



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΜΕΤΑΛΛΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ
ΒΑΛΒΙΔΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΝΑ ΥΠΟΒΛΗΘΟΥΝ ΣΕ ΜΗ
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ"**

υπό

ΕΛΕΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ

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

Λάρισα 2024

Επιβλέπουσα:

*Κ. Μεταξία Μπαρέκα, Επίκουρος Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. *Μεταξία Μπαρέκα*
2. *Ελένη Αρναούτογλου*
3. *Ανδρέας Ξανθόπουλος*

Αναπληρωματικό μέλος:

Μαρία Νταλούκα

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**"Management of anticoagulation in patients with metallic heart valve
who undergo non-cardiac surgical procedures"**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της εργασίας κ. Μπαρέκα Μεταξία για την καθοδήγησή της στην εκπόνηση της εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ την οικογένειά μου για την συναισθηματική υποστήριξη .

Κωνσταντινίδου Ελένη

Περίληψη:

Οι ασθενείς που φέρουν μηχανικές-μεταλλικές βαλβίδες της καρδιάς χρήζουν μακροχρόνιας λήψης αντιπηκτικής αγωγής με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ με στόχο τη διατήρηση θεραπευτικών επιπέδων INR. Όμως, συχνά αυτοί οι ασθενείς χρειάζεται να υποβληθούν σε επεμβάσεις, είτε προγραμματισμένες είτε επείγουσες. Η στενή παρακολούθηση του ασθενή κατά την περιεγχειρητική περίοδο τόσο για αιμορραγικά, όσο και για θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι απαραίτητη και μπορεί να καθορίσει άμεσα την έκβαση.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει τη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής περιεγχειρητικά σε όσους φέρουν μηχανική καρδιακή βαλβίδα, δίνοντας έμφαση στην επιτυχία και την ασφάλεια των συγκεκριμένων θεραπευτικών- ιατρικών παρεμβάσεων.

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μετά από αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Medline και Cochrane. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά: ‘mechanicalheartvalve’, ‘anticoagulation-treatment’, ‘non-cardiacsurgery’ and ‘perioperativecare’, ενώ η ανάλυση περιλάμβανε την πιθανότητα επικίνδυνου αιμορραγικού ή θρομβοεμβολικού επεισοδίου τόσο κατά την διάρκεια της επέμβασης όσο και μετά από αυτήν. Σαν κριτήρια επιλογής άρθρων ορίστηκαν η εγκυρότητα και η συνάφεια με το θέμα, και συμπεριελήφθησαν με προτεραιότητα άρθρα που χρονολογούνται μετά το 2006

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας ανευρέθηκαν συνολικά 212 άρθρα στις βάσεις δεδομένων Pubmed/ Medline και Cochrane. Από αυτά αποκλείστηκαν 13 άρθρα μετά τη διαγραφή των διπλών ευρημάτων. Πρόσθετα 53 άρθρα αποκλείστηκαν λόγω γλώσσας και 41 αποκλείστηκαν μετά τον έλεγχο εγκυρότητας. Τέλος από τα 105 άρθρα επιλέχθηκαν 52 που συμπεριελήφθησαν τελικά στη μελέτη.

Συμπερασματικά, η διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής με εξατομικευμένα, προσαρμοσμένη στο ιστορικό του κάθε ασθενή, καθώς και ο υπολογισμός του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγικού και θρομβοεμβολικού επεισοδίου, αποτελούν αναγκαίες προϋποθέσεις για την διεξαγωγή χειρουργικών επεμβάσεων σε άτομα που φέρουν μηχανικές καρδιακές βαλβίδες.

Λέξεις- Κλειδιά: ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ, αντιπηκτική αγωγή, μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες, μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, περιεγχειρητική / περιεπεμβατική διαχείριση, κατευθυντήριες οδηγίες.

Abstract:

Patients with mechanical-metallic heart valves require long-term anticoagulation with vitamin K antagonists to maintain therapeutic INR levels. However, these patients often need to undergo operations, either planned or emergency. Close monitoring of the patient during the perioperative period for both hemorrhagic and thromboembolic events is essential and can directly determine the outcome.

The purpose of the present study is to investigate the management of anticoagulation perioperatively in those with a mechanical heart valve, emphasizing the success and safety of the specific therapeutic-medical interventions.

Data collection was performed after a literature search in the Pubmed, Medline and Cochrane databases. The keywords were used: 'mechanicalheartvalve', 'anticoagulationtreatment', 'non-cardiacsurgery' and 'perioperativecare', while the analysis included the possibility of a dangerous bleeding or thromboembolic event both during the operation and after her. Validity and relevance to the topic were defined as article selection criteria, and articles dated after 2006 were prioritized.

A total of 212 articles were found in the Pubmed/Medline and Cochrane databases from the literature search. Of these, 13 articles were excluded after deletion of duplicate findings. An additional 53 articles were excluded due to language and 41 were excluded after validity screening. Finally, from the 105 articles, 52 were selected and finally included in the study.

In conclusion, the management of anticoagulation with individualized treatment, adapted to the history of each patient, as well as the calculation of the risk of occurrence of a bleeding and thromboembolic episode, are necessary conditions for performing surgical interventions in people with mechanical heart valves.

Keywords: warfarin, Vitamin K antagonists, antithrombotic therapy, metal heart valves, non-cardiac surgery, perioperative management, guidelines

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Εισαγωγή

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Προσθετικές Βαλβίδες της Καρδιάς

2.1 Βαλβιδοπάθειες

2.2 Είδη Προσθετικών Βαλβίδων

2.3 Ιστορική Αναδρομή των Μηχανικών Καρδιακών Βαλβίδων

2.4 Είδη Μηχανικών Βαλβίδων

2.5 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα Μηχανικών Βαλβίδων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Αντιπηκτική Αγωγή σε Μηχανικές Βαλβίδες

3.1 Ενδείξεις Αντιπηκτικής Αγωγής

3.2 Στόχος Αντιπηκτικής Αγωγής

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ

4.1 Είδη και Μηχανισμός δράσης

4.2 Διαγνωστικός έλεγχος δράσης

4.3 Μέθοδος χορήγησης

4.4 Αναστροφή δράσης

4.5 Ενδείξεις και Αντενδείξεις

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Περιεγχειρητική Διαχείριση Ασθενών υπό Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ

5.1 Εκτίμηση Αιμορραγικού και Θρομβωτικού κινδύνου

5.2 Θεραπεία Γεφύρωσης

5.3 Έναρξη αντιπηκτικής αγωγής μετεγχειρητικά

5.4 Επείγουσες Επεμβάσεις και Αναστροφή

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Μεθοδολογία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Αποτελέσματα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. Συζήτηση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. Συμπεράσματα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή

Περισσότερες από 200.000 επεμβάσεις αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας πραγματοποιούνται ετησίως παγκοσμίως, με προβλεπόμενη αύξηση του αριθμού σε 850.000 ετησίως έως το 2050^{1,2}. Λόγω του κινδύνου θρομβοεμβολικών επιπλοκών που συνοδεύει τις προσθετικές βαλβίδες η χορήγηση της κατάλληλης δια βίου αντιθρομβωτικής αγωγής αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της μετεγχειρητικής φροντίδας και καθοριστικό παράγοντα για τη διασφάλιση της μέγιστης μακροχρόνιας πρόγνωσης των ασθενών.

Περίπου το 13% των ασθενών που φέρουν προσθετική καρδιακή βαλβίδα υποβάλλεται αργότερα στη ζωή του σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση ².

Η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιπηκτικής φαρμακευτικής αγωγής ασθενών με προσθετικές βαλβίδες πριν από μια μη καρδιοχειρουργική επέμβαση αποτελεί ένα σοβαρό και δύσκολο τομέα της ιατρικής φροντίδας.

Η δυσκολία αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα, τα οποία μειώνουν την πήξη του αίματος, ούτως ώστε να αποφευχθεί ο σχηματισμός θρόμβων πάνω στις προσθετικές βαλβίδες. Παρόλα αυτά, εάν αυτοί οι ασθενείς που φέρουν τις μηχανικές βαλβίδες πρέπει να υποβληθούν σε κάποιο χειρουργείο, αυξάνεται ο κίνδυνος λόγω των αντιπηκτικών που λαμβάνουν, για ακατάσχετη αιμορραγία. Αντίθετα, αν τα αντιπηκτικά διακοπούν ή ελαχιστοποιηθούν αυξάνεται ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων, με επακόλουθη πρόκληση εγκεφαλικών επεισοδίων και θρομβοεμβολών. Συνεπώς, οι γιατροί οφείλουν να εξασφαλίσουν την καλύτερη ισορροπία για κάθε ασθενή, ούτως ώστε να αποφευχθούν τα παραπάνω σενάρια.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να μελετήσει την διαχείριση της αντιπηκτικής θεραπείας κατά την περιεγχειρητική περίοδο σε ασθενείς με προσθετική καρδιακή βαλβίδα και ειδικότερα με μεταλλική βαλβίδα που πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση ερευνώντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους και ερευνώντας τους απαραίτητους χειρισμούς ³.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Βαλβιδοπάθειες

Προσθετική βαλβίδα της καρδιάς ορίζεται ως βαλβίδα που επιτρέπει τη μονής κατεύθυνσης κυκλοφορία του αίματος και η οποία εμφυτεύεται στη θέση προ υπάρχουσας δυσλειτουργούσας φυσικής καρδιακής βαλβίδας με σκοπό την αντικατάστασή της.

Τα αίτια βλάβης των φυσικών βαλβίδων είναι πολλαπλά όπως η εκφύλιση, οι λοιμώξεις (π.χ. ενδοκαρδίτιδα), και η στεφανιαία νόσος. Αποτέλεσμα είναι η δυσλειτουργία της βαλβίδας, που έχει τη μορφή της στένωσης, της ανεπάρκειας ή του συνδυασμού τους (μικτή βαλβιδοπάθεια).

Οι βαλβιδοπάθειες μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση σοβαρών συμπτωμάτων όπως συγκοπή και καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθεια και επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία συστήνεται χειρουργική αντιμετώπιση ως θεραπεία επί ενδείξεων, είτε με επιδιόρθωση της βαλβίδας χωρίς αντικατάσταση είτε με αντικατάσταση της φυσικής βαλβίδας με προσθετική επί παρουσίας εκτεταμένης βλάβης.

Η μιτροειδής και η αορτική βαλβίδα είναι οι βαλβίδες που υποβάλλονται πιο συχνά σε χειρουργική αντιμετώπιση.⁴

2.2 Είδη Προσθετικών Βαλβίδων

Υπάρχουν δύο είδη προσθετικών καρδιακών βαλβίδων:

- οι μηχανικές βαλβίδες και
- οι βιολογικές βαλβίδες.

Οι μηχανικές βαλβίδες συγκροτούνται από ένα μεταλλικό πλαίσιο κυκλικού σχήματος που περιλαμβάνει δύο φύλλα με δυνατότητα κίνησης τα οποία ανοίγουν και κλείνουν, επιτρέποντας τη ροή του αίματος αποκλειστικά προς την κατεύθυνση που προβλέπεται.

Οι βιολογικές βαλβίδες παρασκευάζονται από ιστό ζωικής προέλευσης και ο τρόπος λειτουργίας τους προσομοιάζει αυτόν των φυσικών βαλβίδων καρδιάς.

Οι μεταλλικές βαλβίδες είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες προσθετικές βαλβίδες στην Ασία και την Λατινική Αμερική ενώ οι βιολογικές βαλβίδες αποτελούν την πλειοψηφία των προσθετικών βαλβίδων για την Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής.

Συγκεκριμένα, οι βιολογικές βαλβίδες συνήθως τοποθετούνται σε ηλικιωμένους ή σε άτομα τα οποία δεν μπορούν μακροχρόνια να ανταπεξέλθουν σε αντιπηκτική αγωγή.

Οι βιολογικές βαλβίδες απαιτούν πολύ μικρή δόση αντιπηκτικής αγωγής ή και ακόμη και μηδενική, εφόσον εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο θρόμβωσης συγκριτικά με τις μηχανικές. Αντίθετα, οι μηχανικές βαλβίδες χρησιμοποιούνται κυρίως σε νεαρούς ασθενείς, εξαιτίας της μεγαλύτερης διάρκειας ζωής τους. Απαιτούν, ωστόσο, χρήση αντιπηκτικής αγωγής εφόρου ζωής με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, εφόσον χαρακτηρίζονται από αυξημένη επικινδυνότητα σχηματισμού θρόμβων.

2.3 Ιστορική Αναδρομή των Μηχανικών Καρδιακών Βαλβίδων

Η δημιουργία μεταλλικών καρδιακών βαλβίδων άρχισε τη δεκαετία του 1950 και εξελίσσεται έως σήμερα. Περιλαμβάνει τεχνολογικές και ιατρικές καινοτομίες που έχουν καλυτερέψει και βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών ⁶.

Η πρώτη μεταλλική μηχανική καρδιακή βαλβίδα δημιουργήθηκε από τον Αμερικανό χειρουργό Charles A. Hufnagel το 1952 ⁷. Είναι γνωστή ως βαλβίδα σφαίρας-κλωβού (caged-ball), η οποία αρχικά εμφυτεύτηκε σε περίπου δέκα ασθενείς και αποτέλεσε το πρώτο μεγάλο βήμα για να αντιμετωπιστούν οι καρδιακές βαλβιδοπάθειες ⁸.

Το 1960, οι Miles Lowell Edwards, μηχανικός, και Albert Starr, καρδιοχειρουργός, δημιούργησαν τη βαλβίδα Starr-Edwards, ίδιου τύπου σφαίρας-κλωβού, η οποία ήταν η πρώτη επιτυχημένη καρδιακή βαλβίδα που χρησιμοποιήθηκε σε κλινική πράξη ⁸. Πρώτη θέση εμφύτευσης ήταν αυτή της μιτροειδούς με καλά αποτελέσματα⁶.

Στη δεκαετία του 1960 και του 1970 αναπτύχθηκαν οι βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου (tilting disk), με την πρώτη μονόφυλλη βαλβίδα να εφευρίσκεται από τον Donald Shiley και τον Viking Bjork το 1969 ⁹. Οι δίφυλλες βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου δημιουργήθηκαν το 1979 και χρησιμοποιούνται κατά μεγάλο ποσοστό σήμερα καθώς διαθέτουν καλύτερα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά και της μικρότερης θρομβοπενίας συγκριτικά με τους παλαιότερους τύπους μεταλλικών βαλβίδων ¹⁰.

2.4 Είδη Μηχανικών Βαλβίδων

Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι μεταλλικών βαλβίδων:

- **βαλβίδες σφαίρας-κλωβού**
- **βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου** (μονόφυλλες και δίφυλλες)
- **βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου** τύπου 2ης γενιάς όπως οι St. Jude και Medtronic ¹¹.

Οι δίφυλλες βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου είναι επικρατέστερες στην κλινική πράξη, λόγω ανθεκτικότητας και βελτιωμένων αιμοδυναμικών ιδιοτήτων ¹².

Η χρήση των μηχανικών καρδιακών βαλβίδων παραμένει μια σπουδαία και εξελισσόμενη πτυχή της καρδιολογίας και της καρδιοχειρουργικής ¹³.

2.5 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα Μηχανικών Βαλβίδων

Οι μεταλλικές προσθετικές βαλβίδες καρδιάς σε σύγκριση με τις έτερες προσθετικές παρουσιάζουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

Οι βιολογικές βαλβίδες απαιτούν πολύ μικρή δόση αντιπηκτικής αγωγής ή και ακόμη και μηδενική, εφόσον εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο θρόμβωσης σε σχέση με τις μηχανικές βαλβίδες. Αντίθετα, οι μηχανικές βαλβίδες χρησιμοποιούνται κυρίως σε νεαρούς ασθενείς, εξαιτίας της μεγαλύτερης διάρκειας ζωής τους με χρήση αντιπηκτικής αγωγής εφόρου ζωής με ανταγωνιστές της βιταμίνης K, εφόσον χαρακτηρίζονται από αυξημένη επικινδυνότητα σχηματισμού θρόμβων.

Οι μηχανικές καρδιακές βαλβίδες παρουσιάζουν ως κύριο πλεονέκτημα την ανθεκτικότητα τους ¹⁴. Διαρκούν από 20 έως 30 χρόνια, γεγονός που τις καθιστά αρκετά αξιόπιστα¹⁵. Πρόσθετα πλεονεκτήματα αποτελούν η εύκολη διαθεσιμότητα, τα πολλά χρόνια εμπειρίας εμφυτεύσεων καθώς και το ότι είναι συγκριτικά οικονομικές.

Ωστόσο σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί η αυξημένη θρομβογονικότητά τους, δηλαδή η δημιουργία θρόμβων με αποτέλεσμα είτε τη θρόμβωση της προσθετικής βαλβίδας είτε και θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εμβολή στεφανιαίων αγγείων, πνευμονική και συστηματική εμβολή.

Οι μηχανικές βαλβίδες επιπλέκονται συχνότερα με θρομβώσεις σε σύγκριση με τις βιολογικές βαλβίδες.

Η τριγλώχινα βαλβίδα χαρακτηρίζεται από τη μεγαλύτερη συχνότητα θρομβώσεων ενώ σε συχνότητα ακολουθούν η μιτροειδής βαλβίδα και κατόπιν η αορτική βαλβίδα.

Ως εκ τούτου όλοι οι ασθενείς με μηχανική βαλβίδα θα πρέπει να υπόκεινται σε διαβίου χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με στενό θεραπευτικό εύρος και παρακολούθηση της επάρκειας της αντιπηξίας.

Έτερη επιπλοκή που μπορεί να προκληθεί από μηχανικές καρδιακές βαλβίδες αποτελεί η αιμολυτική αναιμία, κατάσταση που χαρακτηρίζεται από καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη δίοδό τους από τη βαλβίδα.

Σημαντικά μειονεκτήματα των μηχανικών βαλβίδων καρδιάς είναι η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα και ο σχηματισμός pannus. Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα αφορά φλεγμονή του ενδοκαρδίου και των καρδιακών βαλβίδων, που προκαλείται από λοιμώδεις παράγοντες.

Ο σχηματισμός pannus αφορά την εναπόθεση ινώδους ιστού με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία και στένωση της βαλβίδας και η επίπτωσή του είναι μεγαλύτερη σε μεταλλική προσθετική καρδιακή βαλβίδα και στη θέση της αορτικής συγκριτικά με τη μιτροειδή βαλβίδα.

Υποψία προσβολής από pannus πρέπει να τίθεται σε περίπτωση υποξίας εμφάνισης συμπτωμάτων στένωσης προσθετικής βαλβίδας σε ασθενείς παρά τη λήψη επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής.¹⁶

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Αντιπηκτική Αγωγή σε Μηχανικές Βαλβίδες

3.1 Ενδείξεις Αντιπηκτικής Αγωγής

Οι μηχανικές βαλβίδες της καρδιάς έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων σε σύγκριση με τις βιολογικές, γεγονός που σχετίζεται τόσο με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά κατασκευής των βαλβίδων όσο και στην παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση που αφορούν τους ασθενείς.

Οι παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης που σχετίζονται με χαρακτηριστικά των προσθετικών βαλβίδων είναι οι εξής:

- ο τύπος της προσθετικής βαλβίδας.
ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι μεγαλύτερος για τις μηχανικές σε σύγκριση με τις βιολογικές βαλβίδες.
- η θέση εμφύτευσης της βαλβίδας.
ο κίνδυνος θρόμβωσης μηχανικής βαλβίδας είναι διπλάσιος έως τριπλάσιος για τις μηχανικές βαλβίδες σε θέση μιτροειδούς ή τριγλώχινας σε σύγκριση με της αορτικής λόγω των μικρότερων ταχυτήτων αιματικής ροής στις θέσεις αυτές.

- το είδος της μηχανικής βαλβίδας.

Οι βαλβίδες μονού δίσκου εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο συγκριτικά με τις δίφυλλες. Πρόσθετα, οι μηχανικές βαλβίδες της νεότερης γενιάς – 2ης γενιάς είναι λιγότερο επιρρεπείς σε θρομβώσεις σε σύγκριση με τις παλαιότερες βαλβίδες σφαίρας-κλωβού.

Οι παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης που αφορούν ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα είναι οι κάτωθι:

- ηλικία μεγαλύτερη των 75 ετών,
- η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής
- η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης < 35%)
- προηγούμενο επεισόδιο θρόμβωσης
- η προπηκτική κατάσταση (π.χ. η χρήση καπνού, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι νεοπλασίες και λήψη φαρμάκων όπως τα αντισυλληπτικά)^{17,18,19}

3.2 Στόχος Αντιπηκτικής Αγωγής

Σε ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες καρδιάς συστήνεται ισχυρά η δια βίου χορήγηση αντιπηκτικής φαρμακευτικής αγωγής με σκοπό την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Η μοναδική αντιπηκτική αγωγή με απόλυτη ένδειξη σε ασθενείς που φέρουν μηχανικών προσθετικές βαλβίδες είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή κουμαρινικά αντιπηκτικά (βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη) (ένδειξη κλάσης IB).

Στόχος της αντιπηκτικής αγωγής με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι οι τιμές επιπέδων INR εντός θεραπευτικών ορίων.

Ωστόσο, το ιδανικό θεραπευτικό εύρος των επιπέδων INR παραμένει ασαφές και η επιθυμητή τιμή INR εξαρτάται από

- τον τύπο της μηχανικής βαλβίδας
- η θέση εμφύτευσης της μηχανικής βαλβίδας και
- τους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση που αφορούν τον ασθενή όπως προηγούμενο θρομβοεμβολικό επεισόδιο και η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής.

Πιο συγκεκριμένα ο στόχος INR είναι :

- INR~2.5 για ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες χαμηλού κινδύνου θρόμβωσης, όπως οι δίφυλλες βαλβίδες 2ης γενιάς (St. Jude Medical, Carbomedics) και οι βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου (Medtronic, Mono Strut), χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου.

-INR~3 σε περίπτωση που συνυπάρχει ένας ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου (για παράδειγμα θέση εμφύτευσης στη μιτροειδή βαλβίδα)

-INR~3.5 για τις βαλβίδες υψηλού θρομβωτικού κινδύνου, όπως οι βαλβίδες σφαίρας-κλωβού, οι μονόφυλλες βαλβίδες 1ης γενιάς τύπου Starr-Edwards, Bjork-Shiley και άλλες μονόφυλλες βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου και συνύπαρξη επιπλέον παραγόντων κινδύνου.

-INR ~4 στην περίπτωση όπου συνυπάρχει επιπλέον ένας ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου.^{20,21,22,23}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ

4.1 Είδη και Μηχανισμός δράσης Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή κουμαρινικά αντιπηκτικά επιδρούν στη μεταβολική οδό της βιταμίνης Κ και συγκεκριμένα αναστέλλουν την Κο-αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης Κ.

Ταξινομούνται στα κάτωθι τρία είδη με το καθένα να έχει διαφορετικό χρόνο ημίσειας ζωής:

- η φαινπροκουμόνη (Marcumar) που έχει το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (90-140 ώρες)

- βαρφαρίνη (warfarin) με χρόνο υποδιπλασιασμού τις 40-70 ώρες και

- η ασενοκουμαρόλη (acenocoumarol-Sintrom) η οποία έχει τον μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής (3- 10 ώρες)

Συχνότερα χρησιμοποιούμενη δραστική ουσία στην Ελλάδα παραμένει η ασενοκουμαρόλη.^{24,25}

Ωστόσο, η έναρξη της βαρφαρίνης δεν έχει ως αποτέλεσμα άμεση πλήρη αντιπηκτική δράση, καθώς απαιτείται χρόνος αντικατάστασης των ενεργών παραγόντων πήξης από τους μη ενεργούς(γ-καρβοξυλιωμένοι παράγοντες πήξης.)Το ανωτέρω είναι αποτέλεσμα της ελάττωσης των επιπέδων των πρωτεϊνών C και S από τη βαρφαρίνη (οι οποίες πρωτεΐνες φυσιολογικά προκαλούν αναστολή των παραγόντων V, VIII) με αποτέλεσμα τη δημιουργία προθρομβωτικής κατάστασης.

Για τον ανωτέρω λόγο τις πρώτες 3-5 ημέρες χορήγησης της βαρφαρίνης πρέπει να γίνεται συγχορήγηση αντιπηκτικών που προκαλεί άμεση αναστολή της θρομβίνης όπως η ηπαρίνη. Η συγχορήγηση διακόπτεται όταν για τουλάχιστον 2 ημέρες επιτυγχάνεται θεραπευτικό εύρος INR>2.

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι υδατοδιαλυτές ουσίες, χορηγούνται από στόματος και απορροφούνται από τον πεπτικό σωλήνα σε 1-3 ώρες.

Έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (36-72 ώρες) και βραδεία έναρξη δράσης. Ως εκ τούτου συστήνεται η χορήγησή τους μια φορά ημερησίως ενώ ο μακρός χρόνος ημίσειας ζωής των κουμαρινικών έχει ως αποτέλεσμα την παραμονή της δράσης τους για μέρες μετά τη διακοπή τους.²⁶

4.2 Διαγνωστικός έλεγχος δράσης Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ

Ο χρόνος προθρομβίνης (ProthrombinTime, PT) είναι η διαγνωστική εξέταση που χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της αντιπηξίας των . Παρότι είναι μια εύκολη και συνήθης μέτρηση στα εργαστήρια μειονέκτημα αποτελεί η αυξημένη μεταβλητότητα των τιμών μέτρησης ανάλογα με το εργαστήριο μέτρησης.

Λόγω της μεταβλητότητας στη μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) ως τρόπος ελέγχου της αντιπηκτικής δράσης χρησιμοποιείται μια άλλη διαγνωστική εξέταση, γνωστή ως INR(International NormalizedRatio) ή παγκόσμιος κανονικοποιημένος λόγος.

Υπολογισμός του INR γίνεται με τον λόγο (ratio): $R = \text{χρόνος προθρομβίνης ασθενούς (PT}_{\text{test}}) / \text{χρόνος προθρομβίνης μάρτυρα (PT}_{\text{normal}})$. Στη συνέχεια το R τροποποιείται με τη βοήθεια ενός εκθέτη που λέγεται ISI (International SensitivityIndex), επομένως $\text{INR} = R \cdot \text{ISI}$, δηλαδή $\text{INR} = (\text{PT}_{\text{test}} / \text{PT}_{\text{normal}}) \cdot \text{ISI}$ και επειδή $\text{ISI} = 1$, το $\text{INR} = (\text{PT}_{\text{test}} / \text{PT}_{\text{normal}})$.

Σκοπός δηλαδή του INR είναι η εξομοίωση των διαφορετικών αποτελεσμάτων μεταξύ των εργαστηρίων που οφείλονται στη χρήση διαφορετικών αντιδραστηρίων.

Η τιμή του INR εντός θεραπευτικού στόχου επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα της αντιπηξίας και έτσι τον μειωμένο κίνδυνο θρόμβωσης. Ωστόσο τιμές INR μεγαλύτερες του στόχου σχετίζονται με κίνδυνο αιμορραγίας.

Πιο συγκεκριμένα η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής θεραπείας είναι ανάλογη του ποσοστού του χρόνου που ο ασθενής είναι μέσα στο θεραπευτικό εύρος και για την εκτίμηση αυτή χρησιμοποιείται ένας δείκτης ο οποίος αναφέρεται ως θεραπευτικό εύρος (Time in the TherapeuticRange, TTR).²⁷

4.3 Μέθοδος χορήγησης Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ

Η αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών εξαρτάται τόσο από τη δοσολογία όσο και από διάφορους παράγοντες όπως διατροφικές συνήθειες του ασθενούς, η συγχορήγηση φαρμάκων, υποκείμενα νοσήματα και η ελλιπής συμμόρφωση.

Πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης απαιτείται μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και INR. Εφόσον το INR είναι $\leq 1,3$ συστήνεται έναρξη με μειωμένες δόσεις, όπως 5-10 mg ασενοκουμαρόλης και ακολούθως σταδιακή αύξηση πάντα ανάλογα με την τιμή του INR και ταυτόχρονη συνεκτίμηση λοιπών παραγόντων που μπορεί να συμμετέχουν στην αντιπηκτική απόκριση.

Συστήνεται χορήγηση σε άδειο στομάχι και κατανάλωση σταθερής ποσότητας τροφίμων που περιέχουν βιταμίνη Κ. Επίτευξη INR γίνεται συνήθως σε 4-5 ημέρες.

Τις πρώτες μέρες συστήνεται καθημερινή μέτρηση INR μέχρι να επιτευχθεί μια σταθερή θεραπευτική τιμή. Η επίτευξη του επιθυμητού στόχου INR πρέπει να γίνεται σταδιακά, γιατί ελαττώνεται η πρωτεΐνη C με συνέπεια την εκδήλωση προθρομβωτικής κατάστασης.

Πρέπει να επισημανθεί πως τις τρεις πρώτες ημέρες της αντιπηκτικής θεραπείας με κουμαρινικά, τα επίπεδα των πρωτεϊνών C και S μειώνονται ταχύτερα από τους προπηκτικούς παράγοντες II, VII, IX και X με αποτέλεσμα μια παράδοξη προπηκτική κατάσταση που απαιτεί τη συγχορήγηση έτερων αντιπηκτικών φαρμάκων που αναστέλλουν την αντιθρομβίνη όπως η κλασική ηπαρίνη ή ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους.^{28,29,30,31}

4.4 Αναστροφή δράσης Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας κουμαρινικών αντιπηκτικών υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αυξάνεται όταν η τιμή INR βρίσκεται εκτός θεραπευτικού εύρους.

Συστάσεις αναφορικά με τον τρόπο διαχείρισης των ασθενών με αυξημένες τιμές INR/και αιμορραγία από κουμαρινικά αντιπηκτικά προέρχονται από :

- ACCP (American College Chest Physicians)
- την Ευρωπαϊκή Αναισθησιολογική κοινότητα (ESA)
- τη Σκανδιναβική Αναισθησιολογική κοινότητα
- την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία
- την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία

Ο τρόπος διαχείρισης ποικίλλει και είναι ανάλογος με την τιμή INR. Πιο συγκεκριμένα:

- αν πρόκειται για τιμή INR μεγαλύτερη της τιμής στόχου και < 5 χωρίς συνοδό αιμορραγία συστήνεται μείωση ή παράλειψη δόσεων του κουμαρινικού, εντατικός έλεγχος του INR και αναλόγως εκ νέου έναρξη της αγωγής με δόση ίδια ή μικρότερη της αρχικής, εφόσον το INR επανέλθει σε θεραπευτικά επίπεδα.
- Αν πρόκειται για τιμή INR 5 -9 χωρίς συνοδό αιμορραγία συστήνεται διακοπή του κουμαρινικού, εντατικός έλεγχος του INR και ανάλογη επαναπροσαρμογή της δόσης όταν η τιμή του INR επανέλθει εντός θεραπευτικού εύρους. Εφόσον κρίνεται αναγκαίο συστήνεται χορήγηση βιταμίνης K από το στόμα (5 mg) (ένδειξη κλάσης 1C). Σε περίπτωση συνυπάρχουσας αιμορραγίας συστήνεται διακοπή της αγωγής με κουμαρινικά, χορήγηση βιταμίνης K (5-10mg) με αργή ενδοφλέβια έγχυση και άμεση χορήγηση συμπλέγματος προθρομβίνης ή φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP). Επαναληπτική χορήγηση βιταμίνης K μπορεί να γίνει σε 12 ώρες, σε περίπτωση που η τιμή του INR εξακολουθεί να είναι παρατεταμένη.
- Αν πρόκειται για τιμή $INR > 9$ συστήνεται ομοίως η ανωτέρω αντιμετώπιση.

Τα **αντίδοτα** για την αναστροφή των κουμαρινικών αντιπηκτικών είναι:

- η **βιταμίνη K**
- **φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP)**
- **το σύμπλεγμα προθρομβίνης (PCC)**

Η χορήγηση **βιταμίνης K** αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διόρθωση τυχόν παρατεταμένης τιμής INR. Η βιταμίνη K1 ή κονάκιο χορηγείται ως αντίδοτο σε ασθενείς με αιμορραγία και παράταση χρόνου προθρομβίνης (PT). Στόχος είναι η έναρξη παραγωγής παραγόντων πήξης της βιταμίνης K (II, VII, IX και X). Ο χρόνος παραγωγής των παραγόντων πήξης είναι έξι (έναρξη παράγοντα VII) έως και πενήντα ώρες. Η τιμή INR αναμένεται να επανέλθει σε φυσιολογικές τιμές εντός 6 ωρών από τη χορήγηση της βιταμίνης K (χορήγηση ενδοφλέβια ή από του στόματος).

Η χορήγηση από στόματος βιταμίνη K (5mg) προκαλεί καθυστερημένη (εντός 24 ωρών) αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών και ως εκ τούτου δεν συστήνεται σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται ταχεία αναστροφή.

Η χορήγηση ενδοφλεβίως βιταμίνης Κ επιτρέπει την παραγωγή νέων παραγόντων πήξης σε 4-6 ώρες χωρίς να την επιτυγχάνει πλήρως. Μετά από χορήγηση 5-10mg βιταμίνης Κ ενδοφλεβίως αναμένεται μείωση τιμής του INR σε φυσιολογικά επίπεδα. Ωστόσο η πλήρης αναστροφή επιτυγχάνεται 24 ώρες μετά τη χορήγηση. Η βιταμίνη Κ πρέπει να χορηγείται αργά ενδοφλέβια, για την αποφυγή αναφυλακτικών αντιδράσεων. Απαραίτητη είναι η συγχορήγηση της βιταμίνης Κ με σύμπλεγμα προθρομβίνης (PCC) ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα(FFP), ώστε να ενεργοποιηθεί η ενδογενής σύνθεση των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ .

Το **φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα** (FFP-Fresh Frozen Plasma) περιλαμβάνει φυσιολογικές συγκεντρώσεις όλων των επιμέρους παραγόντων πήξης. Η χορήγηση 10-15 ml/Kg επαναφέρει άμεσα τους παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ, αλλά όχι πλήρως.

Η έναρξη της δράσης γίνεται εντός 10 λεπτών από τη χορήγηση . Ωστόσο η πλήρης διόρθωση της τιμής του INR απαιτεί έως και 9 ώρες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες χορήγησής του περιλαμβάνουν τον κίνδυνο αλλεργικής αντίδρασης λόγω της μετάγγισης, τη θρομβοεμβολή και την οξεία βλάβη των πνευμόνων (AcuteLungInjury-ALI), υπερφόρτωση της κυκλοφορίας λόγω του χορηγούμενου μεγάλου όγκου υγρών.

Το **σύμπλεγμα προθρομβίνης (ProthrombinComplexConcentrates-PCC)** προκαλεί ταχεία επαναφορά όλων των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ εντός 10-15 λεπτών. Έτσι συστήνεται χορήγηση συμπλεγμάτων προθρομβίνης αυστηρά σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες.^{32,33,34,35,36}

4.5 Ενδείξεις και Αντενδείξεις Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ

Οι κύριες **ενδείξεις** των κουμαρινικών αντιπηκτικών αποτελεί η πρόληψη και θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου .

Η πρωτογενής πρόληψη αφορά:

- ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο
- ασθενείς με μεταλλικές βαλβίδες καρδιάς
- ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από υπερπηκτικότητα όπως αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Δευτερογενής πρόληψη αφορά:

- ασθενείς με προηγούμενο θρομβοεμβολικό επεισόδιο.

Ωστόσο υπάρχουν νοσολογικές οντότητες στις οποίες τα κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι η μόνη κατηγορία αντιπηκτικών φαρμάκων με ένδειξη. Τέτοιες καταστάσεις είναι οι ασθενείς με μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες, με μετρίου προς σοβαρού βαθμού στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, με θρομβοφιλία, σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς σε αιμοκάθαρση, σε περίπτωση θρομβοπενίας εξ'ηπαρίνης (HIT-Heparin-inducedthrombocytopenia).³⁸

Αντενδείξεις για τη χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών είναι ασθενείς με αυξημένη αιμορραγική διάθεση κάθε αιτιολογίας, η ύπαρξη θρομβοπενίας ,το έλκος πεπτικού, η αρρύθμιστη αρτηριακή υπέρταση, η ηπατική ανεπάρκεια, η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, η οξεία περικαρδίτιδα, η πρόσφατη διενέργεια βιοψίας νεφρού ή ήπατος και το ιστορικό ενδοκράνιας κάκωσης, ενώ συστήνεται και αποφυγή χορήγησης της κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.³⁸

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών σχετίζεται με διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες³⁹ όπως:

- **Η αιμορραγία** είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια σε έδαφος λήψης κουμαρινικών. Σοβαρή αιμορραγία μπορεί να παρατηρηθεί σε ένα ποσοστό 1-3% ετησίως και η θανατηφόρος αιμορραγία σε ποσοστό 0.2-0.25% ετησίως. Οι σοβαρότερες μορφές αιμορραγίας είναι οι αιμορραγίες του κεντρικού νευρικού συστήματος με τον κίνδυνο να αυξάνεται κατά 7-10 φορές(ενδοεγκεφαλική αιμορραγία/αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο), η γαστρορραγία με κίνδυνο κατά 3 φορές περίπου αυξημένο και η αιμορραγία που αφορά το ουρογεννητικό σύστημα, τα οπισθοπεριτοναϊκά αιματώματα και το αιμοπερικάρδιο.
- **Το Σύνδρομο του κυανού-πορφυρού δακτύλου του ποδιού (purpletoes syndrome)** είναι μια σπάνια ασθένεια. Εμφανίζεται συνήθως σε

λιγότερο από δύο μήνες θεραπείας και η αιτία είναι η εναπόθεση εστέρων χοληστερόλης στα δερματικά τριχοειδή με αποτέλεσμα την πρόκληση εμβόλων χοληστερίνης που αποφράσσουν τη μικροκυκλοφορία και δίνουν το χαρακτηριστικό κυανό πορφυρό χρώμα.⁴⁰

- **νεκρώσεις του δέρματος από τη βαρφαρίνη** η οποία εμφανίζεται τις πρώτες τρεις ημέρες της αντιπηκτικής αγωγής και είναι αποτέλεσμα θρόμβωσης των τριχοειδών του λιπώδους ιστού
- **η βαλβιδική και αγγειακή ασβεστοποίηση**
- **η οστεοπόρωση** λόγω αναστολής της βιταμίνης Κ που συμμετέχει στην οστεοποίηση.⁴¹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Περιεγχειρητική Διαχείριση Ασθενών υπό Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ

5.1 Εκτίμηση Αιμορραγικού και Θρομβωτικού Κινδύνου

Ο συνολικός αιμορραγικός κίνδυνος σχετικά με μια χειρουργική επέμβαση είναι συνάρτηση του **αιμορραγικού κινδύνου της επέμβασης** και του **αιμορραγικού κινδύνου που αφορά τον ασθενή** που θα υποβληθεί στην επέμβαση.

Αιμορραγικός κίνδυνος σχετικός με την επέμβαση:

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρείας οι μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις διακρίνονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (Πίνακας 1).⁴²

Κίνδυνος αιμορραγίας ανάλογα με τον τύπο της μη καρδιοχειρουργικής επέμβασης

Χειρουργική επέμβαση με μικρό κίνδυνο αιμορραγίας	Χειρουργική επέμβαση με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας (σπάνια ή με χαμηλή κλινική επίπτωση)	Χειρουργική επέμβαση με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (συχνή ή με σημαντική κλινική επίπτωση)
• Διαδικασία καταρράκτη ή γλαυκώματος • Οδοντιατρικές επεμβάσεις: εξαγωγές (1–3 δόντια), περιοδοντική χειρουργική, τοποθέτηση εμφυτευμάτων, ενδοδοντικές επεμβάσεις (ριζικός σωλήνας), υποουλική απολέπιση/καθαρισμός • Ενδοσκόπηση χωρίς βιοψία ή εκτομή • Επιφανειακή χειρουργική (π.χ. τομή αποστήματος, μικρές δερματικές τομές/βιοψία)	• Χειρουργική κοιλίας: χολοκυστεκτομή, αποκατάσταση κήλης, εκτομή παχέος εντέρου • Χειρουργείο μαστού • Πολύπλοκες οδοντιατρικές επεμβάσεις (πολλαπλές εξαγωγές δοντιών) • Ενδοσκόπηση με απλή βιοψία • Γαστροσκόπηση ή κολονοσκόπηση με απλή βιοψία • Επεμβάσεις με βελόνες μεγάλης οπής (π.χ. βιοψία μυελού των οστών ή λεμφαδένων) • Οφθαλμική χειρουργική χωρίς καταρράκτη • Μικρή ορθοπεδική χειρουργική (αρθροσκόπηση ποδιού, χεριού)	• Χειρουργική κοιλίας με βιοψία ήπατος, εξωσωματική λιθοτριψία κρουστικών κυμάτων • Εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις καρκίνου (π.χ. πάγκρεας, ήπαρ) • Νευροαξονική (νωτιαία ή επισκληρίδιος) αναισθησία • Νευροχειρουργική (ενδοκρανιακή, σπονδυλική στήλη) • Μεγάλη ορθοπεδική χειρουργική • Διαδικασίες με βιοψία αγγειακού οργάνου (νεφρού ή προστάτη) • Επανορθωτική πλαστική χειρουργική • Ειδικές παρεμβάσεις (πολυπεκτομή παχέος εντέρου, οσφυονωτιαία παρακέντηση, αποκατάσταση ενδαγγειακού ανευρύσματος) • Χειρουργική θώρακος, χειρουργική εκτομής πνευμόνων • Ουρολογική χειρουργική (προστατεκτομή, εκτομή όγκου της ουροδόχου κύστης) • Αγγειοχειρουργική (π.χ. επίσκευή AAA, αγγειακή παράκαμψη)

Πίνακας 1: Κίνδυνος αιμορραγίας ανάλογα με τον τύπο της μη καρδιοχειρουργικής επέμβασης ⁴²

Αιμορραγικός κίνδυνος σχετιζόμενος με τον ασθενή:

Ο αιμορραγικός κίνδυνος που σχετίζεται με τον ασθενή καθορίζεται σύμφωνα με ύπαρξη παραμέτρων που μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη αιμορραγία όπως ιστορικό επεισοδίου αιμορραγίας (ιδιαίτερα τους 3 τελευταίους μήνες), το ιστορικό αιμορραγίας μετά από παρόμοια επέμβαση ή μετά από προηγούμενη θεραπεία γαφύρωσης, η θρομβοπενία, τη συγχορήγηση αντιθρομβωτικών παραγόντων ή αυξημένες τιμές INR.

Για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς έχουν προταθεί πολλά συστήματα αξιολόγησης με πιο συχνά χρησιμοποιούμενο το HAS-BLED score (πίνακας 2).

HAS - BLED bleeding risk score

Γράμμα	Κλινικά Χαρακτηριστικά	Βαθμολόγηση
H	Αρτηριακή Υπέρταση	1
A	Διαταραχή νεφρικής και ηπατικής βιοχημείας (1 πόντος το κάθε ένα)	1ή 2
S	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	1
B	Αιμορραγία	1
L	Εργαστηριακή τιμή INR	1
E	Ηλικιωμένοι(ηλικία άνω των 65 ετών)	1
D	Φάρμακα ή κατάχρηση αλκοόλ (1 πόντος το κάθε ένα)	1ή 2
		Μέγιστο 9 πόντοι

Πίνακας 2: Παράγοντες που καθορίζουν το HAS-BLED score

Στο κάθε ασθενή προεγχειρητικά θα πρέπει να υπολογίζεται ο αιμορραγικός κίνδυνος . Υπάρχουν διάφορα συστήματα βαθμολόγησης όπως :

-HAS-BLED score που περιλαμβάνει :

-υπέρταση μη ελεγχόμενη

-νεφρική νόσος ($Cr > 2,26 \text{ mg/dL}$) - αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση,

- ηπατική νόσος - κίρρωση ή χολερυθρίνη $> 2x$ φυσιολογική ή και $AST/ALT/AP > 3x$ φυσιολογική

-ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

- ιστορικό αιμορραγίας ή προδιάθεση για αιμορραγία

-υψηλή εργαστηριακή τιμή INR

-ηλικία > 65 ετών

-χρήση φαρμάκων που προδιαθέτει σε αιμορραγία (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, ΜΣΑΦ) ή χρήση αλκοόλ ≥ 8 ποτά / εβδομάδα

Ασθενής θεωρείται υψηλού αιμορραγικού κινδύνου όταν το υπολογιζόμενο HAS-BLED score είναι > 3 .

Εκτός από το HAS-BLED score, άλλα συστήματα βαθμολόγησης είναι:

-ATRIA: Προσδιορίζει τον κίνδυνο αιμορραγίας για ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη και περιλαμβάνει: αναιμία - $Hb < 13 \text{ g/dL}$ για άνδρα, $< 12 \text{ g/dL}$ για γυναίκα, σοβαρή νεφρική νόσος- $GFR < 30 \text{ mL/min}$ ή εξαρτώμενος από την αιμοκάθαρση, ηλικία > 75 ετών .

Ασθενής θεωρείται υψηλού κινδύνου όταν το υπολογιζόμενο score είναι > 4 .

-ORBIT score περιλαμβάνει:φύλο, ηλικία > 74 ετών, ιστορικό αιμορραγίας - οποιοδήποτε ιστορικό γαστρεντερικής / ενδοκράνιας αιμορραγίας ή αιμορραγικού εγκεφαλικού, $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες.

Ασθενής θεωρείται υψηλού κινδύνου όταν το υπολογιζόμενο score είναι > 4 .

-HEMORRHAGES score περιλαμβάνει : ηπατική ή νεφρική νόσος, κατάχρηση αιθανόλης, ιστορικό κακοήθειας, ηλικία > 75ετών,μειωμένος αριθμός ή λειτουργία αιμοπεταλίων(περιλαμβάνει χρήση ασπιρίνης, οποιαδήποτε θρομβοπενία ή δυσκρασία αίματος, όπως η αιμορροφιλία),κίνδυνος επαναιμορραγίας (ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας), υπέρταση (μη ελεγχόμενη),αναιμία (Hgb < 13 g/dL για άνδρες, Hgb<12g/dL για γυναίκες), γενετικοί παράγοντες (πολυμορφισμοί-μονονουκλεοτιδίου CYP2C9), υπερβολικός κίνδυνος πτώσης, ιστορικό εγκεφαλικού. Ασθενής θεωρείται υψηλού κινδύνου όταν το υπολογιζόμενο score είναι > 4.

-ABC-bleeding score: ενσωματώνει δύο κλινικούς παράγοντες κινδύνου:

-Ηλικία

-Ιστορικό αιμορραγίας

και βιοδείκτες

- GDF-15 [Growth Differentiation Factor-15] - δείκτης οξειδωτικού στρες- cTn-hs [υψηλής ευαισθησίας καρδιακή τροπονίνη T] - δείκτης μυοκαρδιακής βλάβης.

- Αιμοσφαιρίνη

Αντίστοιχα ο συνολικός θρομβοεμβολικός κίνδυνος για μια επέμβαση καθορίζεται τόσο από τον ίδιο τον ασθενή όσο και από το είδος της χειρουργικής επέμβασης.^{43,44}

Θρομβοεμβολικός κίνδυνος σχετιζόμενος με τον ασθενή:

Οι παράγοντες, οι οποίοι καθορίζουν το θρομβωτικό κίνδυνο, είναι η ύπαρξη μεταλλικής βαλβίδας, το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ή θρομβοεμβολικής νόσου. Όπως προτείνεται από τις Αμερικάνικες Οδηγίες (ACCP), παράγοντες όπως η παρουσία μεταλλικής βαλβίδας στη θέση της μιτροειδούς, η κολπική μαρμαρυγή και το πρόσφατο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή CHADS2 βαθμολογία 5-6, η πρόσφατη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση), η θρομβοφιλία ή ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, αυξάνουν τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας του 2022 ⁴² ως πολύ υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου χαρακτηρίζονται οι ασθενείς με τα εξής χαρακτηριστικά :

- ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου τους τελευταίους 3 μήνες
- παρουσία θρόμβου κορυφής της αριστερής κοιλίας
- υψηλός κίνδυνος υποτροπής θρομβοεμβολής
- κολπική μαρμαρυγή με πολύ υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο

Θρομβοεμβολικός κίνδυνος σχετιζόμενος με την επέμβαση:

Επιπρόσθετα με τους παράγοντες που οφείλονται στον ασθενή, εδώ και χρόνια είναι γνωστό το προθρομβωτικό αποτέλεσμα που σχετίζεται με τις μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις και κυρίως παρουσία ενεργού καρκίνου, τις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις και σε επεμβάσεις με θέση anti-Trendelenburg. Σε αυτές τις επεμβάσεις αυξάνεται ο κίνδυνος κατά τη μετεγχειρητική περίοδο για πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ως και 100 φορές.⁴⁵

5.2 Θεραπεία γεφύρωσης

Μικρές χειρουργικές επεμβάσεις και επεμβάσεις όπου η αιμορραγία ελέγχεται εύκολα μπορούν να πραγματοποιηθούν χωρίς διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

Ωστόσο η διενέργεια μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων απαιτεί $INR \leq 1,5$ οπότε και διακοπή των κουμαρινικών και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας γεφύρωσης.

Η θεραπεία γεφύρωσης είναι μία από τις στρατηγικές διαχείρισης της αντιπηκτικής αγωγής για ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργικές επεμβάσεις.

Περιλαμβάνει τη διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών πριν από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και την αντικατάσταση της χορήγησής τους με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Στόχος της θεραπείας γεφύρωσης-ζεύξης είναι να μειώσει τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια, αφού γίνεται προσωρινή διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής και να μειωθεί ο κίνδυνος για αιμορραγία σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου πράξεις⁴².

Ωστόσο, τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη θεραπεία γεφύρωσης είναι περιορισμένα και αμφιλεγόμενα.

Η πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη PERIOP συνέκρινε τη θεραπεία γεφύρωσης με dalteparin έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με μεταλλική καρδιακή βαλβίδα (MHV) ή AF ή κολπικό πτερυγισμό χωρίς να αναδείξει σημαντικό όφελος στην πρόληψη μείζονος θρομβοεμβολικού επεισοδίου κατά τη θεραπεία γεφύρωσης με dalteparin⁴⁶. Η μελέτη δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στα αιμορραγικά συμβάματα μεταξύ των ομάδων που έλαβαν dalteparin και εικονικό φάρμακο.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2022⁴²

θεραπεία γεφύρωσης συστήνεται με ένδειξη κλάσης Ia σε:

- μηχανική βαλβίδα στη θέση της μιτροειδούς
- παλαιότερης γενιάς μηχανικής βαλβίδα αορτικής
- μηχανική βαλβίδα στη θέση της αορτικής και συνύπαρξη ενός παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο όπως κολπική μαρμαρυγή, προηγούμενο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και κατάσταση υπερπηκτικότητας.

Ωστόσο συστήνεται εξατομικευμένη αντιμετώπιση μετά από προσδιορισμό του θρομβοεμβολικού και αιμορραγικού κινδύνου.

Σε ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα έγκριση για θεραπεία γεφύρωσης έχει λάβει μόνο η ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH). Ωστόσο λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών της θρομβοπενίας, της δυσχερούς παρακολούθησης της αντιπηξίας και της δυσκολίας πρόβλεψης σχέσης δόσης-απόκρισης η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους με υποδόρια χορήγηση τείνει να αντικαταστήσει τη χρήση της UFH.

Μια μετα-ανάλυση εννέα μελετών σε 1042 ασθενείς με MHVs δεν έδειξε διαφορές μεταξύ LMWH και UFH στους κινδύνους θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή μείζονος αιμορραγίας.⁴⁷

Διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών και έναρξη της θεραπείας γεφύρωσης ποικίλει μεταξύ των διαφορετικών ανταγωνιστών της βιταμίνης K ανάλογα με τον χρόνο ημίσειας ζωής τους και γίνεται με τον εξής τρόπο:

-Ασενοκουμαρόλη: Συστήνεται διακοπή χορήγησης τρία εικοσιτετράωρα πριν την προγραμματισμένη επέμβαση και έναρξη LMWH ή UFH δύο εικοσιτετράωρα πριν την επέμβαση.

-Βαρφαρίνη: Συστήνεται διακοπή χορήγησης πέντε εικοσιτετράωρα πριν την προγραμματισμένη επέμβαση και έναρξη LMWH ή UFH τρία εικοσιτετράωρα πριν την επέμβαση καθώς και διακοπή LMWH τουλάχιστον δώδεκα ώρες πριν την επέμβαση.

-Φαινπροκουμόνη: Συστήνεται διακοπή χορήγησης επτά εικοσιτετράωρα πριν την προγραμματισμένη επέμβαση και έναρξη LMWH ή UFH τρία εικοσιτετράωρα πριν την επέμβαση και διακοπή UFH ή LMWH τουλάχιστον έξι ώρες πριν την επέμβαση.

Όταν χρησιμοποιείται LMWH, θα πρέπει να χορηγείται σε θεραπευτική δόση δύο φορές την ημέρα. Η δόση που χορηγείται πρέπει να λαμβάνει υπόψη αν ο ασθενής παρουσιάζει νεφρική δυσλειτουργία, και να προσαρμόζεται αναλόγως. Η παρακολούθηση της δραστηριότητας κατά του παράγοντα Χα (FXa) με επίπεδα στόχους από 0,5–1,0 U/mL μπορεί να είναι χρήσιμη όταν η δόση μπορεί να είναι δύσκολο να προσδιοριστεί (π.χ. σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή παχυσαρκία).

5.3 Έναρξη αντιπηκτικής αγωγής μετεγχειρητικά

Οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με VKA πριν από τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να ξεκινήσουν ξανά τον ανταγωνιστή βιταμίνης K 12–24 ώρες μετά την επεμβατική διαδικασία, εάν έχει καταστεί ο έλεγχος της αιμορραγίας και έχει αποκατασταθεί η γαστρική και εντερική απορρόφηση.

Η δόση επανέναρξης θα πρέπει να είναι η δόση συντήρησης συν μια δόση ενίσχυσης 50% για 2 ημέρες. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με θεραπεία γεφύρωσης θα πρέπει να ξεκινούν LMWH ή UFH μαζί με VKA 24 ώρες μετά την επέμβαση, εάν η αιμορραγία είναι καλά ελεγχόμενη και διατηρείται, έως ότου το INR φτάσει στο θεραπευτικό εύρος. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η θεραπευτική δόση LMWH θα πρέπει να καθυστερήσει για 48–72 ώρες μετά την εξασφάλιση της αιμόστασης⁴².

5.4 Επείγουσες Επεμβάσεις και Αναστροφή

Αντίστροφη των ανταγωνιστών της βιταμίνης K

Η αναστροφή των κουμαρινικών αντιπηκτικών μπορεί να αντιμετωπιστεί με βιταμίνη K, συμπυκνώματα συμπλέγματος προθρομβίνης (PPC) και χορήγηση πλάσματος. Η βιταμίνη K (από 2–10 mg ανάλογα με την τιμή INR) μπορεί να χρησιμοποιηθεί από το στόμα, με προβλέψιμη μείωση του INR σε 18–24 ώρες ή ενδοφλέβια (σε 25–50 ml φυσιολογικού ορού σε 15–30 λεπτά) για πιο γρήγορη INR μείωση (4–6 ώρες). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, ακόμη και αν το INR ρυθμιστεί σε φυσιολογικά επίπεδα, οι παράγοντες πήξης μπορεί να συνεχίζουν να είναι χαμηλοί, πράγμα που σημαίνει ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να μην έχει ακόμη ομαλοποιηθεί. Σε ασθενείς που χρειάζονται αναστροφή για άμεση μείζονα χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται PPC ή πλάσμα. Οι PPC τεσσάρων παραγόντων είναι η προτιμώμενη επιλογή και δοσολογούνται με βάση το INR και το σωματικό βάρος (INR 2–4 στα 25 U/kg, INR 4–6 στα 35 U/kg, INR>6 στα 50 U/kg, με μέγιστη δόση 5000 U σε 100 kg σωματικού βάρους). Όταν τα PPC τεσσάρων παραγόντων δεν είναι διαθέσιμοι, μπορούν να χρησιμοποιηθούν PPC τριών παραγόντων ή πλάσμα. Οι ασθενείς που χρειάζονται παράγοντα αναστροφής χρειάζονται προσεκτική παρακολούθηση των αιμοστατικών παραμέτρων και αξιολόγηση θρομβωτικών και αιμορραγικών κινδύνων στην περιεγχειρητική φάση, καθώς η αναστροφή μπορεί να είναι ανεπαρκής ή μπορεί να εμφανιστεί προθρομβωτική ανάκαμψη. Στην τελευταία περίπτωση, θα πρέπει να ληφθεί μια διεπιστημονική απόφαση σχετικά με την έγκαιρη επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής⁴².

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 Μεθοδολογία

Σκοπός της Μελέτης

Σκοπός της ανασκόπησης είναι η περιγραφή και ανάλυση της διαχείρισης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με μεταλλική προσθετική βαλβίδα που πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Κριτήρια Συμμετοχής και Αποκλεισμού

Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, μελέτες παρατήρησης (προοπτικές και αναδρομικές), συστηματικές αναλύσεις και μεταanalύσεις, καθώς και κατευθυντήριες οδηγίες.

Για τη διεξαγωγή της έρευνας πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση άρθρων κλινικών δοκιμών, τυχαιοποιημένων μελετών. Ως κριτήρια επιλογής άρθρων ορίστηκαν η εγκυρότητα, η πηγή και η συνάφεια με το θέμα, ενώ δόθηκε προτεραιότητα σε άρθρα που χρονολογούνται μετά το 2006. Επιπλέον, αναζητήθηκαν άρθρα στην ελληνική και αγγλική γλώσσα για να είναι εφικτή η πρόσβαση στο περιεχόμενό τους.

PICO Table

Population: Ασθενείς με προσθετική βαλβίδα που πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, ειδικότερα αυτοί που φέρουν μεταλλική προσθετική βαλβίδα.

Intervention: Περιεγχειρητική διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής

Comparison: Γεφύρωση ή όχι

Outcome: Αιμορραγία, επιπλοκές

Πηγές Πληροφόρησης και Στρατηγική Αναζήτησης

Τα δεδομένα και πληροφορίες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα ερευνητική μελέτη προέρχονται από τις βάσεις δεδομένων PubMed, MEDLINE, και Cochrane Library.

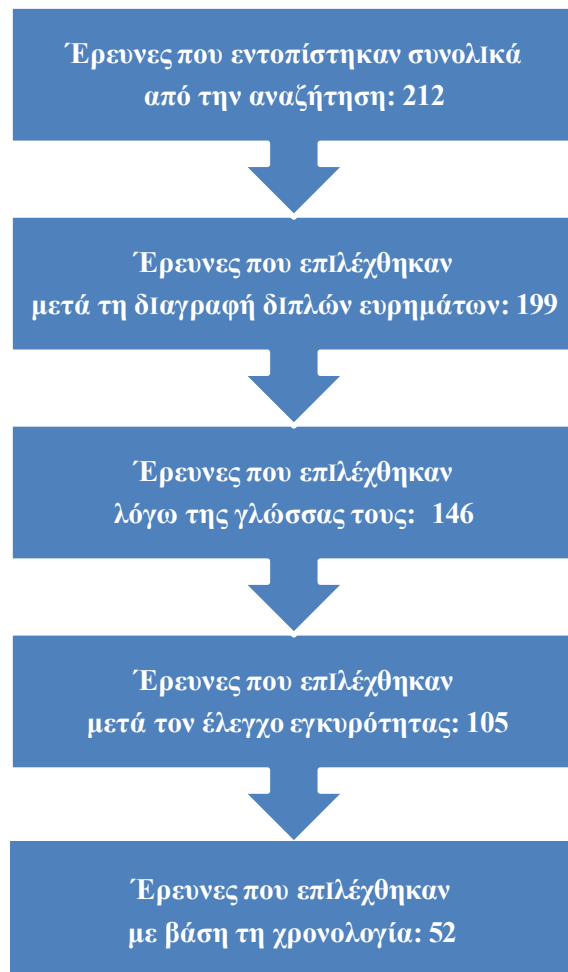
Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να αναζητηθούν και να ανευρεθούν άρθρα συναφή με τη θεματολογία της ερευνητικής μελέτης είναι οι εξής: ‘‘mechanicalheartvalve’’, ‘‘anticoagulationtreatment’’, ‘‘non-cardiacsurgery’’ και ‘‘perioperativecare’’. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ποιότητα και η ευρύτητα των πληροφοριών εφαρμόστηκαν τα κριτήρια PRISMA.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά Μελετών

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας ανευρέθηκαν συνολικά 212 άρθρα στις βάσεις δεδομένων Pubmed/ Medline και Cochrane. Από αυτά αποκλείστηκαν 13 άρθρα μετά τη διαγραφή των διπλών ευρημάτων. Πρόσθετα 53 άρθρα αποκλείστηκαν λόγω γλώσσας και 41 αποκλείστηκαν μετά τον έλεγχο εγκυρότητας. Τέλος από τα 105 άρθρα επιλέχθηκαν 52 με χρονολογία δημοσίευσης μετά το 2006 (Πίνακας 3).

PRISMA FLOW DIAGRAM



Πίνακας 3. Διάγραμμα ροής των άρθρων που μελετήθηκαν.

Ανάλυση ΚΙΝΔΥΝΟΥ Αιμορραγίας

Οι κίνδυνοι κατά την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών με μεταλλική καρδιακή βαλβίδα οι οποίοι οδηγούνται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι αυξημένοι. Λύση σε αυτό το πρόβλημα αποτελεί η προσεκτική διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής πριν την πραγματοποίηση της επέμβασης και η χρήση θεραπείας γεφύρωσης με χορήγηση ταυτόχρονα ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους, η οποία μειώνει τον κίνδυνο θρομβώσεων, αλλά αυξάνει την πιθανότητα αιμορραγικού επεισοδίου.

Μέσα από την βιβλιογραφία επισημαίνεται ότι η ερμηνεία και αξιολόγηση του κινδύνου, η παρουσίαση αιμορραγικού επεισοδίου και θρόμβωσης είναι καίριας σημασίας⁸. Οι Alkhoulietal αναφέρουν ότι όσοι ασθενείς έχουν μηχανικές βαλβίδες

καρδιάς και οδηγούνται στην διακοπή της χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής προκειμένου να υποβληθούν σε επεμβάσεις, παρουσιάζουν υψηλότερο ρίσκο εμφάνισης θρομβώσεων, ρίσκο το οποίο σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας. Το scoring system, π.χ. το HAS-BLED, έχει αποδειχθεί ότι βοηθά στην αξιολόγηση της επικινδυνότητας αιμορραγίας κατά την προεγχειρητική διαδικασία^{42,43,44}.

Συμπερασματικά, για να μπορέσει να επέλθει ή να διατηρηθεί η βέλτιστη ισορροπία ανάμεσα στην αποφυγή θρόμβωσης και του αιμορραγικού επεισοδίου, είναι αναγκαίο να εφαρμοστούν ειδικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες είναι εναρμονισμένες στην ατομική ανάγκη του κάθε ασθενούς και στο εκάστοτε ιατρικό αναμνηστικό του.⁷

Ανάλυση Κινδύνου Θρομβοεμβολής

Το ποσοστό κινδύνου το οποίο κατατράχει τα άτομα με μεταλλική καρδιακή βαλβίδα που πρόκειται να υποβληθούν σε μη-καρδιοχειρουργική επέμβαση μπορεί να αναλυθεί τόσο για την θρόμβωση, όσο και για απρόσμενο αιμορραγικό επεισόδιο. Με την διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής η επικινδυνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου εκτοξεύεται στατιστικά κάνοντας απαραίτητη τη γεφύρωση με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους LMWH, ή άλλων αντιπηκτικών φαρμάκων⁴⁹.

Οι κλινικές οδηγίες που δίνονται σε τέτοιες περιπτώσεις είναι η χρήση αντιπηκτικής αγωγής ή η γεφύρωση με LMWH, η οποία εφαρμόζεται σε ασθενείς που διαθέτουν υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.⁴² Παράλληλα, με την χορηγούμενη φαρμακευτική δοσολογία συνίσταται η συνεχής παρακολούθηση και αξιολόγηση των επιπέδων INR και της κλινικής εικόνας του ασθενούς. Επιπλέον, είναι καίριας σημασίας να έχει η ιατρική ομάδα κατά νου την μείωση όσο το δυνατόν περισσότερο του ποσοστού επικινδυνότητας αιμορραγικού επεισοδίου, ιδίως σε περιπτώσεις ασθενών με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Ειδικότερα το είδος και η διάρκεια της επεμβατικής ενέργειας καθορίζει την γεφύρωση της αντιπηκτικής αγωγής και τον κίνδυνο θρομβοεμβολής⁵⁰.

Σύγκριση Γεφυρωτικής και Μη Γεφυρωτικής Θεραπείας

Κλινικές Δοκιμές και Επιστημονικά Δεδομένα

Κλινικές μελέτες, όπως η BRAVE και η PERIOP2⁴², ισχυρίζονται ότι η χρήση LMWH ως θεραπεία γεφύρωσης μπορεί αφενός να είναι αποτελεσματική αλλά αφετέρου υπάρχει μεγάλος κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών.

Για παράδειγμα, η μελέτη PERIOP 2 υποδεικνύει ότι η γεφύρωση με LMWH σε ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες μεγαλώνει τον κίνδυνο μεγάλης αιμορραγίας. Επιπρόσθετα αποδεικνύεται ότι η συνεχιζόμενη αγωγή με βαρφαρίνη είναι ασφαλέστερη σε επεμβάσεις, όπως η τοποθέτηση βηματοδοτών και απινιδωτών, σε σύγκριση με τη διακοπή και τη γεφύρωση⁴⁶.

Ανάλυση Υποομάδων Ασθενών και Αξιολόγηση Ευαισθησίας των Αντιπηκτικών Σχημάτων

Παρακάτω εξετάζονται τα διάφορα χορηγούμενα σχήματα που μπορούν να δοθούν ούτως ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών καθώς και η επίδραση τους στις διαφορετικές ομάδες ασθενών. Συγκεκριμένα, οι υποομάδες μπορεί να περιλαμβάνουν ασθενείς διαφορετικών ηλικιών, φύλου, και βάρους, καθώς και εκείνους με συνυπάρχουσες παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η νεφρική ανεπάρκεια⁵⁰.

Ειδικότερα, η διαδικασία ανάλυσης έχει ως στόχο να διερευνήσει την κατάλληλη δοσολογία αντιπηκτικής αγωγής και πως αυτή μπορεί να επηρεάσει τις διαφορετικές ομάδες ασθενών.

Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει την μελέτη αξιολόγησης του κινδύνου θρομβοεμβολικού επεισοδίου αλλά και αιμορραγικών επεισοδίων συνδυάζοντας διαφορετικές κλινικές στρατηγικές όπως έναρξη, διατήρηση, ή διακοπή της χορηγούμενης δόσης ηπαρίνης ή βαρφαρίνης⁵⁰.

Οι διαφορετικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν διαφορετικές στρατηγικές χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής με διαφορές στο είδος της χορηγούμενης αντιπηκτικής αγωγής,

στο χρονικό διάστημα διακοπής και επανέναρξης της αγωγής περιεγχειρητικά λαμβάνοντας υπόψιν και παράγοντες που αφορούν τόσο το είδος της χειρουργικής επέμβασης όσο και κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς με στόχο την εξατομικευμένη προσέγγιση ⁵².

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. Συζήτηση

Γεφυρωτική - Μη Γεφυρωτική Θεραπεία

Μέσα από την θεραπεία γεφύρωσης πραγματοποιείται διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη και χρησιμοποιείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους πριν από την επικείμενη επεμβατική διεργασία. Αντίθετα μέσα από την μη γεφυρωτική θεραπεία συνεχίζεται η χρήση αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη κατά την διενέργεια της επεμβατικής εγχείρησης ή πραγματοποιείται διακοπή σύμφωνα με την τιμή INR πριν από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις. Μπορεί η θεραπεία γεφύρωσης να ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο θρομβώσεων, ωστόσο αυξάνει το ποσοστό επικινδυνότητας για αιμορραγικό επεισόδιο. Αντίστοιχα η μη θεραπεία με γεφύρωση διατηρεί ισορροπία για το κίνδυνο αιμορραγίας, αλλά έχει κι αυτή το μειονέκτημα αύξησης του κινδύνου θρόμβωσης ⁵¹.

Σύγκριση με Άλλες Μελέτες και Κατευθυντήριες Οδηγίες

Αντιπαραθέτοντας πολλές έρευνες και οδηγίες που αφορούν την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή για μεταλλική καρδιακή βαλβίδα που πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ανακαλύπτονται καίρια ευρήματα και διαφοροποιήσεις. Οι οδηγίες της ACC/AHA(OttoEtAl., 2021) ²² και της ESC2022⁴² προτείνουν λεπτομερή πρωτόκολλα διακοπής και επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής. Η εργασία αυτή τονίζει τη σπουδαιότητα ατομικών προσεγγίσεων για κάθε ασθενή αξιολογώντας τα κλινικά χαρακτηριστικά τους.

Προτείνεται μέσα από τη μελέτη του Ahmedetal. (2010)⁷ να γίνεται συνεχής χρήση της αντιπηκτικής αγωγής σε εξειδικευμένες περιπτώσεις .

Τέλος, αυτή η μελέτη ενισχύει τις κατευθυντήριες γραμμές και έρευνες που ήδη υπάρχουν και προτείνει μια ισορροπημένη προσέγγιση μεταξύ στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου ^{6,42}.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Στόχος της κλινικής εφαρμογής των παρακάτω στρατηγικών είναι η μείωση του κινδύνου αιμορραγίας και θρόμβωσης, εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της επέμβασης.

ΟΙ κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ACC), περιλαμβάνουν συστάσεις αναφορικά με τα κάτωθι:

- **Αξιολόγηση ΚΙΝΔΥΝΟΥ Θρόμβωσης και Αιμορραγίας:** Η χρήση μοντέλων βοηθούν να λαμβάνονται τεκμηριωμένες αποφάσεις. Για παράδειγμα για την εκτίμηση του κινδύνου θρόμβωσης χρησιμοποιείται το CHA2DS2-VASc και για την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας το HAS-BLED⁴².
- **Ενημέρωση Ασθενούς:** Ο ασθενής ενημερώνεται με λεπτομέρεια τόσο για τους κινδύνους και τα οφέλη της εκάστοτε διαχείρισης, όσο και για την άμεση αναφορά συμπτωμάτων από μέρους του ⁷.
- **Εκτίμηση ΚΙΝΔΥΝΟΥ:** Απαιτείται εκτενέστερη αξιολόγηση του κινδύνου των ασθενών όσον αφορά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αλλά και για τα επεισόδια αιμορραγίας. Έχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε περίπτωση διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής, ενώ η συνέχιση της αγωγής μεγαλώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την επέμβαση ⁸.

-Προεγχειρητική Προετοιμασία

Μικρές χειρουργικές επεμβάσεις και επεμβάσεις όπου η αιμορραγία ελέγχεται εύκολα μπορούν να πραγματοποιηθούν χωρίς διακοπή VKA. Το INR θα πρέπει να παρακολουθείται και να διατηρείται στο χαμηλότερο επίπεδο του θεραπευτικού εύρους.

Μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις που απαιτούν $INR \leq 1,5$, απαιτούν διακοπή της VKA και γεφύρωση με ηπαρίνη .

Η ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) είναι η μόνη θεραπεία με ηπαρίνη που έχει εγκριθεί για γεφύρωση σε ασθενείς με MHVs. Η υποδόρια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), έχει αντικαταστήσει τη χρήση της UFH ως θεραπεία γεφύρωσης, λόγω της χαμηλότερης συχνότητας εμφάνισης θρομβοπενίας, της μεγαλύτερης ευκολίας, της πιο προβλέψιμης σχέσης δόσης-απόκρισης ⁴².

Σε ασθενείς με MHV με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής (μηχανική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και οποιοσδήποτε παράγοντας θρομβοεμβολικού κινδύνου, ή μηχανική βαλβίδα αορτικής παλαιότερης γενιάς ή μηχανική αντικατάσταση μιτροειδούς ή τριγλώχινας βαλβίδας), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο γεφύρωσης με ηπαρίνη κατά τη διάρκεια της προ εγχειρητικής προετοιμασίας όταν το INR είναι υποθεραπευτικό .

Όσοι ασθενείς εμφανίζουν χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο μπορούν να προχωρήσουν στην διακοπή της ασενοκουμαρόλης ή βαρφαρίνης, χωρίς να πραγματοποιηθεί γεφύρωση με ηπαρίνη .

Είναι σημαντικό να παρακολουθείται η τιμή του INR του ασθενούς με σκοπό την εξασφάλιση ασφαλών επιπέδων πριν από την επέμβαση ⁴².

- **Διακοπή Αντιπηκτικής Αγωγής:** Απαιτείται προσοχή στη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Συνιστάται διακοπή της αγωγής 3-5 ημέρες πριν από την επέμβαση, με βάση τον τύπο του αντιπηκτικού και την επικινδυνότητα του ασθενούς. Όταν υπάρχει κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου, χορηγείται θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (LMWH) ⁴².

- **Θεραπεία Γεφύρωσης:** Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, κατά την περίοδο διακοπής της ασενοκουμαρόλης ή βαρφαρίνης χορηγείται LMWH⁴².

- **Επανάναρξη Αγωγής:** Η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να επαναχορηγείται άμεσα μετά την επέμβαση, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Μπορεί να γίνει προσωρινή χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους έως ότου ξεκινήσει πάλι η λήψη αντιπηκτικής αγωγής από το στόμα ⁴².

- **Συνεργασία με Πολυεπιστημονική Ομάδα:**

Απαιτείται η συνεργασία μεταξύ καρδιολόγων, αναισθησιολόγων, και χειρουργών για την ασφαλή περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών. Σε περίπτωση διακοπής και επανάναρξης της αντιπηκτικής αγωγής η προσέγγιση θα πρέπει να είναι διεπιστημονική, προσμετρώντας τον τύπο της επέμβασης και τις ιδιαιτερότητες του εκάστοτε ασθενούς ⁵².

- **Εντατική Παρακολούθηση:** Είναι πολύ σοβαρή η στενή παρακολούθηση των ασθενών στη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου ώστε να αναγνωριστούν και να διαχειριστούν τυχόν επιπλοκές εγκαίρως ⁸.

-**Διαχείριση Αιμορραγικών Επιπλοκών:** Σε περίπτωση αιμορραγίας χρειάζεται άμεση παρέμβαση, όπως η χρήση αντιαιμορραγικών σκευασμάτων ή η αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής με κατάλληλα φάρμακα ⁹.

-**Ειδικές Καταστάσεις**

Σε περίπτωση επειγουσών επεμβάσεων σε ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα, απαιτούνται συγκεκριμένες στρατηγικές αντιπηκτικής αγωγής. Η βιταμίνη Κ και το φρέσκο πλάσμα μπορεί να είναι απαραίτητα ως αντίδοτα για την άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης .

Η περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών αυτών είναι σημαντική διαδικασία, καθώς θα πρέπει να υπάρχει ισορροπία ανάμεσα στους κινδύνους θρομβοεμβολικών επεισοδίων και αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια μη καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Οι ασθενείς χρήζουν εξατομικευμένης διαχείρισης, που θα βασίζεται σε διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα και άρτιες κλινικές οδηγίες

Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

Για να κατανοηθεί σαφέστερα και να βελτιωθεί η περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή με μεταλλική καρδιακή βαλβίδα όταν πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, προτείνονται τα παρακάτω:

- Συγκριτικές Μελέτες Μεθόδων Αντιπηκτικής Διαχείρισης: Η σύγκριση πολύμορφων μεθόδων διαχείρισης της αντιπηκτικής αγωγής, όπως η αδιάλειπτη χορήγηση αντιπηκτικών σε αντίθεση της διακοπής και γεφύρωσης με ηπαρίνη, θα ήταν σε θέση να επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη προσέγγιση.
- Προγνωστικοί Παράγοντες Επιπλοκών: Εξατομικευμένοι τρόποι διαχείρισης έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν τους κινδύνους των ασθενών, εφόσον προηγηθεί ανάλυση προγνωστικών παραγόντων για αιμορραγικές και θρομβοεμβολικές επιπλοκές .
- Επιδημιολογικές Μελέτες: Τα επιδημιολογικά στοιχεία που ερευνώνται, όσον αφορά τα αποτελέσματα και τις επιπλοκές των ποικιλόμορφων στρατηγικών διαχείρισης σε μεγάλα, πολυκεντρικά δείγματα, θα συνεισφέρουν ώστε να υπάρξει μια εκτενέστερη κατανόηση των καλύτερων πρακτικών .
- Ποιότητα Ζωής και Κόστος - Αποτελεσματικότητα: Η επίδραση της αντιπηκτικής διαχείρισης στην ποιότητα ζωής των ασθενών όπως και η οικονομική αποδοτικότητα των διαφόρων τύπων διαχείρισης, θα μελετηθούν ώστε να βοηθήσουν συνολικά στο να βελτιωθεί η περίθαλψη.

Συμπεράσματα

Η διαδικασία περιεγχειρητικής διαχείρισης ασθενών με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι πολύπλοκη και είναι απαραίτητη η εξατομικευμένη προσέγγιση καθώς βασίζεται σε διεξοδικά τεκμηριωμένες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές, όπως αυτές των διεθνών οργανισμών ACC/AHA και ESC που παρέχουν ένα πλαίσιο, ώστε οι αποφάσεις που θα ληφθούν να ισορροπούν τους κινδύνους και τα οφέλη της αντιπηκτικής αγωγής στη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου.

Η κλινική προσέγγιση οφείλει να περιέχει τη λεπτομερή αξιολόγηση των κινδύνων θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών επιπλοκών, την εκτενέστερη ενημέρωση των ασθενών και τη στενή παρακολούθηση κατά την προεγχειρητική φάση. Είναι απαραίτητο οι κλινικοί γιατροί να χρησιμοποιούν μια πολυπαραγοντική προσέγγιση και να μένουν σε επικοινωνία με τους ασθενείς, με σκοπό να διασφαλιστεί το βέλτιστο αποτέλεσμα.

Σπουδαίο ρόλο παίζει η διαθεσιμότητα νέων στοιχείων μέσα από τις κλινικές έρευνες, καθώς και η επιμορφωτική εκπαίδευση των κλινικών ιατρών, όπου θα είναι σε θέση να συμβάλλουν στη βελτίωση της περιεγχειρητικής διαχείρισης των ασθενών με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:82–90.
2. Bax JJ, Delgado V. Bioprosthetic heart valves, thrombosis, anticoagulation, and imaging surveillance. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:388–90.
3. Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Katz, S., Becker, R. C., Caprini, J. A., & Dunn, A. S. (2015). Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 373(9), 823-833
4. George D. Dangas et al. "Prosthetic Heart Valve Thrombosis". *J Am Coll Cardiol* 2016;68(24):2670-2689
5. Andras P. Durko et al. "Characteristics of surgical prosthetic heart valves and problems around labeling: A document from the European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS)—The Society of Thoracic Surgeons (STS)—American Association for Thoracic Surgery (AATS) Valve Labeling Task Force". *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158(4):1041-1054
6. Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., & Palareti, G. (2008). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133(6 SUPPL. 6), 160S-198S.
7. Ahmed, I., Gertner, E., Nelson, W. B., House, C. M., Dahiya, R., & Anderson, C. P. (2010). Continuing warfarin therapy is superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients undergoing pacemaker and defibrillator implantation. *Heart Rhythm*, 7(6), 745-749.
8. Alkhouli, M., Alqahtani, F., Kawsara, A., Pislaru, S., Schaff, H. V., & Nishimura, R. A. (2020). National Trends in Mechanical Valve Replacement in Patients Aged 50 to 70 Years. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(22), 2687-2688.

9. Beckmann, M., & Calderbank, S. (2012). Mode of anesthetic for category 1 cesarean sections and neonatal outcomes. *AustNewZeal J ObstetGynaecol*, 52(4), 316-320.
10. Benzon, H. T., Asher, Y., Kendall, M. C., Vital, McCarthy, R. J., & Green, D. (2018). Clotting-Factor Concentrations 5 Days after Discontinuation of Warfarin. *Reg Anesth Pain Med*, 43(6), 616-620.
11. Biteker, M., Tekkeşin, A., Can, M. M., Dayan, A., İlhan, E., & Türkmen, F. M. (2012). Outcome of noncardiac and nonvascular surgery in patients with mechanical heart valves. *American Journal of Cardiology*, 110(4), 562-567.
12. Breen, D. T., Chavalertsakul, N., Paul, E., Gruen, R. L., & Serpell, J. (2016). Perioperative complications in patients on low-molecular-weight heparin bridging therapy. *ANZ Journal of Surgery*, 86(3), 167-172.
13. Eikelboom, J. W., Hirsh, J., Spencer, F. A., Baglin, T. P., & Weitz, J. I. (2012). Antiplatelet drugs - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2 SUPPL.), e89S-e119S.
14. Bui, H. T., Krishnaswami, A., Le, C. U., Chan, J., & Shenoy, B. N. (2009). Comparison of safety of subcutaneous enoxaparin as outpatient anticoagulation bridging therapy in patients with a mechanical heart valve versus patients with nonvalvular atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, 104(10), 1429-1433.
15. Clinical Excellence Commission. (2018). Guidelines on perioperative management of anticoagulant and antiplatelet agents. 40 p.
16. Michelle T. Martin et al. "A Clinician's Guide to Perioperative Bridging for Patients on Oral Anticoagulation". *J PharmPract*^[1]_[SEP]2010;23(4):303-312
17. Garcia D. et al. "Perioperative Anticoagulation for Patients with Mechanical Heart Valves: A Survey of Current Practice". *J ThrombThrombolysis* 2004;18(3):199–203
18. Tiago L.L. Leiria et al. "Antithrombotic therapies in patients with prosthetic heart valves: guidelines translated for the clinician". *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(4): 514–522
19. Massel D.R. et al.^[1]_[SEP] "Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves". *Cochrane Data base SystRev* 2013;(7):CD003464.

20. Gregory Y.H. Lip et al. “Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE)”. *Europace* 2017;19(11):1757–1758
21. Helmut Baumgartner et al. “2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)”. *EurHeart J* 2017;38(36):2739–2791
22. Otto et al. “2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines”. *J AmCollCardiol*. 2021;77(4):450–500
23. Richard P. Whitlock et al. “American College of Chest P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e576S–e600S
24. K. P. Link. “The Discovery of Dicumarol and Its Sequels”. *Circulation* 1959; 19(1):97-107
25. Jack Ansell et al. “American College of Chest P. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists Evidence-Based Clinical Practice Guidelines” (8th Edition) (supplement). *Chest* 2008;133(6 Suppl):16OS-198S
26. Walter Ageno et al. “Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”. *Chest* 2012;141 (2 Suppl):e44Se88S

27. Aaron Liew et al. “Assessment of Anticoagulation Intensity and Management of Bleeding With Old and New Oral Anticoagulants”. *Can J Cardiol* 2013;29(7 Suppl):S34eS44
28. Gordon H. Guyatt et al. “Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”. Executive Summary. *Chest* 2012;141(2)(Suppl):7S–47S
29. Anne Holbrook et al. “Evidence-based management of anticoagulant therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines”. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e152S–e184S.
30. American Society of Anesthesiologists: “Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies”. *Anesthesiology* 2015;122(2):241–275
31. Kozek-Langenecker S.A. et al. “Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology”. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(6):332–395
32. Vang M.L. et al. “Urgent reversal of vitamin K antagonist therapy”. *Acta AnaesthesiolScand* 2011;55(5):507–516 [21] Huyen A.T. et al. “An update of consensus guidelines for warfarin reversal on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis”. *Med J Aust* 2013;198(4):198-199
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly 30/08/2024 21:46:22 EEST - 94.71.4.121 84
33. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση. “Συστάσεις για την Αντιμετώπιση Αιμορραγιών σε Ασθενείς που λαμβάνουν από του Στόματος Αντιπηκτική Αγωγή” 2016
34. David Keeling et al. “British Committee for Standards in Haematology Guidelines on oral anticoagulation with warfarin”. *Br J Haematol* 2011;154(3):311– 324. [24] Gilles Pernod et al. “French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin k antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding)”. *ThrombRes* 2010;126(3):e167–e174.

35. Mathias Johansen et al. "Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients". Cochrane Data base Syst Rev 2015(7):CD010555.^[1]_{SEP}
36. Nakisa Khorsand et al. "A systematic review of prothrombin complex concentrate dosing strategies to reverse vitamin K antagonist therapy". ThrombRes 2015;135(1):9–19
37. Kamrouz Ghadimi et al. "Prothrombin Complex Concentrates for Bleeding in the Perioperative Setting". Anesth Analg 2016;122(5):1287–1300
38. Tomaselli Gordon F. et al. "2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee". J AmCollCardiol 2020;76(5):594–622
39. Di Minno et al. "Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions". BloodRev 2017;31(4):193-203
40. Jan V. Hirschmann et al. "Blue (or purple) toe syndrome". J Am Acad Dermatol 2009;60(1):1-20
41. Corinne W. Tan et al. "How to bridge? Management of anticoagulation in patients with mechanical heart valves undergoing noncardiac surgical procedures". J Thorac Cardiovasc Surg 2019;158(1):200-203
42. Halvorsen S et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). European Heart Journal (2022) 43, 3826–3924
43. HeyderOmran et al. "The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BANK Online bRiDgingREgistRy (BORDER) ThrombHaemost 2012;108(1):65-73
44. Ron Pisters et al. "A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey". Chest 2010;138(5):1093-1100

45. James D. Douketis. "Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach". *Blood* 2011;117(19):5044-5049
46. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Lazo-Langner A, Kearon C, Bates SM, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomized controlled trial. *BMJ* 2021;373:n1205
47. Caldeira D, David C, Santos AT, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J ThrombHaemost* 2014;12:650–659.
48. Tryba, M. (1993). Das kontroverse Thema Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und niedermolekulare Heparine: *Pro. RegionalAnesthesia*, 28, 179-181.
49. Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., & Desteghe, L., et al. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*, 20(8), 1231-1242.
50. Won, K. B., Lee, S. H., Chang, H. J., Shim, C. Y., Hong, G. R., & Ha, J. W. (2014). Safety and cost-effectiveness of bridge therapies for invasive dental procedures in patients with mechanical heart valves. *Yonsei Medical Journal*, 55(4), 937-943.
51. Kovacs, M. J., Wells, P. S., Anderson, D. R., Lazo-Langner, A., Kearon, C., Bates, S. M., ... & Crowther, M. A. (2021). Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomized controlled trial. *BMJ*, 373, n1205.
52. Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., Byrne, R. A., et al. (2018). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the EurHeartJ. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehy394/5079120>