50$) δίνεται η μικρότερη δόση, δηλαδή τα 30mg. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς στο 50%⁴¹. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 10-14 ώρες και ταχεία έναρξη δράσης, καθώς φτάνει στο peak της δράσης του σε 1-2 ώρες. Απαγορεύεται η χορήγησή του όταν η κάθαρση της κρεατινίνης είναι μικρότερη από 30 ($\text{ClCr} < 30$). Χορηγείται για την αποφυγή ενός εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας και για την προφύλαξη και τη θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης¹⁰.

3.2.4. Dabigatran

Η νταμπιγκατράνη πήρε έγκριση από τον FDA το 2010. Πρόκειται για έναν από τους στόματος άμεσο αναστολέα της θρομβίνης (IIa)⁴⁰. Αποτελεί προφάρμακο και μέσω εστερασών μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη που είναι το dabigatran. Είναι ένα ισχυρό αντιπηκτικό με αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας¹⁰. Η συνιστώμενη δόση είναι 110 ή 150 mg δύο φορές ημερησίως (πρωί-βράδυ). Απαγορεύεται η χορήγησή του όταν η κάθαρση της κρεατινίνης είναι κάτω από 30 ($\text{ClCr} < 30$). Απεκκρίνεται στο μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τα υπόλοιπα DOAC από τους νεφρούς στο 80%. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2-17 ώρες και γρήγορη δράση. Επιπλέον, μειώνει τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Σε ηλικία ≥ 80 χορηγείται στη μικρότερη δόση, δηλαδή στα 110mg. Το dabigatran δεν απαιτεί εργαστηριακό έλεγχο και μένει ανεπηρέαστο από διαιτητικές συνήθειες. Ωστόσο, επειδή μεταφέρεται από την πρωτεΐνη μεταφορά P-gp χρήζει ιδιαίτερης προσοχής σε περιπτώσεις κατά τις οποίες χορηγείται σε συνδυασμό με φάρμακα τα οποία αναστέλλουν την P-gp. Το αντίδοτο που χρησιμοποιείται ευρέως είναι το Idarucizumab. Χορηγείται για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και στην προφυλακτική αγωγή για την φλεβική θρομβοεμβολή¹⁰.

Παρακάτω παραθέτουμε τις συνιστώμενες δοσολογίες σε κάποιες παθολογικές καταστάσεις:

- Μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή (NVAf):
 - ✓ Rivaroxaban 20mg μία φορά ημερησίως
 - ✓ Apixaban 5mg δύο φορές ημερησίως
 - ✓ Dabigatran 150mg δύο φορές ημερησίως
 - ✓ Edoxaban 60mg μία φορά ημερησίως
- Πρόληψη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE):
 - ✓ Rivaroxaban 15mg δύο φορές ημερησίως για λιγότερες από 21 ημέρες και έπειτα 20mg μία φορά ημερησίως
 - ✓ Apixaban 10mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες και έπειτα 5mg δύο φορές ημερησίως
 - ✓ Ενέσεις μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνης (LMWH) για 5-10 ημέρες και έπειτα Dabigatran 150mg δύο φορές ημερησίως
 - ✓ Ενέσεις μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνης (LMWH) για 5-10 ημέρες και έπειτα Edoxaban 60mg μία φορά ημερησίως

3.3. Ενέσιμα αντιπηκτικά

Πρόκειται για μία κατηγορία φαρμάκων τα οποία χορηγούνται παρεντερικά, είτε ενδοφλέβια είτε υποδόρια. Οι ηπαρίνες δεν είναι θρομβολυτικά φάρμακα, δηλαδή δεν λύουν τον θρόμβο, αλλά αποτρέπουν την επέκταση του θρόμβου και την πρόκληση πνευμονικής εμβολής. Επομένως, οι ηπαρίνες δεν είναι κατάλληλες για την αντιμετώπιση εκτεταμένων βαριών εν τω βάθει θρομβώσεων και για μαζική πνευμονική εμβολή.

3.3.1. Κλασική Ηπαρίνη (UFH)

Το πρώτο αντιπηκτικό που ανακαλύφθηκε τυχαία το 1916 από τον McLean ήταν η κλασική ηπαρίνη. Ωστόσο, εκείνη την εποχή η ηπαρίνη ήταν ένα μείγμα ουσιών που ήταν τοξική για τον άνθρωπο και δεν μπορούσε να

χρησιμοποιηθεί. Το 1935 παράχθηκαν μεγάλες ποσότητες σε καθαρή μορφή. Η κλασσική ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1937 σε ασθενή με εν τω βάθου φλεβική θρόμβωση και το 1948 σε ασθενή με πνευμονική εμβολή. Αρχικά η ηπαρίνη είχε ονομασθεί αντι-προθρομβίνη και το 1918 ο Howell την ονόμασε ηπαρίνη, από την ελληνική λέξη ήπαρ, διότι πρωτοπαρασκευάστηκε από το ήπαρ σκύλου.

Πρόκειται για μία φυσική ουσία, δηλαδή απαντάται στη φύση, σε διάφορα θηλαστικά. Παράγεται και αποθηκεύεται στα μαστοκύτταρα και ανευρίσκεται σε ποικίλους ιστούς, κυρίως στους πνεύμονες, στο έντερο, στο ήπαρ, διαφόρων θηλαστικών. Η ηπαρίνη που χρησιμοποιείται είναι είτε βόειας είτε χοίρειας προέλευσης. Αποτελεί ένα ανομοιογενές μίγμα φυσικών, αρνητικά φορτισμένων, όξινων πολυσακχαριδικών αλύσεων, τις γλυκοσαμινογλυκάνες, με μεγάλη ετερογένεια (MB 4.000-50.000 D). Δρα έμμεσα αναστέλλοντας τους παράγοντες Χα και ΙΙα αφού πρώτα συνδεθεί με την αντιθρομβίνη. Το ενεργό της κέντρο με το οποίο ασκείται η αντιπηκτικής της δράση είναι ένας πεντασακχαρίτης (συγκεκριμένη διάταξη 5 μονοσακχαριτών).

Κάποια πλεονεκτήματα της ηπαρίνης είναι τα παρακάτω. Η κλασσική ηπαρίνη είναι το πιο γρήγορα δρών αντιπηκτικό, μόλις εισέλθει στην κυκλοφορία συνδέεται με την αντιθρομβίνη και άμεσα ξεκινάει την αντιπηκτική της δράση. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 60-90 λεπτά και η δράση της ελέγχεται από τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης-aPTT. Επίσης, είναι ασφαλής στην εγκυμοσύνη, διότι είναι μεγάλου μοριακού βάρους, οπότε δεν διαπερνά τον πλακούντα. Η χορήγηση της είναι ασφαλής σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, διότι δεν μεταβολίζεται από τους νεφρούς. Τέλος, υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο, η θειϊκή πρωταμίνη. Είναι γνωστό πως όσο μεγαλύτερο το μοριακό βάρος τόσο και σε μεγαλύτερο βαθμό εξουδετερώνεται. Επομένως, η κλασσική ηπαρίνη εξουδετερώνεται στο 100%.

Στα μειονεκτήματα της κλασσική ηπαρίνης είναι ο τρόπος δράσης της (έμμεση αντιπηκτική δράση μέσω αντιθρομβίνης), διότι σε περίπτωση θρομβοφιλίας, όπου έχουμε ανεπαρκή αντιθρομβίνη, δεν δρα. Χορηγείται παρεντερικά και απαιτεί έλεγχο. Τέλος, έχει ως ανεπιθύμητες ενέργειες την

αιμορραγία, προκαλεί αλωπεκία, υπερκαλιαιμία, οστεοπόρωση και θρομβοπενία από ηπαρίνη (HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA-HIT).

Η ηπαρίνη είναι ένα χρήσιμο και αποτελεσματικό αντιπηκτικό για την αντιμετώπιση και την πρόληψη των θρομβώσεων, χορηγείται στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και χάρη σε αυτήν έγιναν εφικτές η εξωσωματική κυκλοφορία, οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και η αιμοκάθαρση.

Απαγορεύεται η χορήγηση ηπαρίνης σε ανθρώπους, οι οποίοι έχουν αλλεργία στην ηπαρίνη ή στα έκδοχα, σε όσους έχουν ιστορικό HIT, όταν εμφανίζουν μείζονα αιμορραγία ή έχουν σηπτική ενδοκαρδίτιδα.

Αρχικώς, ένας ασθενής που θα υποστεί μία θρόμβωση θα του χορηγηθεί μία δόση εφόδου (5000-10000 μονάδες) και στη συνέχεια στάγδην ενδοφλέβια συνεχής έγχυση της ηπαρίνης. Η πρώτη μέτρηση είναι απαραίτητο να συμβεί 6 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης της δόσης εφόδου και εν συνεχεία τουλάχιστον μία φορά κάθε 24 ώρες. Ο στόχος είναι ένα aPTT 1,5 με 2 φορές των τιμών του μάρτυρα (50 με 70 sec). Θα πρέπει να χορηγείται με αντλία.

Η κλασσική ηπαρίνη κατεξοχήν αποβάλλεται από το ήπαρ, καθόλου από τους νεφρούς. Συνεπώς, χορηγείται ακόμα και σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια.

3.3.2. Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) (μMBH)

Το 1976 παρασκευάστηκαν οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους, οι οποίες χρησιμοποιούνται έως και σήμερα.

Παράγονται μετά από πολυμερισμό της κλασσικής ηπαρίνης. Ανάλογα με την μέθοδο παρασκευής που χρησιμοποιείται (φυσική, χημική, ενζυμική, κλπ) παράγονται και οι διάφορες μMBH, με MB από 7000 έως 2000 D. Δρουν έμμεσα μέσω της αντιθρομβίνης αναστέλλοντας τους παράγοντες Χα και IIa. Φτάνουν στη μεγαλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από 3-4 ώρες. Έχουν χρόνο ημίσειας ζωής 5-8 ώρες ανάλογα με το σκεύασμα και

αυτό μας επιτρέπει να τη χορηγούμε υποδορίως 1 ή 2 φορές την ημέρα. Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή διότι αποβάλλονται μερικώς από τους νεφρούς σε αντίθεση με την κλασσική ηπαρίνη που δεν αποβάλλεται καθόλου από τους νεφρούς.

Οι μMBH ανήκουν στην ίδια φαρμακολογική οικογένεια και παρουσιάζουν ομοιότητες ως προς την βασική τους δομή και τον τρόπο δράσης τους. Ωστόσο μεταξύ τους παρουσιάζουν διαφορές ώστε να μην θεωρείται ένα φάρμακο, δηλαδή έχουν διαφορετικό τρόπο παρασκευής και αποτελούν μία ετερογενή οικογένεια αντιπηκτικών με φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες. Για τον λόγο αυτό δεν είναι ανταλλάξιμες.

Στις μMBH ανήκουν το Innohep (MB 5500), το Clexane (MB 4600), το Fraxiparin (MB 4500), το Ivor (MB 3500) κλπ.

Οι ιδιότητες των ηπαρινών εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από το μοριακό τους βάρος. Όσο μεγαλύτερο το μοριακό βάρος τόσο μεγαλύτερη ηπατική αποβολή και τόσο λιγότερη νεφρική αποβολή.

Χορηγούνται είτε για προφύλαξη είτε για θεραπεία. Όταν χορηγούνται για θεραπευτικό σκοπό η δόση της πάντα προσαρμόζεται στο σωματικό βάρος, μία με δύο φορές την ημέρα μόνο υποδορίως, με τη σύριγγα κάθετα ή υπό γωνία 45° και χωρίς να αφαιρεθεί η μικρή φυσαλίδα αέρα που περιέχει η σύριγγα.

Τόσο η προφυλακτική όσο και η θεραπευτική χορήγηση μMBH δεν απαιτούν εργαστηριακή παρακολούθηση. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες εξαιρέσεις στις οποίες είναι απαραίτητη η παρακολούθηση. Αυτές είναι η εγκυμοσύνη, η νεφρική ανεπάρκεια, η παχυσαρκία και σε ελλιποβαρή άτομα. Ο έλεγχος σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται με την αντι-Χα δραστικότητα. Θα πρέπει να σημειώσουμε πως η αιμοληψία για τον έλεγχο είναι απαραίτητο να γίνει στις 4 ώρες από τη χορήγησή της και θα πρέπει να ελέγχεται περιοδικά, τουλάχιστον στο δμηνο, ο αιματοκρίτης και η νεφρική λειτουργία.

Οι μMBH είναι τα λιγότερα αιμορραγικά φάρμακα. Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται όταν συνδυάζεται με κάποιο αντιαιμοπεταλιακό ή με κάποιο αντιφλεγμονώδες φάρμακο. Μεγαλύτερο κίνδυνο έχουν οι ασθενείς με

νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια ή θρομβοπενία. Απαιτείται προσοχή όταν ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε οσφυονωτιαία παρακέντηση (σε προφυλακτική δόση ηπαρίνης πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 12 ώρες και σε θεραπευτική δόση πρέπει να περάσουν 24 ώρες, αλλιώς υπάρχει κίνδυνος αιματώματος μέσα στο νωτιαίο σωλήνα και παράλυση του ασθενή). Κατά κανόνα θα πρέπει να αποφεύγονται ενδομυϊκές ενέσεις και επιτρέπονται υποδόριες ή ενδοφλέβιες ενέσεις.

Στα πλεονεκτήματα είναι εξίσου αποτελεσματικές με την κλασσική ηπαρίνη, αλλά εμφανίζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Χορηγούνται υποδορίως και όχι ενδοφλεβίως. Κατά κανόνα δεν απαιτούν συστηματική παρακολούθηση. Αποτελούν αντιπηκτικά εκλογής καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, επειδή δεν διαπερνούν πλακούντα.

Ωστόσο, παρουσιάζουν και κάποιες ανεπιθύμητες δράσεις. Δρουν έμμεσα μέσω αντιθρομβίνης, άρα αν δεν υπάρχει αντιθρομβίνη δεν θα δράσουν. Απαιτείται προσοχή στη νεφρική ανεπάρκεια. Αν και είναι θετικό ότι χορηγούνται υποδορίως, ωστόσο μειονεκτούν έναντι φαρμάκων που λαμβάνουμε από το στόμα. Εξουδετερώνονται μερικώς μόνο από το αντίδοτο, τη θειϊκή πρωταμίνη. Ακόμη, προκαλούν αιμορραγία. Στις παρενέργειες των μΜΒΗ ανήκει και η ήπια αύξηση των τρανσαμινασών. Πρόκειται για μία αθώα κατάσταση, χωρίς καμία κλινική σημασία, η οποία υποχωρεί μετά τη διακοπή της ηπαρίνης, ωστόσο δεν απαιτεί διακοπή της ηπαρίνης και δεν χρειάζεται διερεύνηση των τρανσαμινασών. Μία ακόμη παρενέργεια είναι η οστεοπόρωση³⁷. Με τις μΜΒΗ ο κίνδυνος είναι μικρότερος σε σχέση με την κλασσική ηπαρίνη. Όσο μεγαλύτερη δόση ηπαρίνης δώσουμε και όσο μεγαλύτερη η διάρκεια τόσο αυξάνει ο κίνδυνος. Η πρόκληση οστεοπόρωσης έχει σημασία στην εγκυμοσύνη και σε ηλικιωμένες γυναίκες. Τέλος, το σύνδρομο θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη (HIT) αποτελεί την πιο σοβαρή επιπλοκή της ηπαρίνης. Παρατηρείται στο 2-3% των ασθενών που λαμβάνουν κλασσική ηπαρίνη και στο 0,2% των ασθενών που λαμβάνουν μΜΒΗ. Είναι εφικτό να προκληθεί ανεξάρτητα από το είδος, την δόση και τον τρόπο χορήγησης της ηπαρίνης.

3.3.3. Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης (Ηπαρινοειδές)

Το 1998 άρχισαν να μπαίνουν στην κλινική πράξη μία ομάδα φαρμάκων που χαρακτηρίζονται ως άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης. Κύριος εκπρόσωπος το Danaparoid.

Είναι ένα μίγμα αντιθρομβωτικών γλυκοζαμινογλυκανών που διαφέρει δομικά και φαρμακολογικά από την ηπαρίνη. Περιέχει ηπαράνη, δερματάνη, χονδροειτίνη. Έχει μοριακό βάρος 5500 D. Προέρχεται από τον εντερικό βλεννογόνο του χοίρου. Έχει κατεξοχήν αντι-Χα δράση⁵⁷ και μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής 24 ώρες και γι αυτό το λόγο δεν είναι απαραίτητος ο εργαστηριακός έλεγχος. Αν χρειαστεί εργαστηριακός έλεγχος προτείνεται ο έλεγχος της αντι-Χα δραστηριότητας⁹. Αποβάλλεται από τους νεφρούς, χορηγείται υποδορίως και έχει μόνη και απόλυτη ένδειξη το HIT.

3.3.4. Fondaparinux

Παρασκευάστηκε το 2002. Είναι ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης. Δρα έμμεσα μέσω αντιθρομβίνης, αλλά αναστέλλει μόνο τον παράγοντα Χα³⁹. Έχει εφάμιλλη αποτελεσματικότητα με τις μΜΒΗ. Μεγάλο πλεονέκτημα ότι δεν ενοχοποιείται για HIT ούτε προκαλεί οστεοπόρωση. Έχει το μικρότερο μοριακό βάρος, 1810 D. Είναι κοινά αποδεκτό πως όσο ελαττώνεται το μοριακό βάρος τόσο αυξάνεται η νεφρική κάθαρση και τόσο σε μικρότερο βαθμό εξουδετερώνεται, δηλαδή το Arixtra εξουδετερώνεται στο 0%. Επομένως, όταν ο ασθενής έχει κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 50 απαγορεύεται η χορήγηση του Arixtra. Επιπλέον, έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής 18ώρες (όσο πέφτει το μοριακό βάρος τόσο ανεβαίνει ο χρόνος ημίσειας ζωής), χορηγείται μία φορά ημερησίως και φτάνει το peak της δράσης του σε 2 ώρες. Δεν υπάρχει αντίδοτο και λόγω του μικρού μοριακού βάρους δεν εξουδετερώνεται καθόλου από την πρωταμίνη. Απεκκρίνεται αποκλειστικά από τους νεφρούς. Χορηγείται υποδορίως με μία ένεση το 24ωρο και δεν χρειάζεται παρακολούθηση του αποτελέσματος. Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία δίνεται σε μικρότερη δόση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Ήδη από το 1865 περιγράφηκε το αιμοπετάλιο σαν μία κοκκιώδη μάζα για να φτάσουμε τελικά το 2012 έως το 2015 και να έχουμε τις πρώτες οδηγίες για τον έλεγχο της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Αυτό επιτεύχθηκε με τις μεθόδους του εργαστηρίου (όπως π.χ. η δοκιμασία συσσώρευσης-συσσωρευομετρία οπτικής διαπερατότητας LTA, η κυτταρομετρία ροής, κλπ), αλλά και τα μηχανάκια point of care (όπως π.χ. ο αυτόματος αναλυτής PFA-100, το VerifyNow, το Multiple Electrode Aggregometry (MEA), κλπ), δηλαδή εύκολες και απλές συσκευές, τα οποία είναι χρήσιμα για τον έλεγχο της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και επομένως την απόκριση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Αυτές, λοιπόν, οι δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων αναπτύχθηκαν βασιζόμενες στην αξιολόγηση της προσκόλλησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κάτω από συνθήκες υψηλού οξειδωτικού στρες, στην ανάλυση των φυσικών ιδιοτήτων του θρόμβου και στην καταμέτρηση των διαφόρων συστατικών των αιμοπεταλίων.

Υπάρχουν, λοιπόν, μέθοδοι που μετρούν τα αιμοπετάλια και τη μορφολογία τους, όπως η γενική αίματος, ο χρόνος ροής, η gold standard μέθοδος που είναι η συσσώρευομετρία οπτικής διαπερατότητας ή αλλιώς ακριβομετρία και οι ταχείες μέθοδοι point of care που γίνονται δίπλα στο κρεβάτι του ασθενή και εύκολα και γρήγορα μας δίνουν απαντήσεις για τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και την απόκριση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Για αυτό τον έλεγχο χρησιμοποιούμε είτε ολικό αίμα είτε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια.

Κάποιες φορές, είναι απαραίτητο να πραγματοποιήσουμε έλεγχο της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων για να διαπιστώσουμε την ανταπόκριση του κάθε ασθενή στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ιδιαίτερα στην κλοπιδογρέλη. Αυτό συμβαίνει διότι υπάρχουν ασθενείς που έχουν αντίσταση στη θεραπεία, δηλαδή λαμβάνουν το φάρμακο αλλά δεν επιτυγχάνεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα και συνεπώς είναι εύκολο να θρομβωθούν, αλλά και

ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν το φάρμακο και διαπιστώνουμε ένα αποτέλεσμα πέρα των θεραπευτικών ορίων και επομένως είναι εύκολο να αιμορραγήσουν. Φυσικά υπάρχουν και οι ασθενείς που επιτυγχάνουν την ιδανική απόκριση, δηλαδή λαμβάνουν το φάρμακο στη σωστή δόση και εκείνο δρα. Ακόμη και οι νεότεροι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, όπως η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη παρουσιάζουν μία μεταβλητότητα στην απάντηση, αλλά μειωμένη, γιατί η πρασουγρέλη μεταβολίζεται σε ένα βήμα σε σχέση με τα δύο βήματα της κλοπιδογρέλης και η τικαγρελόρη δεν υφίσταται κανένα μεταβολισμό, γιατί δεν είναι προφάρμακο, αλλά ενεργός μεταβολίτης.

Αυτή την μεταβλητότητα στην απάντηση στην αγωγή είναι εφικτό να επηρεάσουν οι παρακάτω παράγοντες:

- Ζητήματα απορρόφησης, δηλαδή ζητήματα κινητικής
- Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική
- Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων, δηλαδή οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων
- Ο μεταβολισμός και επομένως η φαρμακογενετική
- Θέματα συμμόρφωσης

Τροποποιήσιμοι παράγοντες που επηρεάζουν τη μεταβλητότητα στην απόκριση είναι:

- Ο διαβήτης
- Το κάπνισμα
- Η παχυσαρκία
- Οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα
- Η φλεγμονή

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες που επηρεάζουν τη μεταβλητότητα στην απόκριση είναι:

- Η ηλικία
- Το φύλο
- Η νεφρική νόσος

4.1. Δοκιμασία συσσώρευσης-συσσωρευομετρία οπτικής διαπερατότητας LTA (Light Transmittance Aggregometry)

Η gold standard ή αλλιώς χρυσή μέθοδος αναφοράς είναι η συσσωρευομετρία οπτικής διαπερατότητας (Light transmittance aggregometry, LTA). Αποτελεί την πλέον χρησιμοποιημένη μέθοδο μελέτης της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και γι' αυτό το λόγο θεωρείται μέθοδος αναφοράς. Είναι πολύ αξιόπιστη με ακρίβεια και επαναληψιμότητα. Ωστόσο, απαιτεί εργαστήριο και υψηλή εξειδίκευση προσωπικού και εμπειρία στη μελέτη των αιμοπεταλίων. Επομένως, είναι δύσκολο να εφαρμοστεί στην καθημερινή κλινική πράξη και περιορίζεται σε εξειδικευμένα εργαστήρια, αν και ο έλεγχος της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τη χρήση LTA έδωσε τη δυνατότητα πρόβλεψης των αρνητικών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Η συσσωρευομετρία οπτικής διαπερατότητας μετράει την αύξηση της έντασης του φωτός, το οποίο περνάει μέσα από ένα δείγμα πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια, τα οποία με την προσθήκη ενός ενεργοποιητή σχηματίζουν σωρούς⁴⁸. Αυτό οδηγεί σε μείωση της θολερότητας του πλάσματος και διευκολύνει τη δίοδο της φωτεινής δέσμης. Η συγκεκριμένη συσκευή χρησιμοποιεί ένα φωτόμετρο και με αυτό γίνεται η καταγραφή του ρυθμού και του μέγιστου ποσοστού της αύξησης από 0% (μέγιστη οπτική πυκνότητα) μέχρι 100% (χωρίς οπτική πυκνότητα). Με αυτό τον τρόπο αυτό το σήμα απεικονίζεται σε μία γραφική καμπύλη, η οποία είναι παράλληλη με την αύξηση της εκπομπής του φωτός κατά τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων^{15,49}.

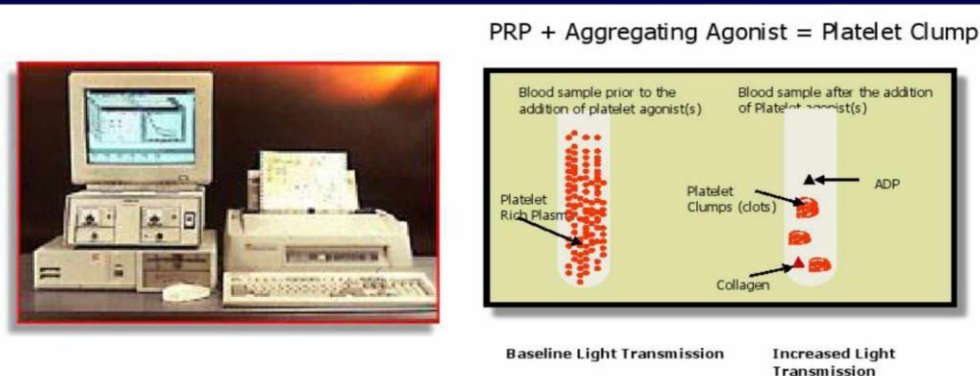
Ο χρόνος λειτουργίας που απαιτείται για την LTA και για μία δοκιμή είναι 30 λεπτά έως 1 ώρα. Ωστόσο, με συσσωρευόμετρο 4 ή 8 καναλιών είναι εφικτό να πραγματοποιηθούν πολλές δοκιμές παράλληλα. Κατά τη διαδικασία είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν δύο φυγοκεντρήσεις για τη δημιουργία πλάσματος πλούσιου (PRP) και φτωχού (PPP) σε αιμοπετάλια. Το φτωχό σε αιμοπετάλια πλάσμα είναι χρήσιμο ως μέτρο στην ένταση της οπτικής πυκνότητας⁶. Είναι απαραίτητο ένα δείγμα με όγκο έως 45ml σε σωληνάριο με αντιπηκτικό κιτρικού νατρίου και η εκτέλεση πρέπει να γίνει

μέσα σε 30λεπτά έως 4ώρες από τη λήψη του αίματος και την ίδια ώρα της ημέρας κάθε φορά, διότι είναι γνωστό ότι η LTA μειώνεται το απόγευμα συγκριτικά με το πρωί. Ο ορός δεν πρέπει να είναι αιμολυμένος ή λιπαιμικός, διότι η αιμόλυση επηρεάζει με δύο τρόπους. Πρώτον, το ADP που ελευθερώνεται από τα λυμένα ερυθροκύτταρα είναι εφικτό να ευαισθητοποιήσει τα αιμοπετάλια σε μία επακόλουθη ενεργοποίηση και δεύτερον, η παρουσία αιμοσφαιρίνης είναι εφικτό να μειώσει τη δίοδο του φωτός, ανάλογα με το συγκεκριμένο μήκος κύματος που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της θολερότητας¹⁶.

Η δοκιμασία συσσώρευσης βασίζεται στο φαινόμενο συσσώρευσης τους *in vitro* παρουσία συγκεκριμένων ενεργοποιητών. Ως ενεργοποιητές, για την αξιολόγηση της απόκρισης στην ασπιρίνη, γίνεται χρήση του αραχιδονικού οξέος, του κολλαγόνου και της επινεφρίνης, ενώ για την εκτίμηση της απόκρισης στην κλοπιδογρέλη γίνεται χρήση του ADP. Στα δείγματα στα οποία έχει γίνει αναστολή της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης, εξαιτίας των φαρμάκων, υπάρχει μειωμένη μετάδοση φωτός συγκριτικά με εκείνα στα οποία έχει επιτευχθεί συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Όταν παρουσιάζεται μειωμένη συσσώρευση, τότε το φάρμακο δρα¹⁷.

Η LTA είναι μία πολύπλοκη δοκιμασία. Κρίνεται απαραίτητη η προετοιμασία PRP, η ανασύσταση των αντιδραστηρίων και η χρήση πιπέτας για την ανάμειξη του PRP με τον ενεργοποιητή στις κυβέττες της συσκευής¹⁶. Το αποτέλεσμα της μέτρησης μπορεί να επηρεαστεί από τη διαδικασία της αιμοληψίας, των αριθμό των αιμοπεταλίων, τη θερμοκρασία, το pH, τη διατροφή, τα φάρμακα, την ταχύτητα ανάδευσης και το χρόνο εξέτασης του δείγματος¹⁷.

Measuring Platelet Reactivity with *Light Transmittance Aggregometry (LTA)*



- Maximal platelet aggregation, MPA (%): max aggregation compared with platelet poor reference, higher number means GREATER reactivity (less antiplatelet effect)
- Inhibition of platelet aggregation, IPA (%): relative change in max aggregation compared with before exposure to antiplatelet agent. Higher number means GREATER antiplatelet effect

SCRIPPS CLINIC

Εικόνα 1. Συσσωρευομετρία οπτικής διαπερατότητας LTA (Light Transmittance Aggregometry)

4.2. Κυτταρομετρία ροής

4.2.1. Φωσφορυλίωση της φωσφοπρωτεΐνης VASP (VASP assay)

Μία ακόμα εργαστηριακή μέθοδος είναι η φωσφορυλίωση της φωσφοπρωτεΐνης VASP (vasodilator stimulated phosphoprotein) (VASP test). Αυτή χρησιμοποιεί κυτταρομετρία ροής, ένα μηχάνημα που επίσης είναι δύσκολο να βρίσκεται σε κάθε εργαστήριο και χρειάζεται εξειδίκευση και εμπειρία. Η κυτταρομετρία ροής καθιστά δυνατή την αξιολόγηση της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων σε απόκριση σε αγωνιστές ex vivo και την παρουσία κυκλοφορούντων ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, συμπλεγμάτων λευκοκυττάρων-αιμοπεταλίων και μικροσωματιδίων προερχόμενων από αιμοπετάλια¹⁸. Είναι χρήσιμη για να μετρηθεί η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η φωσφορυλίωση της φωσφοπρωτεΐνης VASP χρησιμοποιεί το προσδιορισμό της διεγερόμενης

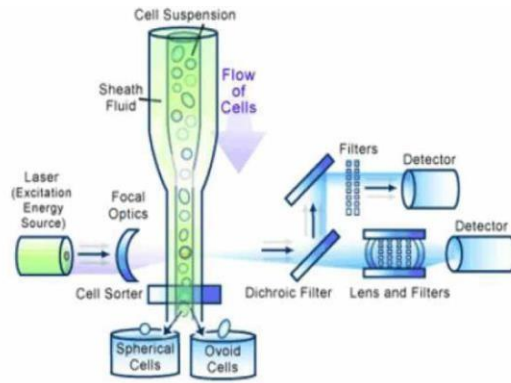
από αγγειοδιασταλτικά φωσφοπρωτεΐνης και μετράει την αναστολή της VASP σε ολικό αίμα με κιτρικό άλας. Αυτή η ανάλυση αποτελεί ένα μέτρο του επιπέδου της ενεργοποίησης του υποδοχέα P2Y12 των αιμοπεταλίων. Η αναλογία αποφωσφορυλιωμένων προς φωσφορυλιωμένων VASP αποτελεί ένα ειδικό μέτρο της δραστικότητας του P2Y12 που εκφράζεται ως δείκτης δραστικότητας των αιμοπεταλίων (PRI- Platelet Reactivity Index)¹⁸. Με βάση το δείκτη PRI εκτιμούμε τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ή αλλιώς την απόκριση των αιμοπεταλίων στη δράση των θειενοπυριδινών, η οποία ποσοτικοποιείται με τον δείκτη αιμοπεταλιακής δραστικότητας (Platelet Reactivity Index, PRI) που συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων:

$$PRI = [(MFI_{c \text{ PGE1}} - MFI_{c \text{ (PGE1+ADP)}}) / MFI_{c \text{ PGE1}}] \times 100.$$

Είναι ένας δείκτης ενεργότητας των αιμοπεταλίων και με βάση το νούμερο που παίρνουμε καταλήγουμε στο αν ο ασθενής μας έχει αντίσταση ή όχι στην κλοπιδογρέλη. Όταν ένα αιμοπετάλιο έχει υψηλή αντιδραστικότητα παρά το γεγονός ότι ο ασθενής παίρνει αγωγή τότε έχουμε αντίσταση και επομένως κακή απόκριση. Οι χαμηλές τιμές του PRI δείχνουν την καλή αναστολή του P2Y12.

Πλεονέκτημα της μεθόδου VASP αποτελεί το γεγονός ότι η συγκεκριμένη μέθοδος είναι ανεξάρτητη από τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη λειτουργία της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa και επομένως μπορεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς υπό θεραπεία με ανταγωνιστές της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa και κυρίως σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, οι οποίοι υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική¹⁸.

Για τη μέθοδο VASP χρησιμοποιούνται 30μl συνολικά και είναι απαραίτητο ένα ειδικό σωληνάριο 1,8ml BD Vacutainer για τη μεταφορά. Η επεξεργασία των δειγμάτων κρίνεται αναγκαίο να γίνεται εντός 48 ωρών από τη συλλογή¹⁶.



Εικόνα 2. Φωσφορυλίωση της φωσφοπρωτεΐνης VASP (VASP assay)

4.3. Αυτόματος αναλυτής PFA-100 (Platelet functions analyser)

Ο αυτόματος αναλυτής PFA-100 χρησιμοποιείται εύκολα ως point of care μέθοδος, δηλαδή αποτελεί μία δοκιμή λιγότερο εργαστηριακή. Χρησιμοποιεί ένα δείγμα ολικού αίματος με αντιπηκτικό κιτρικού νατρίου⁴⁸, το οποίο αναρροφάται μέσω ενός τριχοειδούς σε δύο διαφορετικά φιαλίδια, τα οποία έχουν μία μεμβράνη στο άκρο τους και σε αυτά βρίσκεται μια καθορισμένη μικροσκοπική οπή (150μm) επικαλυμμένη με κολλαγόνο και ADP (C/ADP) ή με κολλαγόνο και επινεφρίνη (C/EPI). Ο χρόνος που είναι απαραίτητος ώστε να αποφράξουν τα αιμοπετάλια το άνοιγμα ονομάζεται «χρόνος σύγκλεισης», ACT (aperture closing time). Η συγκεκριμένη δοκιμασία είναι ευαίσθητη στις ήπιες ανωμαλίες της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και σε μεταβλητές όπως τα αιμοπετάλια, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και ο αιματοκρίτης.

Σε κάθε δοκιμή χρησιμοποιούμε σωληνάρια vacutaiter, 800μl ολικού αίματος σε αντιπηκτικό κιτρικού άλατος. Η εξέταση είναι εφικτό να πραγματοποιηθεί μέχρι 4 ώρες μετά τη συλλογή. Ενδείκνυται ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι μεγαλύτερος από $150 \times 10^9/L$. Χρησιμοποιούνται ως ενεργοποιητές κολλαγόνο με ADP και προσταγλανδίνη E₁ συμπληρωματικά προκειμένου να ενισχύσουμε την ευαισθησία σε ανταγωνιστές των P2Y₁₂.

Η μέθοδος PFA-100 αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο κυρίως για τη θεραπεία στην ασπιρίνη και μπορεί να καθοδηγήσει τις μεταγγίσεις ειδικά

στην καρδιοχειρουργική. Ωστόσο, η συγκεκριμένη μέθοδος δεν είναι εφικτό να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με θρομβοπενία, καθώς και όταν ο χρόνος σύγκλεισης περνάει κατά πολύ τα όρια του αναλυτή.



Εικόνα 3. Αυτόματος αναλυτής PFA-100

4.4. VerifyNow

Το VerifyNow είναι ένα μικρό μηχανάκι, το οποίο χρησιμοποιεί ολικό αίμα μέσα στην υποδοχή και παίρνουμε και με αυτό ένα δείκτη. Είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη point of care μέθοδος, η οποία εκτιμά τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που ενεργοποιούνται από φυσικούς διεγέρτες (ADP, TRAP, αραχιδονικό). Πιο συγκεκριμένα, για την ανάλυση ασπιρίνης χρησιμοποιούνται αγωνιστές, οι οποίοι περιλαμβάνουν αραχιδονικό οξύ (AA), για τον προσδιορισμό του υποδοχέα P2Y₁₂ αγωνιστές με έναν συνδυασμό διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και προσταγλανδίνης E₁, ενώ για την ανάλυση της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa αγωνιστές που περιλαμβάνουν ένα πεπτίδιο ενεργοποίησης του υποδοχέα της θρομβίνης. Η μέθοδος VerifyNow είναι μία απλή δοκιμασία, η οποία μετράει συσσώρευση αιμοπεταλίων με βάση την αρχή της αλλαγής της οπτικής πυκνότητας του δείγματος αίματος με αντιπηκτικό κιτρικό νάτριο και τα αποτελέσματα εκφράζονται σε μία μονάδα μέτρησης που είναι το PRU (Platelet Reaction Units)⁵⁰, με τις μεγαλύτερες τιμές να δείχνουν υψηλότερη δραστικότητα των αιμοπεταλίων. Ο χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση της εξέτασης

είναι περίπου 5 λεπτά και η συγκεκριμένη συσκευή μπορεί να αναλύσει ένα δείγμα κάθε φορά.

Σε αρκετές μελέτες οι τιμές PRU σχετίζονται με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκδηλώσεις.

Ο εξοπλισμός, ο οποίος χρειάζεται είναι η ίδια η συσκευή και μιας χρήσεως κασέτες διαφορετικών τεστ (Aspirin Test, PRUTest και P2Y12Test). Αυτές οι κασέτες αποθηκεύονται είτε στο ψυγείο (σε αυτή την περίπτωση πρέπει να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν χρησιμοποιηθούν) είτε σε θερμοκρασία δωματίου. Τέλος, δεν χρειάζεται ειδική εκπαίδευση του προσωπικού και δεν απαιτείται ιδιαίτερη προετοιμασία των δειγμάτων μετά την αιμοληψία, επομένως χρησιμοποιείται εύκολα ως point of care μέθοδος.



Εικόνα 4. VerifyNow



Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση των βημάτων ανάλυσης ενός δείγματος

4.5. IMPACT-R: Cone and Platelet Analyzer (CPA)

Μία μέθοδος λιγότερο χρησιμοποιούμενη είναι ο αναλυτής CPA. Πρόκειται για ένα ιξωδόμετρο κώνου-πλάκας, το οποίο μετράει την προσκόλληση και τη συσώρευση των αιμοπεταλίων σε δείγμα αίματος με αντιπηκτικό κιτρικό νάτριο κάτω από στρωτή ροή με ομοιόμορφη υψηλή διάτμηση. Η πλάκα πλένεται με νερό βρύσης και χρωματίζεται με χρώση May-Gruwand. Η ανάλυση των δειγμάτων γίνεται με ανάστροφο μικροσκόπιο φωτός, το οποίο συνδέεται με έναν αναλυτή εικόνας.

Η συγκεκριμένη δοκιμασία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων. Ακόμη, η προσθήκη αγωνιστών αραχιδονικού οξέος (AA) και διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) κατέστησε εφικτή την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη και ανταγωνιστές του υποδοχέα ADP⁴⁰. Τέλος, επειδή η μέθοδος είναι χρονοβόρα και επίπονη και εξαρτάται αυστηρά από κάποιον χειριστή δεν αποτελεί μέθοδο ρουτίνας.



Εικόνα 6. Αναλυτής CPA

4.6. Plateletwork

Ακόμη μία μέθοδος που δεν χρησιμοποιείται συχνά είναι η μέθοδος plateletwork. Πρόκειται για μία απλή διεργασία, η οποία μετράει τον αριθμό των αιμοπεταλίων πριν και μετά τη συσώρευσή τους σε απόκριση σε έναν αγωνιστή (αραχιδονικό οξύ, διφωσφορική αδενοσίνη ή κολλαγόνο) σε δείγμα αίματος σε αντιπηκτικό κιτρικού νατρίου. Αποτελεί μία γρήγορη δοκιμασία, καθώς απαιτούνται μερικά λεπτά για το αποτέλεσμα. Η μέθοδος είναι

απαραίτητο να εκτελεστεί μέσα σε διάστημα 10 λεπτών μετά τη δειγματοληψία^{51,52}.



Εικόνα 7. Plateletworks analyzer

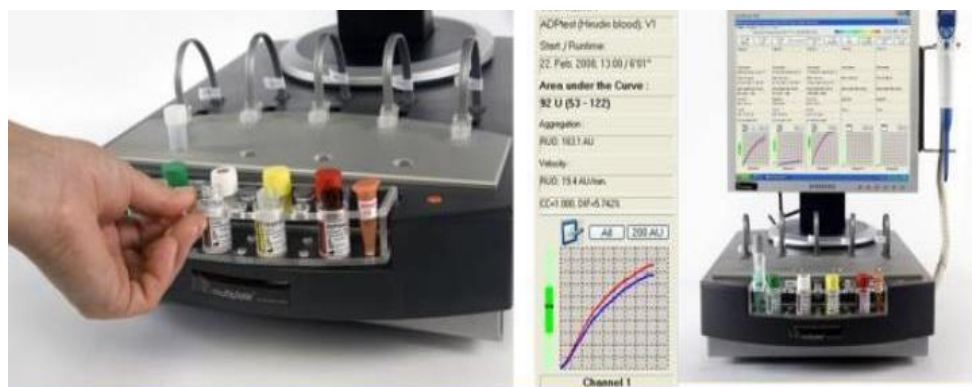
4.7. Multiple Electrode Aggregometry (MEA)

Το Multiple electrode platelet aggregometry (MEA) αποτελεί ακόμα μία point of care μέθοδος, η οποία έχει αναπτυχθεί πρόσφατα σε σχέση με τις προηγούμενες. Χρειάζεται 300μl ολικού αίματος για να ελέγξει τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και χρησιμοποιεί ένα συσσωρευόμετρο αγωγιμότητας, το οποίο λέγεται multiplate analyzer και εφαρμόζει την αρχή της συσσωρευομετρίας αγωγιμότητας σε ολικό αίμα. Πιο αναλυτικά, φυσιολογικός ορός και δείγμα ολικού αίματος διοχετεύονται με πιπέττα σε προθερμασμένα κασέτα μιας χρήσης στους 37°C, ακολουθούμενα από ένα διάλυμα ενεργοποιητή. Καθώς γίνεται η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα ηλεκτρόδια και η συσσώρευσή τους, ο αναλυτής μετράει τις αλλαγές στην εμπέδηση (σύνθετη αντίσταση). Κάθε κασέτα έχει δύο ζεύγη ηλεκτροδίων παρέχοντας έτσι έναν εσωτερικό έλεγχο στα αποτελέσματα.

Στην όλη διαδικασία δεν χρειάζεται φυγοκέντρηση, επομένως είναι απαραίτητος μικρότερος χρόνος για την εκτέλεσή της. Ο χρόνος συνολικά που χρειάζεται για την ολοκλήρωση της διαδικασίας είναι περίπου 15-30 λεπτά για κάθε τεστ. Είναι εφικτό να πραγματοποιηθεί ταυτόχρονα έλεγχος διαφορετικών τεστ, καθώς ο αναλυτής διαθέτει πέντε κανάλια.

Η δοκιμασία εντοπίζει τους ασθενείς σε κίνδυνο δυσμενών καρδιαγγειακών συμβάντων και τα άτομα τα οποία βρίσκονται σε κίνδυνο για αιμορραγία.

Αποτελεί την πιο πρόσφατη, γρήγορη και αξιόπιστη μέθοδο. Είναι λιγότερο τεχνικά απαιτητική και χρονοβόρα, όμως παρουσιάζει παρόμοια μειονεκτήματα με τη μέθοδο LTA. Πιο συγκεκριμένα, οι προαναλυτικές μεταβλητές είναι δυνατό να επηρεάσουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.



Εικόνα 8. Multiple Electrode Aggregometry (MEA)

4.8. Θρομβοελαστογραφία (TEG) και Περιστρεφόμενη θρομβοελαστομετρία (ROTEM)

Άλλες μέθοδοι μέτρησης της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων είναι η Θρομβοελαστογραφία (TEG/Platelet Mapping) και η Περιστρεφόμενη Θρομβοελαστομετρία (ROTEM), οι οποίες κάνουν χαρτογράφηση των αιμοπεταλίων των ασθενών και μας δίνουν αποτελέσματα για την ενεργότητα των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, τα συστήματα αυτά μας δίνουν πληροφορίες γενικά για την αιμόσταση του ασθενή, δηλαδή εικόνες για την πήξη και τη θρομβόλυση. Χρησιμοποιούνται κυρίως από αναισθησιολόγους για να διαπιστώσουν αν είναι απαραίτητο να σταματήσουν την αγωγή και τότε και αν πρέπει να πραγματοποιήσουν μεταγγίσεις με συγκεκριμένα προϊόντα.

Αποτελούν μεθόδους ανάλυσης των ιξωδοελαστικών ιδιοτήτων του θρόμβου και αξιολογούν την ανάπτυξη, τη σταθεροποίηση και τη λύση των θρόμβων.

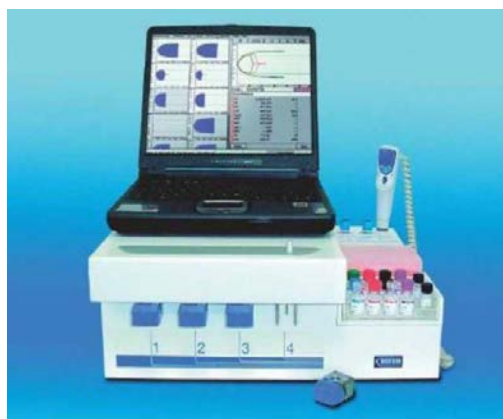
Οι συγκεκριμένοι αναλυτές για να μετρήσουν την ταχύτητα και την δυναμική σχηματισμού ενός θρόμβου κάνουν χρήση ενός συστήματος περιστροφής, το οποίο διαθέτει έναν πείρο κρεμάμενο από ένα σύρμα

στρέψης στη δοκιμασία TEG, και έναν οπτικό ανιχνευτή στη δοκιμασία ROTEM, που καταγράφεται αυτόματα σε μία γραφική παράσταση.

Οι δύο δοκιμές παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες και γι αυτό το λόγο θεωρούνται ισοδύναμες.



Εικόνα 9. TEG/Platelet Mapping



Εικόνα 10. ROTEM

4.9. Γενετικός έλεγχος

Ο γενετικός έλεγχος σχετίζεται με την μοριακή ανάλυση κληρονομικών διαταραχών των αιμοπεταλίων. Ένα παράδειγμα είναι η αντίσταση στην αγωγή με κλοπιδογρέλη. Όσο αφορά τον μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης, ανάλογα με το αν υπάρχει κάποια μετάλλαξη που κωδικοποιεί κάποιο συγκεκριμένο ένζυμο, τότε ο ασθενής μπορεί χαρακτηρίζεται ως καλός ή κακός αποκριτής. Ο λόγος που καταλήγουμε σε αυτή την αντίσταση είναι διότι υπάρχουν κάποιοι πολυμορφισμοί στα γονίδια που κωδικοποιούν το κυτόχρωμα P450 και συγκεκριμένα το ένζυμο 2C19. Αυτά τα ένζυμα είναι υπεύθυνα για να μετατρέψουν το προφάρμακο της κλοπιδογρέλης στον ενεργό μεταβολίτη στο ήπαρ. Η κλοπιδογρέλη υφίσταται διπλό μεταβολισμό στο ήπαρ πριν πάει στον υποδοχέα P2Y₁₂ και συνδεθεί μαζί του μη αντιστρεπτά.

Οι φαρμακογενετικές μέθοδοι είναι είτε εργαστηριακές που μας δίνουν την απάντηση σε 5 ημέρες είτε point of care που μας δίνουν την απάντηση σε 60

λεπτά και ελέγχουν τα αλληλγία κυρίως *2 και *3, αλλά και πιο σπάνια τα *4, *5, *6, *7, *8 και *17.

Ωστόσο, ο έλεγχος του γονοτύπου δεν υποστηρίζεται ώστε να χρησιμοποιήσουμε κατάλληλα την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Η μέτρηση της αιμοπεταλιακής λειτουργίας υπό αγωγή μας βοηθάει να προβλέψουμε την αιμορραγία ή τη θρόμβωση. Προβλέπει αθηροθρομβωτικά και αιμορραγικά συμβάντα, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες ώστε να μπορέσουμε να χρησιμοποιήσουμε αυτά τα test σε ρουτίνα παρά μόνο σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών. Επίσης, στην περίπτωση των χειρουργείων βοηθάει στο να μη χορηγούνται άσκοπα προϊόντα αίματος και να μειώνονται οι χρόνοι αναμονής.

Επιπλέον, υπάρχει ένα θεραπευτικό παράθυρο για την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων. Σε αυτό το θεραπευτικό παράθυρο καταλήγουμε ως εξής: Υπάρχουν οι ασθενείς που υποθεραπεύονται (θρομβωτικοί), αυτοί που υπερθεραπεύονται (αιμορραγικοί) και οι ασθενείς που θεραπεύονται ιδανικά και δεν κινδυνεύουν ούτε από θρόμβωση ούτε από αιμορραγία. Αν ο ασθενής παίρνει κλοπιδογρέλη και έχει VerifyNow>208 έχει αντίσταση (θα ξαναπάθει ένα θρομβωτικό επεισόδιο), ενώ αν έχει VerifyNow <85 θα αιμορραγήσει. Επομένως το θεραπευτικό παράθυρο είναι 85PRU-208PRU. Το παράθυρο για το Multiplate είναι 18U-46U, για το VASP 16%PRI-50%PRI, TEG θρομβοελαστογραφία 31mm-47mm. Συνεπώς, ο έλεγχος της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων μας δίνει ένα θεραπευτικό παράθυρο μέσα στο οποίο ο ασθενής μας είναι ασφαλής ως προς την αιμορραγία και τη θρόμβωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Παρακάτω παραθέτουμε κάποιες γενικές οδηγίες συλλογής δειγμάτων για εξετάσεις πηκτικότητας²¹:

- Γίνεται η αιμοληψία από περιφερική φλέβα και συλλέγεται το αίμα σε σωληνάρια κενού αέρος.
- Κρίνεται απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί βελόνα διαμέτρου 19-22 gauge, διότι πιο μικρή ή πιο μεγάλη διάμετρος ίσως προκαλέσει αιμόλυση η οποία είναι δυνατό να προκαλέσει ψευδή ελάττωση του χρόνου πήξης.
- Στην περίπτωση κατά την οποία το δείγμα λαμβάνεται από κεντρικό φλεβικό καθετήρα θα πρέπει να χορηγηθούν 5ml NS 0,9%, έπειτα απορρίπτονται 5ml αίματος και εν συνεχεία λαμβάνεται το δείγμα.
- Το σωληνάριο του δείγματος θα πρέπει να έχει γεμίσει πλήρως προκειμένου να υπάρχουν εννέα μέρη δείγματος και ένα μέρος αντιπηκτικού στο εσωτερικό του.
- Σε περίπτωση που το σωληνάριο είναι γεμισμένο λιγότερο από 90%, το δείγμα απορρίπτεται, διότι προκαλείται παράταση του χρόνου πήξης.
- Απαγορεύεται να συνδυάσουμε δύο μισογεμισμένα σωληνάρια.
- Θα ήταν σκόπιμο για την ασφάλεια του προς εξέταση δείγματος να απορρίπτουμε τα πρώτα 3ml αίματος και έπειτα να λαμβάνουμε το αίμα στο ειδικό σωληνάριο.
- Κρίνεται σκόπιμο να αποφευχθεί η ταλαιπωρία της φλέβας από την οποία λαμβάνουμε το προς εξέταση δείγμα, διότι αυτό ίσως προκαλέσει ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης.
- Η ανάδευση του δείγματος πρέπει να γίνεται ήπια.
- Στο προς εξέταση δείγμα πρέπει να τοποθετηθεί κατευθείαν ετικέτα με τα στοιχεία του ασθενή.
- Τα δείγματα είναι απαραίτητο να σταλούν στο εργαστήριο για ανάλυση εντός μίας ώρας από την αιμοληψία και σε θερμοκρασία δωματίου. Εξαίρεση αποτελούν τα δείγματα τα οποία περιέχουν ηπαρίνη και τα οποία πρέπει να στέλνονται κατευθείαν μετά την αιμοληψία.

5.1. Χρόνος Προθρομβίνης (PT)

Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) αποτελεί έναν από τους πιο συχνούς εργαστηριακούς ελέγχους της αντιπηκτικής αγωγής. Ελέγχει την εξωγενή οδό την πήξης (VII) και την κοινή οδό (V, X, προθρομβίνη και ινωδογόνο). Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση της διαδικασίας της πήξης του αίματος. Περιλαμβάνει τη μέτρηση του χρόνου που χρειάζεται προκειμένου να σχηματιστεί ο θρόμβος σε ένα δείγμα πλάσματος με αντιπηκτικό κιτρικού νατρίου, μετά από την προσθήκη ασβεστίου και θρομβοπλαστίνης. Ο χρόνος που περνάει από την προσθήκη του αντιδραστηρίου στο δείγμα του ασθενούς μέχρι το σχηματισμό του θρόμβου μετρίεται σε δευτερόλεπτα. Οι τιμές αναφοράς του χρόνου προθρομβίνης είναι περίπου 10-15 sec και εκφράζεται σε σχέση με τον χρόνο μάρτυρα, αλλά εξαρτάται από την ευαισθησία του αντιδραστηρίου θρομβοπλαστίνης ιστού που χρησιμοποιεί το κάθε εργαστήριο, καθώς η θρομβοπλαστίνη κάθε εταιρείας παρουσιάζει διαφορετική ευαισθησία στους διάφορους παράγοντες.

Εξαιτίας των μεγάλων διαφορών στη δραστηριότητα που παρουσιάζουν οι θρομβοπλαστίνες που κυκλοφορούν στο εμπόριο, καθιερώθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η χρήση ενός δείκτη που ονομάζεται INR (International Normalised Ratio), ο οποίος χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της θεραπείας με VKA και το οποίο καθορίζεται από το δείκτη ευαισθησίας του χρησιμοποιούμενου αντιδραστηρίου ISI (International Sensitivity Index), ώστε τα αποτελέσματα των διαφόρων εργαστηρίων να είναι συγκρίσιμα. Για τον υπολογισμό του INR χρησιμοποιείται ο λόγος PT προσαρμοσμένος στον διορθωτικό συντελεστή που λέγεται διεθνής δείκτης ευαισθησίας, δηλαδή $INR = (PT \text{ ασθενούς} / PT \text{ μάρτυρα})^{ISI}$. Συνιστάται οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ως αντιπηκτική θεραπεία τα κουμαρινικά να παρακολουθούνται στο ίδιο εργαστήριο σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας τους. Η θεραπευτική δόση των κουμαρινικών αντιπηκτικών βασίζεται στην τιμή του INR. Οι φυσιολογικές τιμές του INR κυμαίνονται μεταξύ 0,80-1,20, ενώ υπό αντιπηκτική αγωγή τα επιτρεπόμενα όρια του INR είναι 2,00-3,00. Στην περίπτωση που ο ασθενής έχει μεταλλική βαλβίδα θα πρέπει το INR να είναι 2,50-3,50.

Η μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του INR, χρησιμοποιείται ως αρχική εξέταση ελέγχου για την ανίχνευση ανεπαρκειών ενός ή περισσότερων παραγόντων της πήξης (παράγοντες I, II, V, VII, X) καθώς και για την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) είναι ένας από τους παράγοντες, οι οποίοι αξιολογούνται κατά τη διαδικασία προετοιμασίας για μία χειρουργική επέμβαση, καθώς είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε την κατάσταση της πήξης του αίματος του ασθενούς.

Οι έμμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (UFH, LMWH) και του παράγοντα Xa (Fondaparinux) δεν έχουν επίδραση στο χρόνο προθρομβίνης (PT)⁵³. Αντιθέτως, οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (Dabigatran) παρατείνουν το χρόνο προθρομβίνης (PT), δηλαδή το αίμα χρειάζεται πολύ χρόνο για να δημιουργήσει θρόμβο, και αυτή η παράταση δεν ενδείκνυται για την αξιολόγηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου. Στην περίπτωση που ο PT βρίσκεται κοντά στις τιμές αναφοράς δεν αποκλείονται συγκεντρώσεις άμεσων αναστολέων θρομβίνης. Ο δείκτης INR είναι χρήσιμος μόνο για την παρακολούθηση της θεραπείας με VKAs, διότι ο υπολογισμός του διορθώνει μεν την ευαισθησία του αντιδραστηρίου έναντι πολλών παραγόντων πήξης, από την άλλη πλευρά δημιουργεί σφάλμα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται για αναστολείς έναντι ενός παράγοντα πήξης. Οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa (Rivaroxaban, Apixaban) παρατείνουν οριακά το PT ανεξάρτητα από το αντιδραστήριο που χρησιμοποιεί το εργαστήριο. Ο PT ενδέχεται να αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την μέτρηση των επιπέδων του Rivaroxaban στην περίπτωση υπερδοσολογίας του φαρμάκου. Ωστόσο, αντενδείκνυται στην περίπτωση χαμηλών συγκεντρώσεων του φαρμάκου λόγω της χαμηλής ευαισθησίας της εργαστηριακής δοκιμασίας και της αυξημένης μεταβλητότητας.

Αιτίες υπερβολικής παράτασης του χρόνου προθρομβίνης (PT):

- Υπερδοσολογία
- Έλλειψη συνεργασίας με τον ασθενή
- Λήψη φαρμάκων τα οποία ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών
- Διακοπή φαρμάκων τα οποία ανταγωνίζονται τη δράση των κουμαρινικών

- Υπερβολική λήψη αλκοολούχων ποτών
- Επιδείνωση γενικής κατάστασης (καρδιακή, ηπατική και νεφρική βλάβη, πυρετός, διάρροιες, καρκίνος)

Αιτίες μη ικανοποιητικής παράτασης του χρόνου προθρομβίνης (PT):

- Ανεπαρκής δοσολογία
- Έλλειψη συνεργασίας με τον ασθενή
- Κληρονομική ή επίκτητη αντίσταση στα κουμαρινικά
- Μεταβολές διατροφολογίου
- Διακοπή φαρμάκων τα οποία ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών
- Λήψη φαρμάκων τα οποία ανταγωνίζονται τη δράση των κουμαρινικών
- Αδυναμία σωστού εργαστηριακού ελέγχου



Εικόνα 11. Αναλυτής μέτρησης χρόνου προθρομβίνης (PT)

5.2. Ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT)

Ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) είναι μία εργαστηριακή δοκιμασία, η οποία ελέγχει την ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης του αίματος²¹. Η μέτρηση του APTT στο πλάσμα αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την παρακολούθηση της θεραπείας με ηπαρίνη (μη κλασματοποιημένης). Χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική εξέταση για την αξιολόγηση της εύρυθμης λειτουργίας της διαδικασίας πήξης του αίματος. Η συγκεκριμένη εξέταση είναι χρήσιμη για την ανίχνευση διαταραχών της πήξης του αίματος που προκαλούνται από ανεπάρκεια ή από ελαττωμένη λειτουργία των παραγόντων της πήξης που συνθέτουν το ενδογενές σύστημα. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν τους I, II, V, VIII, IX, X, XI και XII.

Οι φυσιολογικές τιμές μέτρησης του APTT κυμαίνονται μεταξύ 21-35sec (εξαρτάται από το εργαστήριο). Αν ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) είναι μεγαλύτερος από 100sec, τότε ο ασθενής παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο να εκδηλώσει μία αιμορραγία²⁰. Γενικότερα, η παράταση του APTT αποτελεί ένα εργαστηριακό εύρημα που υποδηλώνει αιμορραγική ή θρομβωτική διαταραχή. Ωστόσο, ενδέχεται να αποτελεί ένα τυχαία εύρημα το οποίο δεν σχετίζεται με αιμορραγική ή θρομβωτική διάθεση και γι αυτό το λόγο απαιτείται εξειδικευμένος και συχνός εργαστηριακός έλεγχος προκειμένου να διευκρινιστούν τα αποτελέσματα και να σταθεροποιηθεί το aPTT²¹.

Η δοκιμασία πραγματοποιείται σε μικροβιολογικά εργαστήρια, στους 37°C. Δεν απαιτείται νηστεία του ασθενούς πριν από την εξέταση. Το αίμα συλλέγεται σε ένα σωληνάριο, το οποίο περιέχει κιτρικό νάτριο, τα μόρια του οποίου δρουν σαν αντιπηκτικό και δεσμεύουν με αυτό τον τρόπο το ασβέστιο του δείγματος. Έπειτα, το δείγμα φυγοκεντρείται, προκειμένου να διαχωριστούν τα κύτταρα του αίματος από το πλάσμα. Στη συνέχεια, μεταφέρεται μία ποσότητα πλάσματος σε ένα σωλήνα μέτρησης, προστίθεται ασβέστιο και ένας ενεργοποιητής της ενδογενούς οδού. Η ενεργοποίηση της ανάλυσης γίνεται με την προσθήκη ενός διαλύματος κεφαλίνης ή ενός διαλύματος κεφαλίνης με εναιώρημα καολίνης, μαζί με χλωριούχο ασβέστιο.

Αυτές οι ουσίες ενεργοποιούν τον παράγοντα XII και εν συνεχεία ολόκληρο το σύστημα πήξης ώστε να καταλήξουν στο σχηματισμό πύγματος ινικής, 35-52sec αργότερα²¹.

Αυξημένες τιμές του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) παρατηρούνται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Θεραπεία με ηπαρίνη
- Ρήξη πλακούντα
- Αιμορραγικές διαταραχές
- Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις
- Κίρρωση ήπατος
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Ανεπάρκεια του παράγοντα XII
- Αιμοκάθαρση
- Αιμορροφιλία A (Ανεπάρκεια του παράγοντα VIII)
- Αιμορροφιλία B (Ανεπάρκεια του παράγοντα IX)
- Ηπατική νόσο
- Νόσο von Willebrand
- Έλλειψη βιταμίνης K
- Δισαπορρόφηση¹⁹

Μειωμένες τιμές του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) παρατηρούνται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Οξεία αιμορραγία
- Προχωρημένο στάδιο καρκίνου
- Υπερπηκτικότητα
- Αρχικό στάδιο διάχυτης ενδαγγειακής πήξης¹⁹

Παράγοντες που συμβάλουν σε μη φυσιολογικές τιμές του APTT είναι:

- Η αιμόλυση του δείγματος αίματος
- Η παρουσία αντιπηκτικού του λύκου αυξάνει την τιμή του APTT
- Οι υψηλές ή οι χαμηλές τιμές του αιματοκρίτη

- Ορισμένα φάρμακα, όπως τα αντιβιοτικά, η ασπαραγινάση, η ασπιρίνη, η χολεστυραμίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η ενοξαπαρίνη, η κινίνη, τα θρομβολυτικά και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά¹⁹.



Εικόνα 12. Αναλυτής μέτρησης ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT)

5.3. Χρόνος θρομβίνης (TT)

Στη διαδικασία της αιμόστασης, η ενδογενής και η εξωγενής οδός της πήξης συμβάλλουν στην ενεργοποίηση του παράγοντα X της πήξης, με αποτέλεσμα τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Έπειτα, η θρομβίνη διεγείρει τον σχηματισμό του ινώδους από το ινωδογόνο. Στη συνέχεια, το ινώδες με την προσθήκη του παράγοντα σταθεροποίησης του ινώδους, σχηματίζει ένα σταθερό θρόμβο ινικής στο σημείο της βλάβης. Ο χρόνος θρομβίνης (TT) μετράει τον χρόνο που απαιτείται σε ένα δείγμα αίματος προκειμένου να σχηματίσει θρόμβο, όταν προστίθεται θρομβίνη στο δείγμα, επομένως ο χρόνος θρομβίνης (TT) ελέγχει την τελευταία φάση της πήξης²². Παρατηρείται πως ο χρόνος θρομβίνης είναι μεγαλύτερος από το φυσιολογικό σε περιπτώσεις που υπάρχουν ανωμαλίες στην μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες.

Η δοκιμασία πραγματοποιείται σε μικροβιολογικά εργαστήρια. Δεν απαιτείται να προηγηθεί νηστεία πριν από την εξέταση. Συλλέγεται το αίμα σε ένα σωληνάριο, το οποίο περιέχει κιτρικό νάτριο. Στη συνέχεια, το δείγμα φυγοκεντρείται. Έπειτα, μεταφέρεται μία ποσότητα πλάσματος 0,1 ml σε ένα σωλήνα μέτρησης και προστίθεται θρομβίνη 0,25 ml. Η εκκίνηση του χρονομέτρου γίνεται ταυτόχρονα με τον προσθήκη του αντιδραστηρίου. Γίνεται έλεγχος για την ύπαρξη θρόμβου και το χρονόμετρο σταματάει μόλις σχηματιστεί ο θρόμβος. Οι φυσιολογικές τιμές μέτρησης του χρόνου θρομβίνης (TT) κυμαίνονται μεταξύ 15.0-23.0 sec²².

Η μέτρηση του χρόνου θρομβίνης αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση διαταραχών στην πήξη του αίματος, όπως είναι η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, σε ηπατικές νόσους και για την παρακολούθηση ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν ινωδολυτική θεραπεία.

Παράταση του χρόνου θρομβίνης παρατηρείται στις εξής περιπτώσεις:

- Έλλειψη ινωδογόνου
- Παθολογική δομή ινωδογόνου
- Παρουσία ηπαρίνης στο δείγμα²²

5.4. Anti-Xa assay

Η μέτρηση της anti-Xa δραστηριότητας της ηπαρίνης χρησιμοποιείται για τον έλεγχο των επιπέδων της ηπαρίνης στο πλάσμα ασθενών σε θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) και μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH).

Η δοκιμασία Anti-Xa λέγεται χρωμογονική. Σε ένα δείγμα πλάσματος προστίθεται ο παράγοντας Xa με ένα χρωμογόνο υπόστρωμα ειδικό για τον παράγοντα Xa. Ο παράγοντας Xa αναστέλλεται από την ηπαρίνη που υπάρχει στο δείγμα και αυτός που παραμένει διασπά το χρωμογονικό υπόστρωμα. Η συγκέντρωση της ηπαρίνης μετριέται σε IU/ml και είναι αντιστρόφως ανάλογη με την αύξηση της απορρόφησης. Επίσης, μπορεί να

προσθεθεί αντιθρομβίνη προκειμένου να αντισταθμίσει τη μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών στη δραστηριότητα της αντιθρομβίνης²³.

Στο παρελθόν, τα επίπεδα της ηπαρίνης παρακολουθούνταν με την εξέταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT). Ωστόσο, υπάρχει ένας αριθμός καταστάσεων ο οποίος ενδέχεται να περιπλέξει τη χρήση του APTT στην παρακολούθηση της θεραπείας με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH). Η anti-Xa μέθοδος έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με το aPTT, διότι μετρά άμεσα την ενεργότητα της ηπαρίνης, είναι πιο ακριβής και αυτοματοποιημένη μέθοδος, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να κάνει έλεγχο τόσο στην κλασσική ηπαρίνη όσο και στις ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους.

Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας χρησιμοποιούμε φρέσκο ή κατεψυγμένο πλάσμα. Το θεραπευτικό εύρος λαμβάνεται 6 ώρες μετά την ένεση της ηπαρίνης. Παρατηρούνται συγκεκριμένα εύρη τιμών, τα οποία χρησιμοποιούμε και είμαστε ασφαλείς ώστε να εκτιμούμε την ενεργότητα ή όχι της ηπαρίνης. Σε περίπτωση φρέσκου πλάσματος σε τιμές 0,3-0,7 IU/mL είμαστε σε θεραπευτικό εύρος, ενώ σε περίπτωση κατεψυγμένου πλάσματος είμαστε σε θεραπευτικό εύρος σε τιμές 0,3-0,47 IU/mL. Όταν θέλουμε να είναι προφυλακτική η δόση τότε πρέπει οι μονάδες να είναι 0,1-0,2 IU/mL.

Όσο αφορά τον έλεγχο της MMBH, είναι κοινά αποδεκτό πως δεν κάνουμε εργαστηριακό έλεγχο παρά μόνο σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών. Ο λόγος για τον οποίο δεν είναι απαραίτητος ο έλεγχος είναι διότι οι ασθενείς αντιδρούν παρόμοια μεταξύ τους. Στην περίπτωση που χρειάζεται κάνουμε την anti-Xa μέθοδο. Το θεραπευτικό εύρος τιμών είναι 0,6-1,2 IU/MI anti-Xa και για την προφυλακτική δόση είναι 0,2-0,4 IU/MI anti-Xa.

Η μέτρηση της anti-Xa δραστηριότητας της ηπαρίνης πραγματοποιείται με τη λήψη ενός δείγματος αίματος, για την οποία δεν απαιτείται να έχει προηγηθεί νηστεία. Η δειγματοληψία είναι απαραίτητο να εκτελείται αυστηρά 4-6 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση της ηπαρίνης, διότι η θεραπεία με ηπαρίνη είναι δοσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη για τον προσδιορισμό του anti-Xa κατά τη χορήγηση LMWH.

Anti-Χα μέθοδο για τις ηπαρίνες μας ενδιαφέρει να κάνουμε:

- Στα ακραία σωματικά βάρη (<50 ή >160 κιλά)
- Σε σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (Κάθαρση κρεατινίνης <30)
- Σε περίπτωση εγκυμοσύνης
- Όταν ένας ασθενής κάνει για πολύ μεγάλα χρονικά διαστήματα ενέσιμες ηπαρίνες
- Σε νεογέννητα ή μικρά παιδιά που για κάποιο λόγο παίρνουν ηπαρίνη
- Σε αιμορραγία
- Σε πρόβλημα με την απόκριση

5.5. Τροποποιημένος χρόνος θρομβίνης (dTT)

Ο τροποποιημένος χρόνος θρομβίνης ή αλλιώς αραιωμένος χρόνος θρομβίνης (dTT), αποτελεί μέθοδο αναφοράς για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης του dabigatran στο πλάσμα. Η αρχή της μεθόδου είναι ίδια με αυτή του χρόνου θρομβίνης (TT) με τη διαφορά ότι στο δείγμα πλάσματος το dabigatran είναι απαραίτητο να αραιωθεί με φυσιολογικό ορό ή φυσιολογικό μείγμα πλάσματος. Ο τροποποιημένος χρόνος θρομβίνης (dTT) βαθμονομείται με βαθμονομητές dabigatran. Τα αποτελέσματα δίνονται σε συγκέντρωση μάζας²³.

Επιπλέον, με τη μέθοδο του ενεργοποιημένου χρόνου θρομβίνης είναι εφικτό να μετρήσουμε τη συγκέντρωση του bivalirudin και του argatroban, αν και χρειάζονται ειδικούς βαθμονομητές με γνωστές συγκεντρώσεις φαρμάκων. Ωστόσο, αυτά τα φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη και επομένως οι δοκιμές αυτές σπάνια πραγματοποιούνται^{23,54}.

Η δοκιμασία αυτή είναι εφικτό να εφαρμοστεί πριν από μία χειρουργική επέμβαση, καθώς με αυτή εκτιμάται η δραστηριότητα της θρομβίνης. Ιδανική προεγχειρητική τιμή προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι <65²⁴.

5.6. Ecarin Clotting Time (ECT) or Ecarin Chromogenic Assay (ECA)

Η χρωμογόνο δοκιμασία εκαρίνης (ECA) χρησιμοποιείται για να αντιμετωπισθούν οι ελλείψεις των μεθόδων για τον προσδιορισμό των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης στο πλάσμα. Ως περαιτέρω ανάπτυξη του χρόνου πήξης της εκαρίνης (ECT), το ECA βασίζεται στην ίδια αρχή, δηλαδή στην ενεργοποίηση της προθρομβίνης από την εκαρίνη, ένα δηλητήριο φιδιού, το *Echis carinatus*, δηλαδή η εκαρίνη μετατρέπει την προθρομβίνη σε μειζοθρομβίνη. Η μειζοθρομβίνη αναστέλλεται από DTIs (dabigatran), αλλά όχι από ηπαρίνη²³.

Στον ECA, σε ένα δείγμα πλάσματος με κιτρικό νάτριο προστίθενται προθρομβίνη και ένα υπόστρωμα το οποίο είναι ειδικό χρωμογόνο για τη θρομβίνη. Η απελευθέρωση του chromophore από τη δράση της θρομβίνης ανιχνεύεται φασματοφωτομετρικά.

Αυτή η μέθοδος δεν είναι ευρέως διαθέσιμη. Ωστόσο, όταν χρησιμοποιηθεί από το εργαστήριο προσφέρει μέτρηση των συγκεντρώσεων του dabigatran και των άλλων αναστολέων της θρομβίνης²³.

5.7. Περιστρεφόμενη θρομβοελαστομετρία (ROTEM)

Η περιστρεφόμενη θρομβοελαστομετρία (ROTEM) παρέχει πληροφορίες για τη σταθερότητα του θρόμβου και γι' αυτό το λόγο αποτελεί ανώτερο εργαλείο στην οξεία τραυματική πήξη σε σχέση με τις εξετάσεις του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT)²³.

Στη δοκιμασία της περιστρεφόμενης θρομβοελαστομετρίας (ROTEM), η πήξη ενεργοποιείται με έναν ενεργοποιητή επαφής και ασβέστιο. Με μία πιπέτα μεταφέρεται ένα δείγμα ολικού αίματος με αντιπηκτικό κιτρικό νάτριο σε μία κυβέττα μέσα στην οποία προστίθεται ένας περιστρεφόμενος πείρος. Στη συνέχεια, ένα οπτικό σύστημα ανιχνεύει την εμπέδηση της περιστροφής του πείρου και έπειτα απεικονίζεται σε γράφημα²³.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Η κύρια θεραπεία σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), είναι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (DAPT) με ασπιρίνη και έναν ανταγωνιστή του P₂Y₁₂ υποδοχέων. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς και στο ίδιο βαθμό όφελος από τη θεραπεία. Επιπλέον, η ύπαρξη υψηλής αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων, ενώ η χαμηλή αντιδραστικότητα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων. Παρακάτω παρουσιάζονται κάποιες από τις κλινικές μελέτες που διερεύνησαν την κλινική εφαρμογή της εργαστηριακής διερεύνησης της αποτελεσματικότητας της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής²⁶.

6.1. Μελέτη GRAVITAS

Η μελέτη Gravitas είναι μία τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο 5.429 ασθενών που έλαβαν ως θεραπεία ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Οι ασθενείς αυτοί, μετά από 12 με 24 ώρες από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), υποβλήθηκαν σε έλεγχο λειτουργικότητας αιμοπεταλίων με την μέθοδο VerifyNow. Από αυτούς τους ασθενείς οι 2.214 (41%) παρουσίασαν υψηλή δραστικότητα αιμοπεταλίων (PRU>230) και έλαβαν κλοπιδογρέλη 75mg ή 150mg ημερησίως για 6 μήνες. Το αποτέλεσμα της μελέτης έδειξε ότι η υψηλότερη δόση κλοπιδογρέλης (τα 150mg) δεν υπερέχει, διότι δεν μειώθηκαν οι καρδιαγγειακοί θάνατοι^{27,43}.

6.2. Μελέτη ARCTIC

Η μελέτη Arctic πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο 2.440 ασθενών, οι οποίοι θα πραγματοποιούσαν μη επείγουσα διαδερμική στεφανιαία

παρέμβαση (PCI) με εμφύτευση DES. Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ο έλεγχος της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων με προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου στους ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρινόταν στην αγωγή σε σχέση με την κλασσική στρατηγική χωρίς να γίνει προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου, που αξιολογήθηκε 12 μήνες μετά από την εμφύτευση DES. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση θνησιμότητας (θρόμβωση του stent, εγκεφαλικό επεισόδιο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και επείγουσα διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI)). Με τη μέθοδο VerifyNow μελετήθηκε η αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων. Ως HTPR ορίζεται PRU>235. Η HTPR εμφανίστηκε στο 34,5% των ασθενών που έλαβαν κλοπιδογρέλη και στο 7,6% που έλαβαν ασπιρίνη. Αυτά τα επίπεδα οδήγησαν στη χορήγηση μιας επιπλέον δόσης εφόδου κλοπιδογρέλης ή ασπιρίνης σε συνδυασμό με αναστολείς των υποδοχέων της γλοκοπρωτεΐνης IIb/IIIa ή αλλαγή σε πρασουγρέλη. Στον ένα χρόνο η αναπροσαρμογή της θεραπείας δεν κατάφερε να μειώσει το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και δεν εμφανίστηκαν διαφορές στα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια⁴⁴.

6.3. Μελέτη ANTARCTIC

Η μελέτη Antarctic πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο 877 ασθενών ηλικίας άνω των 75 ετών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με χορήγηση πρασουγρέλης 5mg ημερησίως. Από αυτούς τους ασθενείς οι 442 συνέχισαν να λαμβάνουν τη θεραπεία χωρίς έλεγχο ή ρύθμιση της δόσης του φαρμάκου, ενώ αντίθετα οι 435 συνέχισαν να λαμβάνουν τη θεραπεία με έλεγχο και ρύθμιση της δόσης του φαρμάκου με τη μέθοδο VerifyNow. Οι ασθενείς με PRU>208 έλαβαν πρασουγρέλη 10mg/ημέρα, οι ασθενείς με 85<PRU>208 έλαβαν πρασουγρέλη 5mg, ενώ οι ασθενείς με PRU<85 άλλαξαν σε κλοπιδογρέλη 75mg/ημέρα. Ως αποτέλεσμα της μελέτης τα ποσοστά τόσο των αιμορραγιών όσο και των καρδιαγγειακών επεισοδίων δεν έφεραν καμία διαφορά⁴⁵.

6.4. Μελέτη EFFICIENT

Η μελέτη effecient είχε ως σκοπό την αξιολόγηση της εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιακών συμβάντων μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε υψηλή δόση κλοπιδογρέλης και παρουσίαζαν αντίσταση σε αυτή. Στην κλινική αυτή δοκιμή συμμετείχαν 192 ασθενείς, από τους οποίους οι 98 δεν είχαν αντίσταση στην κλοπιδογρέλη και σε αυτούς χορηγήθηκαν 75mg κλοπιδογρέλης ημερησίως για ένα μήνα, οι 47 ασθενείς με αντίσταση στην κλοπιδογρέλη έλαβαν 75mg ημερησίως για ένα μήνα και οι υπόλοιποι 47 ασθενείς επίσης με αντίσταση στην κλοπιδογρέλη έλαβαν 150mg ημερησίως για 1 μήνα. Για την αξιολόγηση της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος VerifyNow P₂Y₁₂. Συμπερασματικά, οι ασθενείς οι οποίοι συνέχισαν να λαμβάνουν υψηλή δόση κλοπιδογρέλης εμφάνισαν καλύτερα αποτελέσματα σχετικά με την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων χωρίς αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων⁴⁶.

6.5. Μελέτη TRIGGER-PCI

Η μελέτη TRIGGER-PCI εξετάζει την αποτελεσματικότητα της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της κλοπιδογρέλης σε σχέση με την πρασουγρέλη, σε ένα σύνολο 422 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) και είχαν υψηλή δραστικότητα αιμοπεταλίων (PRU>208) με τη δοκιμή VerifyNow . Οι ασθενείς έλαβαν μετά τη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) πρασουγρέλη 10mg ή κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως για 6 μήνες. Ωστόσο, η συγκεκριμένη μελέτη διακόπηκε γρήγορα εξαιτίας της χαμηλότερης επίπτωσης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, δηλαδή του καρδιαγγειακού θανάτου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, που εμφάνισε ένας ασθενής ο οποίος λάμβανε κλοπιδογρέλη. Αντιθέτως, κανένας ασθενής που λάμβανε πρασουγρέλη δεν εμφάνισε καρδιαγγειακό θάνατο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου⁵⁴.

6.6. Μελέτη TROPICAL-ACS

Η μελέτη Tropical-acs είναι μία ερευνητική, τυχαιοποιημένη και πολυκεντρική μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο 2.527 ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) υπό αγωγή με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για ένα έτος. Από αυτούς τους ασθενείς στους 1.261 χορηγήθηκε πρασουγρέλη 10mg ημερησίως εφάπαξ για 12 μήνες και στους 1.266 χορηγήθηκε πρασουγρέλη 10mg ημερησίως εφάπαξ και έπειτα από 1 εβδομάδα κλοπιδογρέλη 75mg ημερησίως εφάπαξ και στη συνέχεια θεραπεία συντήρησης με έλεγχο λειτουργίας των αιμοπεταλίων (PFT) με πρασουγρέλη ή κλοπιδογρέλη μετά από 14 ημέρες από το εξιτήριό τους. Το καταληκτικό σημείο της μελέτης αυτής ήταν εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακός θάνατος και αιμορραγικό επεισόδιο με βαθμό ≥ 2 σύμφωνα με τα κριτήρια BARC 12 μήνες μετά την τυχαιοποίηση. Συμπερασματικά, και οι δύο τακτικές ήταν ασφαλείς και αποτελεσματικές σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση⁵⁵.

6.7. Μελέτη TARGET CABG

Η μελέτη target cabg αποτελεί μία μονοκεντρική μη τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο 180 ασθενών. Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ο έλεγχος της λειτουργίας των αιμοπεταλίων με θρομβοελαστογραφία σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν κλοπιδογρέλη και υποβλήθηκαν σε εγχείρηση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας (CABG). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η παροχέτευση θωρακικού σωλήνα στο πρώτο 24ώρο, ενώ το δευτερεύον ήταν η μετάγγιση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συμπερασματικά, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κλοπιδογρέλη σε σχέση με εκείνους που δεν τους χορηγήθηκε παρουσίασαν τα ίδια ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων και ο χρόνος αναμονής ήταν ο μισός σε σχέση με αυτό που προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες⁴⁷.

Συμπερασματικά, ο έλεγχος της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων είναι χρήσιμος για να αναγνωρίσει ασθενείς υψηλού κινδύνου είτε για ισχαιμικά συμβάντα είτε για αιμορραγικά συμβάντα. Παρόλα αυτά η τροποποίηση της θεραπείας της δόσης ή του ίδιου του αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου με βάση τον έλεγχο της αιμοπεταλιακής λειτουργίας απέτυχε στο να μας δείξει κλινικό όφελος, διότι πολλές φορές το εργαστηριακό αποτέλεσμα, δηλαδή η αντίσταση, δεν είναι πάντα κλινικά συνυφασμένη με το συμβάν. Επομένως, όταν αναφερόμαστε σε αντίσταση δεν σημαίνει ότι εννοούμε και κλινική αντίσταση. Η εργαστηριακή αντίσταση δεν σημαίνει υποχρεωτικά ότι θα οδηγήσει και σε ένα κλινικό συμβάν. Παρόλα αυτά, για παράδειγμα, όταν έχουμε έναν ασθενή ο οποίος λάμβανε κλοπιδογρέλη, έβαλε ένα stent και σε μία εβδομάδα έκανε θρόμβωση, σε αυτόν τον ασθενή έχει νόημα να κάνουμε έναν έλεγχο αιμοπεταλιακής λειτουργίας⁵⁸.

Οι οδηγίες ήδη από το 2014 λένε ότι δεν χρησιμοποιούμε τον έλεγχο της αιμοπεταλιακής λειτουργίας ως έλεγχο ρουτίνας για να καθοδηγήσουμε την αγωγή μας σε όλους τους ασθενείς. Μπορούμε ωστόσο και είναι απαραίτητο να τον χρησιμοποιούμε με σύσταση IIb σε ειδικές κατηγορίες ασθενών όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης του stent, με προβλήματα συμμόρφωσης, με υποψία αντίστασης ή σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Επίσης, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε αν ένας ασθενής έχει αντίσταση σε ένα φάρμακο για να αποφασίσουμε τελικά για πόσο χρονικό διάστημα θα λάβει ο ασθενής μας διπλή ή και τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή⁵⁸.

Άλλο ένα σημαντικό κομμάτι στο οποίο θα μας βοηθούσε ο έλεγχος της αιμοπεταλιακής λειτουργίας και επομένως της απόκριση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι η αποκλιμάκωση της αγωγής, δηλαδή η μείωση της δόσης του αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου ή η αλλαγή σε λιγότερο δραστικό μόριο ή η διακοπή του ενός από τους δύο αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες σε μικρότερο χρονικό διάστημα από το προκαθορισμένο, όταν ο ασθενής είναι πολύ αιμορραγικός. Αυτή η αποκλιμάκωση γίνεται με πολλούς τρόπους. Είτε με καθοδήγηση από τον έλεγχο της αιμοπεταλιακής λειτουργίας

με τη βοήθεια του εργαστηρίου είτε χωρίς. Υπάρχουν συγκεκριμένες συνθήκες στις οποίες είναι σημαντικό να κάνουμε αυτή την αποκλιμάκωση ή από την άλλη και την κλιμάκωση, δηλαδή αν κάποιος λαμβάνει κλοπιδογρέλη και κάνει ένα συμβάν, κάνουμε έναν έλεγχο και παρατηρήσουμε ότι έχει αντίσταση, στον ασθενή αυτό πρέπει να κάνουμε κλιμάκωση της αγωγής, δηλαδή να γίνει αλλαγή σε πιο ισχυρό μόριο ή σε μεγαλύτερη δόση⁵⁸.

Έτσι, λοιπόν, στις οδηγίες του 2018 έχουμε την πρώτη είσοδο της αποκλιμάκωσης της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής χρησιμοποιώντας τον έλεγχο της αιμοπεταλιακής λειτουργίας με ένδειξη IIb για να φτάσουμε στις οδηγίες του 2020 για τα nstemi που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ναι μεν δεν κάνουμε ως έλεγχο ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς έλεγχο της αιμοπεταλιακής λειτουργίας, χρησιμοποιούμε όμως τον έλεγχο της αγωγής για συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών και ειδικά όταν θέλουμε να κάνουμε αποκλιμάκωση μπορούμε να την κάνουμε είτε στα τυφλά είτε χρησιμοποιώντας τον έλεγχο της αιμοπεταλιακής λειτουργίας⁵⁸.

Όσο αφορά τα by pass, οι οδηγίες λένε ότι μπορούμε να κάνουμε έναν έλεγχο της αιμοπεταλιακής αγωγής ώστε να μην περιμένουμε αυθαίρετα συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα προκειμένου να οδηγήσουμε τους ασθενείς μας στο χειρουργείο και να ελέγξουμε τις αυθαίρετες μεταγίσεις κατά τη διάρκεια της επέμβασης⁵⁸.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

7.1. Κουμαρινικά

Τα κουμαρινικά ελέγχονται εργαστηριακά με τη χρήση του PT/INR. Ανάλογα με τα εργαστηριακά ευρήματα και τη νόσο χορηγείται και η κατάλληλη δόση του φαρμάκου. Στην κοιλιακή μαρμαρυγή και στην πρόληψη θρομβοεμβολής τιμή στόχος για το INR είναι μεταξύ 2 έως 2,5, ενώ σε μηχανικές βαλβίδες τα όρια του INR θα πρέπει να είναι μεταξύ 2,5 έως 3,5¹⁶.

7.2. Κλασσική ηπαρίνη (UFH)

Η κλασσική ηπαρίνη ελέγχεται εργαστηριακά με τη χρήση του aPTT και με την χρήση της αντί-Χα δραστικότητας όταν διάφοροι λόγοι επηρεάζουν το χρόνο του aPTT²³.

7.3. Ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (LMWH)

Η ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (LMWH) ελέγχεται εργαστηριακά με την χρήση της αντί-Χα δραστικότητας. Η θεραπεία με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (LMWH) είναι ωφέλιμο να ελέγχεται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική κάθαρση, στην εγκυμοσύνη, σε ασθενείς με βάρος σώματος μικρότερο από 50 κιλά ή μεγαλύτερο από 90 κιλά, σε παρατεταμένες περιόδους θεραπείας, σε νεογέννητα και μικρά παιδιά καθώς και σε περιπτώσεις κατά τις οποίες παρά τη θεραπεία δεν παρατηρείται το επιθυμητό αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Για να επιτευχθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι αναγκαίες τιμές μεταξύ 0,6 έως 1,2 IU/ml anti FXa, ενώ σε περιπτώσεις θρομβοπροφύλαξης απαιτούνται τιμές μεταξύ 0,2 έως 0,4 IU/ml anti FXa²³.

7.4. DOACs

Τα DOACs δεν απαιτούν εργαστηριακό έλεγχο των επιπέδων τους. Ωστόσο, αν αυτό κριθεί σημαντικό τότε πραγματοποιείται με την χρήση της αντί-Χα δραστηριότητας²⁵.

Κάποιες από τις ενδείξεις εργαστηριακής παρακολούθησης των DOACS παρουσιάζονται παρακάτω.

7.4.1. Δόσεις off-Label

Αρκετές μελέτες που έχουν διενεργηθεί δείχνουν πως ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν DOACs δεν λαμβάνουν την κατάλληλη δόση του φαρμάκου. Σε περιπτώσεις υπερ-δοσολογίας αυξάνονται οι πιθανότητες αιμορραγικών επεισοδίων, ενώ σε περιπτώσεις υπό-δοσολογίας αυξάνονται οι πιθανότητες θρομβοεμβολικών και εγκεφαλικών επεισοδίων. Γι αυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητη η εργαστηριακή παρακολούθησή τους²⁵.

7.4.2. Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς αποτελούν μία ομάδα ασθενών με μεγαλύτερη συχνότητα αιμορραγικών επεισοδίων. Αυτό οφείλεται κυρίως στις συννοσηρότητες. Οι διακυμάνσεις της συγκέντρωσης των DOACs εκτός του εύρους-στόχου είναι πιθανό να οφείλονται στη διακύμανση της τιμής της κάθαρσης της κρεατινίνης, της υπολευκωματιναιμίας και της συγχορήγησης πολλών φαρμάκων. Σε αυτήν την περίπτωση είναι αναγκαία η εργαστηριακή παρακολούθηση των DOACs προκειμένου να εξασφαλιστεί η βέλτιστη δοσολογία του φαρμάκου²⁵.

7.4.3. Νεφρική ανεπάρκεια

Τα DOACs αποβάλλονται μερικώς από τα νεφρά. Η ριβαροξαμπάνη αποβάλλεται από τους νεφρούς σε ποσοστό 35%, η απιξαμπάνη σε ποσοστό 27%, η εντοξαμπάνη σε ποσοστό 50% και η νταμπιγκατράνη σε ποσοστό

80%. Γι αυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 50 (ClCr<50). Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο υφίστανται μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγικού και θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς υπάρχει η πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής του λειτουργίας, οπότε και αύξησης της συγκέντρωσης των DOACs. Συνεπώς, σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας θα μπορούσε να μας βοηθήσει η εργαστηριακή παρακολούθησή τους²⁵.

7.4.4. Ηπατική ανεπάρκεια

Όλα τα DOACs αποβάλλονται εν μέρει από το ήπαρ και συνεπώς δεν ενδείκνυνται σε σοβαρή κίρρωση. Στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος είναι συχνά τα θρομβοεμβολικά και αιμορραγικά επεισόδια. Με υψηλά ποσοστά αιμορραγίας στη χορήγηση ριβαροξαμπάνης σχετίζεται η υπολευκωματιναιμία²⁵.

7.4.5. Χειρουργικές επεμβάσεις

Πριν από κάποια μικρή χειρουργική επέμβαση δεν χρειάζεται η διακοπή των DOACs. Ωστόσο, σε περιπτώσεις διενέργειας χειρουργικής επέμβασης με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο είναι απαραίτητη η διακοπή των DOACs 2 με 3 ημέρες πριν την επέμβαση και ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας του ασθενή για τυχών τροποποιήσεις. Μετά την επέμβαση ο ασθενής μπορεί να ξεκινήσει την αντιπηκτική του αγωγή μετά από 48 ώρες. Σε περιπτώσεις διενέργειας χειρουργικής επέμβασης με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο είναι απαραίτητη η διακοπή των DOACs 1 με 2 ημέρες πριν την επέμβαση και πάλι με βάση τη νεφρική λειτουργία του ασθενή. Μετά την επέμβαση ο ασθενής μπορεί να ξεκινήσει την αντιπηκτική του αγωγή μετά από 24 ώρες²⁵. Σε επείγουσες καταστάσεις είναι αναγκαία η εργαστηριακή παρακολούθηση. Εφόσον είναι εφικτό, θα πρέπει να καθυστερήσει η χειρουργική επέμβαση μέχρι η δραστηριότητα του φαρμάκου στο πλάσμα να είναι κάτω από τα όρια. Διαφορετικά θα πρέπει να γίνει αναστροφή της

δράσης του φαρμάκου²⁵. Σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις ή όταν δεν έχουμε στοιχεία για την τελευταία λήψη του φαρμάκου, θα μπορούσαμε να προβούμε σε εργαστηριακό έλεγχο των DOACs, ώστε να λάβουμε πληροφορίες για τη συγκέντρωσή τους και να οδηγηθεί ο ασθενείς με ασφάλεια στο χειρουργείο.

7.4.6. Ασθενείς με ακραίο σωματικό βάρος

Οι ασθενείς με ακραίο σωματικό βάρος, δηλαδή σε τιμές <50 κιλά και >120 κιλά, είναι δυνατό να λαμβάνουν αντίστοιχα χαμηλότερες ή υψηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου και ενδεχομένως επίπεδα φαρμάκου εκτός στόχου. Σύμφωνα με μελέτες που έγιναν σε παχύσαρκους ασθενείς, οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης >80ng/ml αναστέλλουν τη δημιουργία θρομβίνης σε σχέση με συγκεντρώσεις <50ng/ml. Σχετικά με τη δαβιγατράνη, υπάρχει αύξηση των επιπέδων πλάσματος με χαμηλό σωματικό βάρος. Θα ήταν ωφέλιμο σε παχύσαρκους ασθενείς με υπερθεραπευτική κάθαρση κρεατινίνης, οι συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης να είναι υποθεραπευτικές. Και σε αυτήν την περίπτωση είναι αναγκαία η εργαστηριακή παρακολούθηση των DOACs προκειμένου να εξασφαλιστεί η βέλτιστη δοσολογία του φαρμάκου^{25,42}.

7.4.7. Εκδηλώσεις αιμορραγίας και θρομβοεμβολής

Σε θεραπεία με DOACs καλώς εφαρμοσμένης, η εκδήλωση ενός αιμορραγικού ή θρομβωτικού επεισοδίου, υποδηλώνει επίπεδα φαρμάκου εκτός του θεραπευτικού στόχου και επομένως αποτυχία της θεραπείας. Σε τέτοιες καταστάσεις κρίνεται αναγκαία η παρακολούθηση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με τη χρήση αντιδότη. Κατά κύριο λόγο χρησιμοποιείται ένα όριο στα επίπεδα πλάσματος πάνω από 50ng/ml προκειμένου να γίνει η χορήγηση του αντίδοτου σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία²⁵.

7.4.8. Ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου

Για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου χρησιμοποιείται το HAS-BLED score. Σε ασθενείς με υψηλό HAS-BLED score, και επομένως υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, υπό θεραπεία με DOACs, θα πρέπει να παρακολουθούνται εργαστηριακά τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα²⁵.

7.4.9. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Τα DOACs παρουσιάζουν πολλές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Η φλουκοναζόλη και η αμιωδαρόνη συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων. Η ατορβαστατίνη μείωσε το ποσοστό αιμορραγικών επεισοδίων που συσχετίζεται με τη χαμηλότερη συχνότητα μετατροπής ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια. Στους ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα διγοξίνη, βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη και μακρολίδες δεν εμφανίζεται κίνδυνος αιμορραγίας. Γι αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η εργαστηριακή παρακολούθηση των επιπέδων των DOACs²⁵.

7.4.10. Λάθη δοσολογίας

Ένδειξη εργαστηριακής παρακολούθησης αποτελούν τα λάθη στη δοσολογία των DOACs. Αν και δεν είναι σίγουρο πως ένας ασθενής ο οποίος λαμβάνει μεγαλύτερη δόση από την απαιτούμενη θα εκδηλώσει κάποιο αιμορραγικό επεισόδιο, ωστόσο για την καλύτερη κλινική παρακολούθησή του είναι χρήσιμη η γνώση των επιπέδων του φαρμάκου²⁵.

7.4.11. Παρακολούθηση συμμόρφωσης

Ειδικότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς αντιμετωπίζουμε συχνά το πρόβλημα της συμμόρφωσης στην αντιπηκτική τους αγωγή. Αυτό το πρόβλημα θα ήταν δυνατό να περιοριστεί με την συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου. Ωστόσο, η συγκέντρωση στα κατώτερα επίπεδα δεν εξαρτάται από τη συμμόρφωση. Τα επίπεδα φαρμάκου μετά τη λήψη της

πρώτης δόσης είναι ίδια και μετά την επόμενη δόση. Συνεπώς, η παρακολούθηση των επιπέδων των DOACs δεν είναι δυνατό να επαληθεύσει και τη συμμόρφωση του ασθενή, απλά δείχνει πως έχει γίνει η λήψη της τελευταίας δόσης. Από την άλλη πλευρά, η συγκέντρωση στα υψηλότερα επίπεδα αλλάζει συνεχώς και ο χρόνος αιχμής (peak) είναι περιορισμένος για κλινική χρήση²⁵.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αντιθρομβωτική αγωγή έχει ως βασικό στόχο να εμποδίσει τη δημιουργία θρόμβου. Χρησιμοποιείται για την πρόληψη και την αντιμετώπιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, δηλαδή της πνευμονικής εμβολής, της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, του εγκεφαλικού επεισοδίου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως με το ιστορικό του ασθενούς, το είδος της νόσου, και τον κίνδυνο αιμορραγικού και θρομβωτικού επεισοδίου.

Η εργαστηριακή διερεύνηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι δυνατό να βοηθήσει στην αξιολόγηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενή στη θεραπεία του και στην πρόβλεψη ενός αιμορραγικού ή θρομβωτικού επεισοδίου. Παρ' όλα αυτά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως μέθοδος ρουτίνας.

Η εργαστηριακή διερεύνηση της αντιπηκτικής αγωγής συμβάλλει στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με σκοπό των περιορισμό ανεπιθύμητων επιπλοκών. Όσο αφορά τα κουμαρινικά αντιπηκτικά η εργαστηριακή διερεύνηση είναι απαραίτητη για την προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου. Τα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά ή νεότερα αντιπηκτικά (DOACs) δεν απαιτούν συνεχή εργαστηριακό έλεγχο με εξαίρεση κάποιες ομάδες ασθενών, όπως οι νεφροπαθείς, οι ηλικιωμένοι, σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας και περιεπεμβατικά. Η χορήγηση LMWH χρήζει παρακολούθησης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, στην εγκυμοσύνη, σε λιποβαρείς και υπέρβαρους ασθενείς, σε μικρά παιδιά, σε ασθενείς με παρατεταμένη περίοδο θεραπείας και σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν το αναμενόμενο αντιπηκτικό αποτέλεσμα παρά τη σωστή λήψη της δόσης του φαρμάκου.

Για την κλινική της εφαρμογή ως μέθοδο ρουτίνας της εργαστηριακής παρακολούθησης της αντιθρομβωτικής αγωγής είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν ακόμα πολλές μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kara Rogers, Aspirin drug, Encyclopaedia Britannica, Available online: <https://www.britannica.com/science/aspirin>
2. Boleslav L Lichterman, Aspirin:The Story of a WonderDrug, Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC535471/>
3. Walter Sneader, The discovery of aspirin:a reappraisal, Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1119266>
4. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med 1994(330): 1287-94.
5. Campbell CL., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S.R. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA 2007(297): 2018-24.
6. Gremmel T., Bhatt D., and A. Michelson (2019). Laboratory monitoring of antiplatelet therapy. Platelets. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813456-6.00036-9>
7. Thachil J. Antiplatelet therapy - a summary for the general physicians. ClinMed (Lond). 2016(2): 152-60. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-152. PMID: 27037385; PMCID:PMC4952969.
8. Cohen A.T., Harrington R.A., Goldhaber S.Z., Hull R.D., Wiens B.L., Gold A., Hernandez A., Gibson C.M. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. N. Engl. J. Med. 2016(375):,534-5.
9. Γεωργούλης ΙΕ. Εργαστηριακή Αιματολογία. Θεσσαλονίκη. Εκδόσεις Ροτόντα, 2012.
10. Joppa S, Saliccioli J, Adamski J, Patel S, Wysokinski W, McBane R, et al. A Practical Review of the Emerging Direct Anticoagulants, Laboratory Monitoring, and Reversal Agents. J ClinMed. 2018;7(2):29.
11. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R., Becker R.C., Breithardt G., Carolei A., Diener H.C., Donnan G.A., Halperin J.L., Mahaffey K.W., et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: A subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol. 2012(11): 315-322.

12. Eliquis: Highlights of Prescribing Information. Access Data FDA. Available online:
<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/label/2012/202155s000lbl.pdf>
13. Brandt JT. College of American pathologists' conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. Arch Pathol Lab Med. 1998;122(9):765.
14. Gresele P., Momi S., Falcinelli E. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. Br J Clin Pharmacol 2011(72): 634-46.
15. Κατσιγιάννη Μ., Καλατζής Χ., Καλογεράς Κ., Βαβουρανάκης Μ., Οικονόμου Ε., Βαϊνά Σ., Τσιγκού Β., Σιάσος Γ., Λάζαρος Γ., Βαρουρανάκης Ε.Μ.Μ., Τουσουλής Δ., Δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 58(3): 246-265.
16. Mojca Mijovski. Advances in monitoring anticoagulant therapy. Advances in Clinical Chemistry 2019(90): 197-213.
<https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.01.005>
17. Michelson A.D., Frelinger A.L. 3rd and Furman M.I. (2006). "Current options in platelet function testing". Am J Cardiol, 98(10A) : 4N-10N
18. ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ // Μαρία Κατσιγιάννη
19. McGraw-Hill's Manual of Laboratory & Diagnostic Tests - Partial Thromboplastin Time (PTT, Activated Partial Thromboplastin Time [APTT]).
20. Θωμάς Πρωτόπαππας, Εγχειρίδιο Εργαστηριακής διάγνωσης.
21. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Ιατρική Σχολή, Παράταση χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης: Μελέτη εργαστηριακή και κλινική αιτιολογία.
22. Παύλου Έφη, Αναστάσιος Κριεμπάρδης, ΤΕΙ Αθήνας Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αιματολογία ΙΙΙ, Ενότητα 7, Ινωδογόνο-Χρόνος Θρομβίνης (TT), Available online:
https://ocp.teiath.gr/modules/document/file.php/TIE_UNDER114/%CE%95%CE%BA%CF%80%CE%B1%CE%B9%CE%B4%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8C%20%CF%85%CE%BB%CE%B9%CE%BA%CF%8C/%CE%A0%CE%B1%CF%81%CE%BF%CF%85%CF%83%CE%B9%CE%AC%CF%83%CE%B5%CE%B9%CF%82/7 %CE%99%

[CE%BD%CF%89%CE%B4%CE%BF%CE%B3%CF%8C%CE%BD%CE%BF TT %28%CE%95%CE%B1%CF%81%CE%B9%CE%BD%CF%8C 14%29.pptx](#)

23. Aastha Gupta, D.S. Udayakumar and Renu Saxena (2019). Laboratory monitoring of anticoagulant therapy. Hematopathology, https://doi.org/10.1007/978-981-13-7713-6_22
24. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Ιατρική Σχολή, Έλεγχος της πήκτικότητας του αίματος του σκύλου με τη μέθοδο της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM).
25. Thomas Moner-Banet, Lorenzo Alberio and Pierre-Alexandre Bart (2020). Does one dose really fit all? On the monitoring of direct oral anticoagulants: A review of the literature. *Hamostaseologie* 40: 184-200. <https://doi.org/10.1055/a-1113-0655>
26. Landry S., Tanguay J-F., and M., Lordkipanidze (2017). Personalizing antiplatelet therapies: What have we learned from recent trials? *Platelets*. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1320372>
27. Andrew L. Frelinger (2019). Platelet Function Testing in Clinical Research Trials. *Platelets*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813456-6.00037-0>
28. Iqbal AM, Lopez RA, Hai O. Antiplatelet Medications. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30725747.
29. Shin, S. *et al.* (2015) “Effect of triflusal on primary vascular dysregulation compared with aspirin: A double-blind, randomized, crossover trial,” *Yonsei Medical Journal*, 56(5), p. 1227. Available at: <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.5.1227>
30. Beavers CJ, Naqvi IA. Clopidogrel. [Updated 2022 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470539/>
31. Sampat PJ, Wadhwa R. Prasugrel. [Updated 2022 Apr 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557427/>
32. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and

- Kidney Diseases; 2012-. Ticagrelor. [Updated 2020 Sep 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548529/>
33. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Cangrelor. [Updated 2017 Oct 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548439/>
 34. Angiolillo, D.J. et al. (2012) "Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery," *JAMA*, 307(3). Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2002>.
 35. Kerndt CC, Nagalli S. Dipyridamole. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5544>
 36. Eikelboom, J.W. et al. (2012) "Antiplatelet drugs," *Chest*, 141(2). Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2293>
 37. Gupta, A., Udayakumar, D.S. and Saxena, R. (2019) "Laboratory monitoring of anticoagulant therapy," *Hematopathology*, pp. 377-388. Available at: https://doi.org/10.1007/978-981-13-7713-6_22
 38. Alquwaizani, M. et al. (2013) "Anticoagulants: A review of the pharmacology, dosing, and complications," *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 1(2), pp. 83-97. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40138-013-0014-6>
 39. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Fondaparinux. [Updated 2023 Feb 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548551/>
 40. Joppa, S. et al. (2018) "A practical review of the emerging direct anticoagulants, laboratory monitoring, and reversal agents," *Journal of Clinical Medicine*, 7(2), p. 29. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm7020029>
 41. Giugliano, R.P. et al. (2013) "Edoxaban versus warfarin in patients with Atrial Fibrillation," *New England Journal of Medicine*, 369(22), pp. 2093-2104. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1310907>
 42. Moner-Banet, T., Alberio, L. and Bart, P.-A. (2020) "Does One dose really fit all? on the monitoring of Direct Oral Anticoagulants: A review of the

literature,” *Hämostaseologie*, 40(02), pp. 184-200. Available at: <https://doi.org/10.1055/a-1113-0655>

43. Price, M.J. *et al.* (2009) “Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: Design and rationale of the gravitas trial,” *American Heart Journal*, 157(5). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.02.012>
44. Collet, J.-P. *et al.* (2011) “Randomized comparison of platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy versus standard of care: Rationale and design of the assessment with a double randomization of (1) a fixed dose versus a monitoring-guided dose of aspirin and clopidogrel after des implantation, and (2) treatment interruption versus continuation, 1 year after Stenting (Arctic) study,” *American Heart Journal*, 161(1). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.09.029>
45. Cayla, G. *et al.* (2016) “Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (Antarctic): An open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial,” *The Lancet*, 388(10055), pp. 2015-2022. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31323-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31323-x)
46. Ari, H. *et al.* (2012) “The effect of high-dose clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (the efficient trial),” *International Journal of Cardiology*, 157(3), pp. 374-380. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.12.083>
47. Mahla, E. *et al.* (2012) “Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery,” *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 5(2), pp. 261-269. Available at: <https://doi.org/10.1161/circinterventions.111.967208>
48. B. Hechler, A. Dupuis, P.H. Mangin, C. Gachet, Platelet preparation for function testing in the laboratory and clinic: Historical and practical aspects, *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 3 (2019) 615-625. doi:10.1002/rth2.12240.

49. P.P. Wadowski, B. Eichelberger, C.W. Kopp, J. Pultar, D. Seidinger, R. Koppensteiner, et al., Disaggregation following agonist-induced platelet activation in patients on dual antiplatelet therapy, *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 10 (2017) 359-367. doi:10.1007/s12265-017-9746-0.
50. C. Gachet, B. Aleil, Testing Antiplatelet therapy, *European Heart Journal Supplements*. 10 (2008). doi:10.1093/eurheartj/sum081.
51. R. Orme, H. Judge, R. Storey, Monitoring antiplatelet therapy, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 43 (2017) 311-319. doi:10.1055/s-0036-1597298.
52. Kim MH, Choi SY, An SY, Serebruany V. Validation of three platelet function tests for bleeding risk stratification during dual antiplatelet therapy following coronary interventions. *Clinical Cardiology*. 2016;39(7):385-90..
53. Božič Mijovski, M. (2019) "Advances in monitoring anticoagulant therapy," *Advances in Clinical Chemistry*, pp. 197-213. Available at: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.01.005>
54. Trenk, D. et al. (2012) "A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents," *Journal of the American College of Cardiology*, 59(24), pp. 2159-2164. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.026>
55. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):188-195. doi:10.1160/TH16-07-0557
56. Hachil, J. (2016) "Antiplatelet therapy – a summary for the general physicians," *Clinical Medicine*, 16(2), pp. 152-160. Available at: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-2-152>

57. Μελισσάρη Ε. Η Από Την Ηπαρίνη Προκαλούμενη
Θρομβοπενία/Θρόμβωση. 2008:127-31.

https://www.iatrikionline.gr/Aggeio14_08/01.pdf

58. Καλαντζή Καλλιρρόη, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Ιατρική Σχολή,
Εργαστηριακή διερεύνηση της δραστηριότητας των αντιαιμοπεταλιακών και
αντιπηκτικών φαρμάκων. Available at:

https://eclass.uth.gr/modules/document/file.php/MED_P_266/%CE%9C%CE%B1%CE%B8%CE%AE%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1/%CE%9A.%CE%9A%CE%91%CE%9B%CE%91%CE%9D%CE%A4%CE%96%CE%97%20-%20%CE%95%CF%81%CE%B3%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CE%AE%20%CE%B4%CE%B9%CE%B5%CF%81%CE%B5%CF%8D%CE%BD%CE%B7%CF%83%CE%B7%20%CF%84%CE%B7%CF%82%20%CE%B4%CF%81%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CF%84%CE%B7%CF%84%CE%B1%CF%82%20%CF%84%CF%89%CE%BD%20%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%B9%CE%B1%CE%B9%CE%BC%CE%BF%CF%80%CE%B5%CF%84%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CF%8E%20%CE%BA%CE%B1%CE%B9%20%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%B9%CF%80%CE%B7%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8E%CE%BD%20%CF%86%CE%B1%CF%81%CE%BC%CE%AC%CE%BA%CF%89%CE%BD.pdf