



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΣΤΑ ΤΕΠ ΥΠΟ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ
ΑΓΩΓΗ."**

υπό

ΔΗΜΗΤΡΑ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

Νοσηλεύτρια ΠΕ

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

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων: Μπαρέκα Μεταξένια

Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Λάρισας, Λάρισα

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μ.Μεταξένια, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

2. Γ.Στεφανάκης Επιμελητής ΈΒ ΕΣΥ, Αναισθησιολογική Κλινική ΠΓΝ Λάρισας.

3. Μ.Νταλούκα, Επιμελήτρια ΈΒ ΕΣΥ, Αναισθησιολογική Κλινική ΠΓΝ Λάρισας.

Αναπληρωματικό μέλος: Ε. Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

***‘Management of bleeding under antithrombotic therapy in the
emergency department.’***

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους αυτούς που συνέβαλλαν στην εκπόνησή της. Αρχικά, να ευχαριστήσω θερμά την Κυρία Μπαρέκα Μεταξένια Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας που με τη διακριτική επίβλεψη και την άμεση ανταπόκριση της συνέβαλε στη συγγραφή αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Θρόμβωση και αντιθρομβωτική αγωγή» για το άριστο εκπαιδευτικό έργο καθώς και τη γραμματεία του μεταπτυχιακού προγράμματος για την καθοδήγηση και επίλυση κάθε φοιτητικού ζητήματος. Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για τη στήριξη και συμπαράσταση κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Στις μέρες μας, όλο και περισσότεροι άνθρωποι λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή, καθώς είναι θεμελιώδους σημασίας για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, με προσθετική βαλβίδα και πνευμονική εμβολή. Από την άλλη μεριά όμως η αντιθρομβωτική αγωγή αυξάνει ταυτόχρονα και τον κίνδυνο αιμορραγίας με τη χορήγηση χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής να συνδυάζεται με μεγάλη εμφάνιση αιμορραγιών.

Σκοπός: Σκοπός της κλινικής μελέτης ήταν η καταγραφή δεδομένων από το Τμήμα Επειγόντων περιστατικών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών 'Παναγία Η Βοήθεια' άνω των 18 που συνδύαζαν αιμορραγία υπό τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής.

Μεθοδολογία: Καταγραφή των περιστατικών με δημογραφικά στοιχεία, ζωτικά σημεία και συλλογή είδους αντιπηκτικής αγωγής του ασθενή με ταυτόχρονη λήψη συλλογής πρώτων ενεργειών αντιμετώπισης της αιμορραγίας, σε διάρκεια έξι μηνών Μάρτιος - Σεπτέμβριος 2021.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία του δείγματος 68,4 έτη, με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά να χωρίζονται με ποσοστό 60,6% Άντρες και 39,4% Γυναίκες. Κατατάχθηκαν οι μορφές θεραπείας με ποσοστό 95,2% Αντιπηκτική αγωγή, 61,5% Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, 53,8% συνδυασμός αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλικής αγωγής και 7,7% Τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Οι συχνότερες αιμορραγίες παρουσιάστηκαν ως εξής: ουρολογικές (28,8%), ανώτερου γαστρεντερικού (27,9%) και κατώτερου γαστρεντερικού (7,7%). Οι υποστηρικτικές παρεμβάσεις που ακολούθησαν ήταν σε ποσοστό 35,6% μετάγγιση αίματος, 27,9% χορήγηση πλάσματος, 20,2% χορήγηση αιμοπεταλίων, 15,4% Βιταμίνη Κ, 13,5% αντίδοτο και 14,4% FPPC.

Συμπεράσματα: αναδείχθηκε ότι η ανάγκη μετάγγισης αιμοπεταλίων συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ, με τη χαμηλή διαστολική πίεση να αποτελεί δείκτη αιμοδυναμικής αστάθειας. Χαμηλότερες αρτηριακές πιέσεις εμφανίστηκαν στις ενδοκράνιες αιμορραγίες σε σύγκριση με άλλους τύπους αιμορραγίας. Παρά την ύπαρξη των κατευθυντήριων οδηγιών για τη σωστή χορήγηση αντιδότων φάνηκε η έλλειψη σωστής διαχείρισης αυτών σε κρίσιμες καταστάσεις, γεγονός που φανερώνει την ανάγκη για συνεχιζόμενη εκπαίδευση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού στο κομμάτι της αντιθρομβωτικής αγωγής με στόχο τη καλύτερη αντιμετώπιση των

περιστατικών.

Λέξεις - Κλειδιά: Αιμορραγία, Αντιπηκτική αγωγή, Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, Τμήμα επειγόντων περιστατικών, Επείγον, Υποστηρικτικές παρεμβάσεις, Μετάγγιση, Αιμοδυναμική αστάθεια.

ABSTRACT

Introduction: Nowadays, more and more people are receiving antithrombotic treatment, as it is fundamental for the prevention of thromboembolic episodes in patients with atrial fibrillation, venous thromboembolic disease, prosthetic valve and pulmonary embolism. On the other hand, antithrombotic treatment increases the risk of bleeding at the same time, with the administration of chronic anticoagulant treatment being combined with a large incidence of bleeding.

Purpose: the purpose of the clinical study was the recording of data from the Emergency Department of the University Hospital of Patras "Lady of The Help" over the age of 18 combined bleeding under the receiving anticoagulation treatment.

Methodology: Recording cases of demographics, vital signs, and collection of kind of anticoagulation treatment of a patient with simultaneous reception for the collection of raw response of the bleeding, in a period of six months, January - February 2021.

Results: The average age of the sample was 68.4 years, with demographic characteristics divided by 60.6% Men and 39.4% Women. The forms of treatment were classified with a percentage of 95.2% Anticoagulant treatment, 61.5% Antiplatelet treatment, 53.8% combination of anticoagulant and antiplatelet treatment and 7.7% Triple antiplatelet treatment. The most frequent hemorrhages occurred as follows: urological (28.8%), upper gastrointestinal (27.9%) and lower gastrointestinal (7.7%). The supportive interventions that followed were 35.6% blood transfusion, 27.9% plasma administration, 20.2% platelet administration, 15.4% Vitamin K, 13.5% antidote and 14.4% FPPC.

Conclusions: it emerged that the need for platelet transfusion is associated with an increased risk of admission to the ICU, with low diastolic blood pressure being an indicator of hemodynamic instability. Lower blood pressures occurred in intracranial bleeding compared to other types of bleeding. Despite the existence of guidelines for the proper administration of antidotes, the lack of proper management of antidotes in critical situations has been revealed, which indicates the need for continuous training of medical and nursing staff in the field of antithrombotic treatment to better deal with cases.

Keywords: Bleeding, Anticoagulant treatment, Antiplatelet treatment, Emergency department, Emergency, Supportive interventions, Transfusion, Hemodynamic instability.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	9
1.1 Αιμορραγία	9
1.1.1 Αίτια Αιμορραγίας.	9
1.1.2 Κλινική Εικόνα Αιμορραγίας.....	9
1.2 Αντιπηκτική Αγωγή	11
1.2.1 Αντίδοτα	16
1.3 Αντιαμοπεταλιακή Αγωγή	18
1.3.1 Αναστολείς Κυκλοοξυγενάσης - 1	18
1.3.2 Αναστολείς του P2Y12.....	20
1.3.3 Εργαστηριακή παρακολούθηση Αντιπηκτικής και Αντιαμοπεταλιακής θεραπείας	21
1.4 Αντιθρομβωτική Αγωγή και Αιμορραγία.....	24
1.5 Φυσιολογική Απόκριση του οργανισμού στη αιμορραγία.....	24
1.6 Συχνότερα είδη αιμορραγιών στο τμήμα επειγόντων περιστατικών	25
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία	
2.1 Σκοπός της έρευνας.....	27
2.2 Μεθοδολογία.....	27
2.3 Στατιστική ανάλυση.....	27
2.4 Κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού.....	28
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Κεφάλαιο 3	
3.1 Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία.....	29
3.2 Θεραπεία που σχετίζεται με τα περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα.....	32
3.3 Συσχέτιση αιμορραγίας και χαμηλών επιπέδων αιματοκρίτη	33
3.4 Ηλικιακές ομάδες με τη μεγαλύτερη συχνότητα αιμορραγίας.....	35
3.5 Επίδραση της συνδυασμένης αντιπηκτικής και αντιαμοπεταλιακής θεραπείας στη διαχείριση της αιμορραγίας	37
3.5.1 Αναλύσεις συσχέτισης.....	37
3.6 Επίπεδα αιματοκρίτη και αρτηριακής πίεσης.....	37
3.6.1 Επίπεδα αιματοκρίτη και αντιπηκτικής θεραπείας	38
3.6.2 Επίπεδα αιματοκρίτη και αντιαμοπεταλιακή θεραπεία	38
3.6.3 Επίπεδα αιματοκρίτη και ανάγκες μετάγγισης αίματος.....	38

3.7 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και κλινικά αποτελέσματα στη αρτηριακή πίεση..	38
3.7.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και χορήγηση προϊόντων αίματος.....	38
3.7.2 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και διαφορές φύλου	39
3.7.3 Συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και συστολικής αρτηριακής πίεσης.....	39
3.8 Ηλικία και χρόνος χορήγησης αντιδότη.....	44
3.8.1 Χορήγηση Βιταμίνης Κ και μετάγγιση πλάσματος.....	44
3.8.2 Χορήγηση Βιταμίνης Κ και μετάγγιση αιμοπεταλίων	44
3.9 Χειρουργική επέμβαση και κλινικοί παράμετροι	44
3.10 Εισαγωγή στη ΜΕΘ	45
3.10.1 Αλληλεπίδραση μεταξύ αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και μετάγγιση Αιμοπεταλίων.....	45
3.10.2 Αλληλεπίδραση μεταξύ μετάγγισης αίματος και χορήγησης πλάσματος.....	45
3.10.2 Αλληλεπίδραση μεταξύ μετάγγισης αίματος και μετάγγισης αιμοπεταλίων	45
3.10.3 Συσχετίσεις σχετικά με την αντιπηκτική θεραπεία.....	45
3.10.4 Συσχετίσεις υγρών και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.....	45
3.10.5 Φαρμακευτική αγωγή και είδος αιμορραγίας.....	45
ΣΥΖΗΤΗΣΗ Κεφάλαιο 4	
4.1 Ερευνητικά ερωτήματα	47
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Κεφάλαιο 5.....	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	61

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Αιμορραγία

Με τον όρο αιμορραγίας περιγράφεται η απώλεια αίματος από αιμοφόρο αγγείο του ανθρώπινου αγγειακού συστήματος είτε φλέβας είτε αρτηρίας.¹ Όταν η απώλεια αίματος πραγματοποιείται εντός του ανθρώπινου σώματος (σωματικές κοιλότητες, ιστούς) αυτή ονομάζεται εσωτερική ενώ όταν πραγματοποιείται εκτός (διαμέσω δέρματος ή βλεννογόνων) ονομάζεται εξωτερική αντίστοιχα.²

1.1.1 Αίτια αιμορραγίας

Η αιμορραγία είναι μία επείγουσα κατάσταση που μπορεί να προκύψει από διάφορους μηχανισμούς, με τα πιο συχνά αίτια αυτής να χωρίζονται σε τραυματικά, παθολογικά και φαρμακευτικά.² Φαρμακευτική αιμορραγία μπορεί να προκαλέσουν φάρμακα που είναι υπεύθυνα για τη πήξη του αίματος όπως τα κλασσικά αντιπηκτικά, νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά, τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα αλλά και ο συνδυασμός αγωγής αυτών των δύο κατηγοριών φαρμάκων.²⁻³

1.1.2 Κλινική εικόνα αιμορραγίας

Η κλινική εικόνα της αιμορραγίας διαφέρει ανάλογα με την έκταση της απώλειας του αίματος και της ταχύτητας με τη οποία αυτή συμβαίνει και διακρίνεται σε⁴:

- *Ελαφριά - Ήπια Αιμορραγία*, αναγνωρίζεται ως απώλεια αίματος μικρότερη από 15% του ολικού όγκου αίματος του ανθρώπινου οργανισμού χωρίς να επηρεάσει αισθητά το κυκλοφορικό σύστημα του ασθενή.⁵ Χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, απουσία διαταραχών στη αρτηριακή πίεση και με ή χωρίς συμπτώματα ήπιας ζάλης ή κόπωσης.^{4,5}

- *Μέτριας Βαρύτητας Αιμορραγίας*, αναγνωρίζεται ως απώλεια αίματος 16 – 30% του συνολικού όγκου αίματος του ανθρώπινου οργανισμού.⁴ Πρόκειται για απώλεια αίματος που αρχίζει να επηρεάζει την αιμοδυναμική σταθερότητα του ασθενή και αναγνωρίζεται από αυξημένη ταχυκαρδία μεγαλύτερη από εκατό σφίξεις ανά λεπτό, από μειωμένη αρτηριακή πίεση, κυρίως διαστολική, που συνοδεύεται από ωχρότητα, εφίδρωση και ζάλη.⁶

- *Μείζων αιμορραγία*, αναγνωρίζεται ως απώλεια αίματος 30 – 40% του συνολικού όγκου αίματος.⁴ Η μείζων αιμορραγία αποτελεί επικίνδυνη κατάσταση για τη ζωή του ασθενούς και χρίζει άμεσης ιατρικής παρέμβασης καθώς συνοδεύεται από κρίσιμη. αιμοδυναμική αστάθεια με σοβαρή υπόταση, ταχυκαρδία που ξεπερνά τις 130 σφίξεις ανά λεπτό και ωχρότητα. Ακολουθεί καρδιοαναπνευστική απορρύθμιση με ταχύπνοια μεγαλύτερη από τριάντα αναπνοές ανά λεπτό που συνεχώς αυξάνεται, λόγω ανεπαρκούς οξυγόνωσης των ιστών σε συνδυασμό με την εμφάνιση αρρυθμιών λόγω σοβαρής πτώσης της αρτηριακής πίεσης. Η σοβαρή απώλεια αίματος συνοδεύεται με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, μειωμένη διούρηση και σε δεύτερο χρόνο αναγνωρίζεται στο εργαστηριακό έλεγχο με ανεπαρκή τιμή τόσο στον αιματοκρίτη όσο και στη αιμοσφαιρίνη.⁷
- *Σοβαρή αιμορραγία*, αναγνωρίζεται ως απώλεια αίματος μεγαλύτερη από 40% του συνολικού όγκου αίματος με τον ασθενή να βρίσκεται σε κατάσταση καταπληξίας.⁴ Η σταδιακή υπόταση και ολιγουρία χρίζουν άμεσης ιατρικής αντιμετώπισης για τη επιβίωση του ασθενή.⁶

	Class I	Class II	Class III	Class IV
ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ(ML)	<750	750-1500	1500-2000	>2000
ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ(%)	<15%	15-30%	30-40%	>40%
ΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΠΑΛΜΟΙ	<100	100-120	120-140	>140
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ	Φυσιολογική ή τιμή	Μειωμένα όρια	Υπόταση	Σοβαρή Υπόταση
ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ	Άγχος	Ανησυχία	Σύγχυση	Λήθαργος
ΑΝΑΠΛΗΡΩΣΗ ΥΓΡΩΝ	Κρυσταλλοειδή	Κρυσταλλοειδή	Κρυσταλλοειδή ή, μετάγγιση αίματος	Κρυσταλλοειδή ή, μετάγγιση αίματος

Πίνακας 1.1 : Ταξινόμηση της υποογκαιμίας σύμφωνα με Advanced Trauma Life Support (10η έκδοση ATLS 2018).

Από την άλλη πλευρά, ο δείκτης καταπληξίας, σε υγιείς ενήλικες, φαίνεται ότι χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη αξιοπιστία⁸ σε σύγκριση με την ATLS ταξινόμηση ως προς την διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα της αιμορραγίας, τις απαιτήσεις για μετάγγιση και την πρόωμη θνητότητα.

1.2 Αντιπηκτική αγωγή

Ο κύριος μηχανισμός δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων είναι η αναστολή της δημιουργίας θρόμβων. Φυσιολογικά ο οργανισμός έχει την ικανότητα μέσω του μηχανισμού πήξεως να ρυθμίζει την πηκτικότητα του αίματος.

Τα αντιπηκτικά φάρμακα παρεμβαίνουν στις διαδικασίες του μηχανισμού πήξης του αίματος προς την πρόληψη και την αποφυγή δημιουργίας θρόμβων και εμβόλων.⁹ Συγκεκριμένα, η κάθε κατηγορία αντιπηκτικού φαρμάκου παρεμβαίνει σε διαφορετικό εντολέα διαχείρισης του μηχανισμού πήξης¹⁰ με τα αντιπηκτικά να κατατάσσονται σε κουμαρινικά αντιπηκτικά και άμεσα δρώντα επί του στόματος νέα γενιά αντιπηκτικών φαρμάκων γνωστά ως DOAC's. Αναλυτικά :

- *Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ*, στους οποίους συγκαταλέγονται η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη με την εμπορική τους ονομασία Warfarin και Sintrom αντίστοιχα. Αντιπηκτικά φάρμακα που αναστέλλουν την εποξυαναγωγή της βιταμίνης Κ, με κύρια χρήση της ασενοκουμαρόλης (Sintrom) στη Ελλάδα.¹¹ Έχουν ως αποτέλεσμα να μην μπορούν να καρβοξυλιωθούν οι παράγοντες που είναι απαραίτητοι για τον πηκτική δράση. Η απουσία αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή σύνθεσης των παραγόντων πήξης II, VII, IX, X αλλά και των πρωτεϊνών C και S που είναι αλληλεξαρτώμενες από την βιταμίνη Κ. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα προθρομβίνης και θρομβίνης μη επιτρέποντας την αναγέννηση θρόμβων.^{12,14}

Η δόση της βαρφαρίνης επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και την διατροφή.¹³ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επηρεάζεται η απορρόφηση και ο μεταβολισμός της. Ο μεταβολισμός του φαρμάκου γίνεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450. Η απορρόφησή του φαρμάκου είναι γρήγορη και φτάνει τα ανώτερα επίπεδα σε 90 λεπτά στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο χρόνος ημερήσιας ζωής είναι 36 με 42 ώρες.¹⁴ Παράγοντες αναστροφής αυτής της κατηγορίας φαρμάκων, λόγω απειλητικής ή και μη αιμορραγίας που έχει προκύψει στον ασθενή αποτελούν :

- ✓ Ενδοφλέβια βιταμίνη Κ συνήθως στη επιτρεπτή δόση των 10 mg.
- ✓ Συμπύκνωμα προθρομβινικών συμπλεγμάτων 4 παραγόντων (4 Factor PCCs) με ή χωρίς τον συνδυασμό με βιταμίνη Κ.¹⁵

• Άμεσα δρώντα από του στόματος νέας γενιάς αντιπηκτικά φάρμακα (DOACs), ως τα οποία ανήκουν η απιξαμπάνη (apixaban), η νταμπιγκατράνη (dabigatran) και η ριβαροξαμπάνη (rivaroxaban).¹⁶ Τα DOACs αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για τη πρόληψη θρομβοεμβολικών νοσημάτων όπως η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου επί συνυπάρχουσας κολπικής μαρμαρυγής, οι περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής και σε πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε μη μηχανικές βαλβίδες.¹⁷

Αυτή η κατηγορία φαρμάκων παρουσιάζει πλεονεκτήματα έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ με σημαντικά καλύτερο προφίλ στην εμφάνιση αιμορραγίας, στον μη περιορισμό τροφής αλλά και στη αλληλεπίδρασή τους με άλλα φάρμακα. Δεν απαιτούν καθημερινή παρακολούθηση, παρά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις πολλαπλών νοσηροτήτων.¹⁸

Απιξαμπάνη - Apixaban : είναι ένας ισχυρός από του στόματος αναστολέας του παράγοντα Χα. Ο παράγοντας Χα μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη η οποία είναι απαραίτητη για το σχηματισμό θρόμβων.¹⁹

Η απιξαμπάνη ως αναστρέψιμος και άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα, παρεμποδίζει τη παραγωγή θρομβίνης κύριο συστατικό δημιουργίας θρόμβων. Απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ (75%) μέσω του κυτοχρώματος P450 και από τους νεφρούς (25%).¹⁹⁻²⁰ Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι περίπου 50% με την απορρόφησή του να είναι ταχεία.²⁰

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται έπειτα από το πέρας 3-4 ωρών. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 9-12 ώρες συνεπώς χρειάζεται συνιστώμενη δόση δύο φορές ημερησίως για να διατηρηθούν σταθερά τα επίπεδα φαρμάκου στον ανθρώπινο οργανισμό με προβλεπόμενη κανονική δόση 5mg. Βέβαια η συνιστώμενη δόση του φαρμάκου περιλαμβάνει και ελαττώσεις σε 2,5mg σε συγκεκριμένες προδιαγραφές ασθενούν και καταστάσεων.²¹

Κανονική Δόση	5mg δύο φορές την ημέρα
Μειωμένη Δόση	2,5mg δύο φορές την ημέρα
Κριτήρια Μειωμένης Δόσης (όταν πληρούνται 2 από τα 3 κριτήρια) :	- Ηλικία 80 ετών - Βάρος < 60κιλών - Κρεατινίνη Ορού > 1,5mg/dL
Ενδείξεις Για Χρήση	-Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ΚΜ - Θεραπεία και πρόληψη ΕΒΦΘ και ΠΕ - Πρόληψη φλεβικής θρομβώσεως έπειτα από ορθοπεδική επέμβαση
Αντενδείξεις	-Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια -Ενεργός αιμορραγία -Σοβαρή ηπατική νόσος
Αλληλεπιδράσεις	Κετοконаζόλη, Ριφαμπικίνη
Αντίδοτο	Andexanet Alfa

Πίνακας 1.2 : Χαρακτηριστικά και κριτήρια μειωμένης δόσης του Apixaban

Νταμπιγκατράνη - dabigatran : είναι ένας δραστικός, αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και αποτελεί το κύριο συστατικό του πλάσματος. Συγκεκριμένα, η ετεξιλική δαμπιγκατράνη είναι προφάρμακο που έπειτα από την του στόματος απορρόφηση του από τον ανθρώπινο οργανισμό συμμετέχει σε διαδικασίες μετατροπής της σε δραστική μορφή, τη δαμπιγκαντράνη.²² Συγκεκριμένα, λόγω της λιποδιαλυτή μορφής του φαρμάκου απορροφάται από το λεπτό έντερο και διαπερνά μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ στο οποίο υπόκειται σε ενζυματική υδρόλυση μέσω των ειδικών ενζύμων, τις εστεράσες.²⁰

Η δράση του τελικού σταδίου της δαμπιγκατράνης είναι να μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες παρεμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό θρόμβων. Η βιοδιαθεσιμότητά του φαρμάκου είναι περίπου 6%²⁰ και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12 – 17 ώρες. Η κύρια απέκκριση του φαρμάκου γίνεται από τους νεφρούς με ένα ποσοστό 80% με κανονική προτεινόμενη δοσολογία του φαρμάκου 150mg, 2 φορές την ημέρα με την οποία να μετατρέπεται σε 110mg, 2 φορές την ημέρα σε περιπτώσεις μειωμένης νεφρικής λειτουργίας ή αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας.²³

Κανονική Δόση	150mg, 2φορές ανά ημέρα
Μειωμένη Δόση	110Mg, 2φορές την ημέρα
Ενδείξεις Για Χρήση	-Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και εμβολής σε μη βαλβιδική ΚΜ
Αντενδείξεις	-Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (ClCr<30ml/min)
Αλληλεπιδράσεις	-Αναστολείς P-gp -Φάρμακα που επηρεάζουν νεφρική κάθαρση
Αντίδοτο	Idarucizumad (Praxbind)

Πίνακα1.3 : Χαρακτηριστικά και λεπτομέρειες του φαρμάκου Dabigatran.

Ριβαροξαμπάνη - Rivaroxaban : είναι ένας επιλεκτικός, άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα. Ο παράγοντας Χα παίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στη ενδογενή όσο και στη εξωγενή οδό του καταρράκτη πήξης του αίματος καθώς είναι υπεύθυνος για τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, η οποία με τη σειρά της δημιουργεί το ινωδογόνο σε ινώδες. Αυτή η μετατροπή δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί από τη στιγμή που η ριβαροξαμπάνη συνδεθεί με το ενεργό κέντρο του παράγοντα Χα, με τον αποκλεισμό αυτό μειώνεται η παραγωγή της θρομβίνης.²⁴

Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου εξαρτάται από τη υφιστάμενη δόση του φαρμάκου. Σε περιπτώσεις 20mg από του στόματος δόση η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι περίπου 66% ενώ σε περιπτώσεις μικρότερης δόσης 10mg η βιοδιαθεσιμότητα αυξάνεται στο 80%.^{20,25} Η απέκκρισή του γίνεται κατά 2/3 από το ήπαρ και κατά 1/3 από τους νεφρούς. Η συνιστάμενη δόση του φαρμάκου για τη πρόληψη θρόμβωσης ή υποτροπής είναι 20mg μία φορά ημερησίως. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου κυμαίνεται σε 5 - 13 ώρες.²⁶

Κανονική Δόση	20mg, μία φορά ημερησίως
Μειωμένη Δόση	10mg, μία φορά ημερησίως
Ενδείξεις Μειωμένης Δόσης	-Σε νεφρική δυσλειτουργία με ClCr 30-49ml/min -Σε ηλικιωμένους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας -Σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα
Ενδείξεις Για Χρήση	-Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου -Πρόληψη εμβολής σε ΚΜ -Θεραπεία ΠΕ -Θεραπεία ΕΒΦΘ
Αντενδείξεις	-Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια με ClCr, 15ml/min -Ενεργή αιμορραγία
Αλληλεπιδράσεις	-Αναστολείς P-gp -Αναστολείς της CYP3AP
Αντίδοτο	Andexanet alfa

Πίνακας 1.4 : Χαρακτηριστικά και κριτήρια μειωμένης δόσης του Rivaroxaban.

1.2.1 Αντίδοτα

Τα DOACs μειώνουν σημαντικά τα θρομβωτικά επεισόδια στους ασθενείς που τα λαμβάνουν αλλά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η παρουσία αντιδότη στην συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκου προλαμβάνει πολλές φορές την οξεία αιμορραγία.²⁷ Μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου έξι εκατομμύρια ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες λαμβάνουν αναστολείς του παράγοντα Χα με όλη και μεγαλύτερη αύξηση αυτών τα τελευταία δύο χρόνια.²⁸

Το Andexanet alfa σχεδιάστηκε για να αντιστρέψει τη δράση των αντιπηκτικών φαρμάκων Arixaban και Rivaroxaban καθώς και τις αιμορραγικές επιπτώσεις που συνδέονται με αυτά. Είναι ένα ανασυνδυασμένο παράγωγο του παράγοντα Χα που λειτουργεί ως ανταγωνιστής, δηλαδή δεσμεύει τους αναστολείς του παράγοντα επιφέροντας έτσι την φυσιολογική διαδικασία πήξης του αίματος και την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης.²⁹

Η κυριότερη ένδειξη χορήγησης του είναι για σοβαρές ή απειλητικές αιμορραγίες για τον ασθενή σε επείγουσες καταστάσεις όπως στη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων ή πολυτραυματία με πολλαπλούς τραυματισμούς.³⁰ Η δοσολογία του Andexanet alfa εξαρτάται από τη τελευταία δόση και το είδος του DOAC που έλαβε ο ασθενής. Χορηγείται ενδοφλέβια και η δόση προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή (ηλικιωμένου, παρουσία ηπατικής νόσου). Οι δόσεις που προτείνονται από τη βιβλιογραφία είναι ³¹⁻³²:

	Δοσολογία
Για Arixaban	-Αρχική δόση 10mg/ml σε 30 λεπτά με ανώτατη δόση 400mg -Ακολουθεί 100mg ανά 2 ώρες όταν είναι απαραίτητο
Για Rivaroxaban	-Αρχική δόση 10mg/ml σε 30 λεπτά με ανώτατη δόση 800mg -Ακολουθεί δόση 200mg ανά 2 ώρες όταν είναι απαραίτητο

Πίνακας 1.5 : Προτεινόμενες δόσεις χορήγησης του αντιδότη Andexanet alfa.

Το Idarucizumab (δαρουτσιζουμάμπη) είναι ένα ανθρώπινο θραύσμα μονοκλωνικού αντισώματος που έχει αναπτυχθεί ως ειδικός παράγοντας αναστροφής για το dabigatran.³³ Η ιδαρουσιζουμάμπη δεσμεύει το dabigatran με συγγένεια ≈ 350 φορές υψηλότερη από τη συγγένεια του dabigatran με τη θρομβίνη. Το Idarucizumab δεσμεύει το μη δεσμευμένο και συνδεδεμένο με τη θρομβίνη dabigatran και τους ενεργούς μεταβολίτες γλυκουρονιδίου του φαρμάκου εξουδετερώνοντας τις αντιπηκτικές δράσεις των μεταβολικών του dabigatran με αποτέλεσμα την ταχεία αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης. Δεν αναστέλλει τη θρομβίνη απευθείας αλλά μόνο τη νταμπιγκατράνη.³⁴

Το Idarucizumab διατίθεται ως έτοιμο προς χρήση διάλυμα σε συσκευασία που περιέχει δύο γυάλινα φιαλίδια των 50 mL το καθένα με 2,5 g idarucizumab σε συγκέντρωση 50 mg/mL.³³ Δεν απαιτείται ανασύσταση, γεγονός που επιτρέπει την ταχεία παράδοση και τα φιαλίδια πρέπει να βρίσκονται στο ψυγείο (4°C–8°C).³⁴ Έχουν διάρκεια ζωής 24 μήνες και μπορούν να διατηρηθούν τουλάχιστον για 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Η έγχυση κάθε φιαλιδίου, μέσω σύριγγας, αντλίας έγχυσης ή άλλου κατάλληλου εξοπλισμού, δεν χρειάζεται περισσότερο από 5 έως 10 λεπτά. Η συνιστώμενη δόση είναι 5g αναμένεται να αναστρέψει όλο το διαθέσιμο dabigatran (όλα τα μη δεσμευμένα και συνδεδεμένα με τις πρωτεΐνες dabigatran και τους ενεργούς μεταβολίτες του) μέχρι και το ποσοστό συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα.³⁵

Ενδείξεις χορήγησής του αντίδοτου είναι σε ασθενείς με σοβαρή επιπλοκή αιμορραγίας λόγω της νταμπιγκατράνης και σε ασθενείς που λαμβάνουν το αντιπηκτικό νταμπιγκατράνη και χρειάζονται επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Σημαντικός παράγοντας χορήγησης του αντίδοτου είναι ο χρόνος από τη τελευταία δόση της νταμπιγκατράνης διότι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα μειώνεται όσο περνάει ο χρόνος.³⁶

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ	ΣΤΟΧΟΣ	ΑΝΤΙΔΟΤΟ	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ
Αναστολέας της Βιταμίνη Κ	Αναστολή εποξυαναγωγάσης της βιταμίνης Κ	Βιταμίνη Κ, Πλάσμα, 4 F PCC	INR
Dabigatran	Παράγοντας Χα	Idarucizum ad, 4FPCC	aPTT, TT
Apixaban	Παράγοντας Χα	Andexanet Alfa, 4FPCC	Επίπεδα Anti-Χα
Rivaroxaban	Παράγοντας Χα	Andexanet Alfa, 4FPCC	Επίπεδα Anti-Χα

Πίνακας 1.6 : Στρατηγικές αναστροφής αντιπηκτικών.

1.3 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και κατά συνέπεια τη δημιουργία του αρχικού θρόμβου που είναι και η καταλυτική μορφή στην αρχική φάση της διαδικασίας της πήξης.³⁷

Χρήση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων γίνεται κυρίως στην αρτηριακή θρόμβωση, γιατί οι θρόμβοι αυτοί είναι πλούσιοι σε αιμοπετάλια σε σχέση με τους θρόμβους που δημιουργούνται στο φλεβικό σύστημα.

Σημαντική είναι η προληπτική χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών, που προστατεύει από τη θρόμβωση των αγγείων, δηλαδή την αποτροπή τοπικής ή απομακρυσμένης απόφραξης.³⁸

1.3.1 Αναστολείς κυκλοξυγενάσης-1

Ο θεραπευτικός ρόλος της ασπιρίνης βασίζεται στην αναστολή του κύκλου του αραχιδονικού οξέος. Το αραχιδονικό οξύ είναι το υπόστρωμα των κυκλοξυγενασών 1 και 2 (COX-1 και COX-2) που το μετατρέπουν στην ενδιάμεση προσταγλανδίνη H₂ (PGH₂). Το PGH₂ στη συνέχεια μετασχηματίζεται από ένζυμα ειδικά για τον ιστό σε διάφορα παράγωγα, συμπεριλαμβανομένης της θρομβοξάνης και της προστακυκλίνης G₂ (PGI₂).³⁹

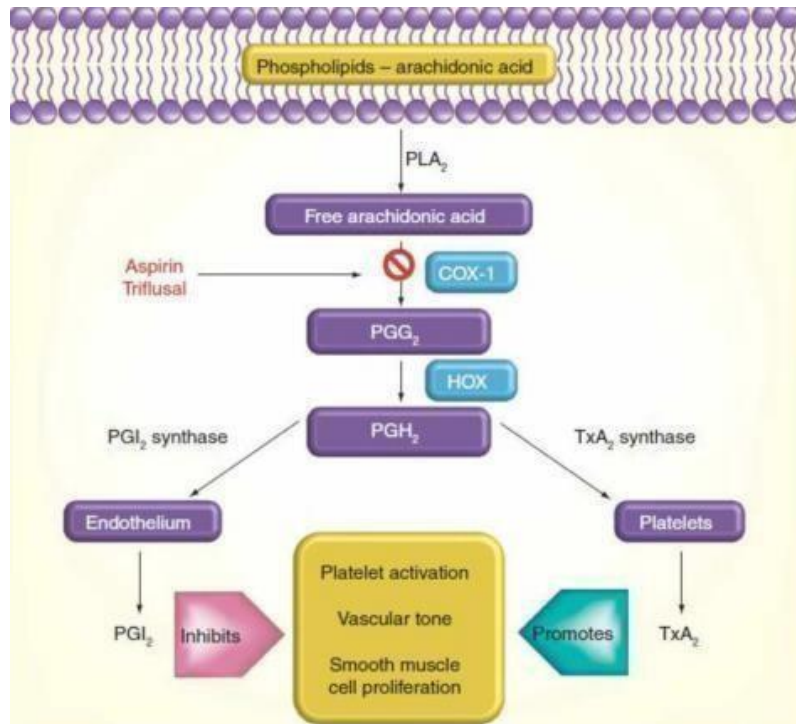
Η θρομβοξάνη προάγει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και έχει αγγειοσυσταλτική και προαθηρογόνο δράση.⁴⁰ Αντίθετα, η PGI₂ αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, προκαλεί αγγειοδιαστολή και έχει κυτταροπροστατευτική δράση στον γαστρικό βλεννογόνο.⁴¹

Η ασπιρίνη δρα ακετυλιώνοντας ένα υπόλειμμα σερίνης των ενζύμων COXs, αποτρέποντας έτσι το αραχιδονικό οξύ από την πρόσβαση στην καταλυτική θέση.

Η θρομβοξάνη προέρχεται κυρίως από τη δράση της COX-1, της μόνης ισότιμης μορφής που εκφράζεται σε ώριμα αιμοπετάλια, ενώ η PGI₂ προέρχεται κυρίως από τη δράση της COX-2.³⁹

Η ασπιρίνη δρα ακετυλιώνοντας ένα υπόλειμμα σερίνης των ενζύμων COXs, αποτρέποντας έτσι το αραχιδονικό οξύ από την πρόσβαση στην καταλυτική θέση. Η θρομβοξάνη προέρχεται κυρίως από τη δράση της COX-1, της μόνης ισότιμης μορφής που εκφράζεται σε ώριμα αιμοπετάλια, ενώ η PGI₂ προέρχεται κυρίως από τη δράση της COX-2.³⁹

Έχει επιτρεπόμενο χρόνο δράσης στον ανθρώπινο οργανισμό 30-40 λεπτά, μεταβολίζεται στο ήπαρ και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 15-30 λεπτά. Το ανώτερο αποτέλεσμα της δράσης της εμφανίζεται σε 1 ώρα από του στόματος χορήγησή της και παραμένει για τουλάχιστον 3 έως 4 ώρες στο αίμα του ασθενή έως την άμεση διακοπή της. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ωφέλιμη ημερήσια δόση του φαρμάκου προβλέπεται σε δόση 75 έως 100mg.⁴⁰



Εικόνα 1: Αναστολή του κύκλου αραχιδονικού οξέος. (Πηγή: TuroloS, Edefonti A, Mazzocchi A, Syren ML, Morello W, Agostoni C, MontiniG. Role of arachidonic acid and its metabolites in the biological and clinical manifestations of idiopathic nephrotic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5452. Doi:10.3390/ijms22115452).

1.3.2 Αναστολείς του P2Y12

Οι από του στόματος αναστολείς του υποδοχέα ADP P2Y12 περιλαμβάνουν τέσσερις παράγοντες : την τικλοδιπίνη, την κλοπιδογρέλη, την πρασουγρέλη, την τικαγρελόρη. Οι πρώτοι τρεις είναι θειενοπυριδίνες που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος (CYP) P-450 στο ήπαρ προκειμένου να γίνουν φαρμακολογικά ενεργοί και να ασκήσουν την αντιαθρομβωτική τους δράση στον ανθρώπινο οργανισμό.⁴² Η τικαγρελόρη είναι μια τριαζολοπυριμιδίνη που δρα ως άμεσος και αναστρέψιμος αναστολέας στον υποδοχέα ADP P2Y1.⁴³

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με συνδυασμό ασπιρίνης και ενός αναστολέα των υποδοχέων P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλης, πρασουγρέλης ή τικαγκρελόρης) είναι συχνό αλλά και απαραίτητο φαινόμενο ειδικά στο πρώτο χρονικό διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών είτε έπειτα από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή μετά από διαδερμικές παρεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία γνωστή ως PCI (Percutaneous Coronary Intervention).⁴⁴⁻⁴⁵

1.3.3 Εργαστηριακή παρακολούθηση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας

Η εργαστηριακή διαχείριση ασθενούς με αιμορραγία υπό αντιθρομβωτική αγωγή διαφοροποιείται ανάλογα με το είδος του φαρμάκου που λαμβάνει ο εκάστοτε ασθενής. Η παρακολούθηση της δράσης των αντιθρομβωτικών φαρμάκων απαιτεί εξειδικευμένο εργαστηριακό έλεγχο.⁴⁶

Συγκεκριμένα :

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, ελέγχονται στο αίμα με τον προσδιορισμό του INR – International Normalized Ratio. Στόχος είναι το INR να κυμαίνεται μεταξύ της τιμής 2 έως 3 ανάλογα με τη σύνοδο πάθηση και συννοσηρότητα του κάθε ασθενούς (κολπική μαρμαρυγή, μηχανική βαλβίδα).⁴⁷ Τιμές προσδιορισμού του INR μεγαλύτερες του 4,5 υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ενώ, μικρότερες τιμές του 2 υποδηλώνουν ανεπαρκή αντιπηκτική δράση στον οργανισμό. Για ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία η φυσιολογική τιμή του INR είναι στο 1-1.2.⁴⁸

Το INR προέρχεται από τον χρόνο προθρομβίνης (PT) ο οποίος υπολογίζεται ως αναλογία του PT του ασθενούς προς ένα PT ελέγχου τυποποιημένο για την ισχύ του αντιδραστηρίου θρομβοπλαστίνης που αναπτύχθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:⁴⁹

$$\text{INR} = \text{PT ασθενούς} \div \text{PT ελέγχου}$$

Το INR είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί σε περιπτώσεις όπως, αιμορραγικής διάθεσης σε ασθενείς με ανεπάρκεια παραγόντων πήξης στην εξωτερική οδό, σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, σε ενημέρωση επιπέδων πριν την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής, σε παρακολούθηση αποτελεσματικότητας της αντιπηκτικής αγωγής ενώ οι ασθενείς λαμβάνουν βαρφαρίνη λόγω κλινικών καταστάσεων με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, όπως μηχανικές καρδιακές βαλβίδες,

επίμονη κοιλιακή μαρμαρυγή, φλεβική θρομβοεμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή νόσο και τέλος σε περιπτώσεις βαθμολογίας τελικού σταδίου ηπατικών παθήσεων.⁵⁰ Τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος γνωστά ως DOACs παρέχουν σταθερή απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα και ημίσεια ζωή κάτι που τα καθιστά προβλεπόμενα χωρίς συχνή εργαστηριακή διερεύνηση όπως στη περίπτωση των κουμαρινικών φαρμάκων.⁵¹ Παρόλα αυτά υπάρχουν περιπτώσεις επειγόντων περιστατικών που πρέπει να αξιολογηθούν άμεσα τα επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα ή η λειτουργική αντιπηκτική δράση από τη τελευταία δόση του φαρμάκου για τη εισαγωγή του ασθενούς στο χειρουργείο ή την αναθεώρηση του πλάνου θεραπείας.^{50,52}

Εργαστηριακές εξετάσεις που διασαφηνίζουν με ακρίβεια τη παρουσία των DOACs είναι ^{51,53}:

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ
Dabigatran (Δαμπιγκατράνη)	Χρόνος Θρομβίνης (dTT)
	Χρόνος Ι ιήξης με Ecarin (ECT)
	Ενεργοποιημένος Χρόνος Μερικής Θρομβοπλαστίνης (aPTT)
	Ποσοτική Μέτρηση Επιπέδων Φαρμάκου
Rivaroxaban (ΡΙβαροξαμπάνη)	Δραστικότητα κατά του παράγοντα Xa (Anti-Xa activity)
	Χρόνος Προθρομβίνης (PT)
	Ποσοτική Μέτρηση Επιπέδων Φαρμάκου
Apixaban (Απιξαμπάνη)	Δραστικότητα κατά του παράγοντα Xa (Anti-Xa activity)
	Χρόνος Προθρομβίνης (PT)
	Ποσοτική Μέτρηση Επιπέδων Φαρμάκου

Πίνακας 1.5 : Ειδικός εργαστηριακός έλεγχος για τα από του στόματος νεότερα αντιπηκτικά - DOACS.

Αναλυτικά, στη περίπτωση της νταμπιγκατράνης ο *Χρόνος Θρομβίνης (TT)* είναι μία εργαστηριακή εξέταση που αξιολογεί την ικανότητα του οργανισμού να μετατρέψει το ινωδογόνο σε ινώδες προς το σχηματισμό θρόμβου. Αυτή η διαδικασία υλοποιείται σε ειδική αραίωση και αποτελεί ευαίσθητο δείκτη για τη παρουσία του φαρμάκου η οποία εκδηλώνεται με παρατεταμένο αποτέλεσμα θρομβίνης.⁵³

Η επόμενη διαδικασία ανίχνευσης της δραστικότητας της νταμπιγκατράνης είναι ο *Χρόνος Πήξης με Ecarin*. Μία εργαστηριακή μέθοδος που βασίζεται στη χρήση ενός ενζύμου, της εκαρίνης, που προέρχεται από το δηλητήριο του φιδιού *Echis carinatus*. Η εκαρίνη μετατρέπει την προθρομβίνη σε μεζοθρομβίνη, μια άλλη μορφή θρομβίνης με αυξημένη εστεράση. Υπό παρουσία της νταμπιγκατράνης αυτή η θρομβίνη αναστέλλεται και ο χρόνος που απαιτείται για τη πήξη του πλάσματος παρατείνεται ανάλογα με τη συγκέντρωση της δαμπιγκατράνης. Είναι μια ειδική και ευαίσθητη εργαστηριακή εξέταση που μας δείχνει άμεσα αποτελέσματα σε επείγουσες καταστάσεις. Βέβαια η διαθεσιμότητα της εξέτασης δεν είναι διαθέσιμη σε όλα τα εργαστήρια το οποίο αποτελεί και το μόνο περιορισμό.⁵⁴⁻⁵⁵

Ο *Ενεργοποιημένος Χρόνος Μερικής Θρομβοπλαστίνης (aPTT)* είναι μια εργαστηριακή εξέταση που εξετάζει τον χρόνο που απαιτείται προς το σχηματισμό θρόμβου διερευνώντας τη διαδικασία μέσω της ενδογενούς και κοινής οδού της πήξης του αίματος. Υπό παρουσία της δαμπιγκατράνης ο χρόνος αυτός παρατείνεται με αποτέλεσμα τον έλεγχο τη δραστικότητας του φαρμάκου. Έχει αναλυτική ευαισθησία και δεν παρέχει ακριβή αποτελέσματα.⁵⁴

Συγκεκριμένα στη περίπτωση του φαρμάκου Ριβαροξαμπάνης υπάρχουν δύο είδη εργαστηριακών εξετάσεων που μπορούν να ανιχνεύσουν την δραστικότητα του φαρμάκου σε κρίσιμες καταστάσεις είτε αιμορραγίας είτε άμεσου χειρουργείου.⁵⁵ Η πρώτη είναι η *Δραστικότητα κατά του παράγοντα Χα (anti-Xa activity)*, εξέταση που ανιχνεύει την αντιπηκτική δράση των φαρμάκων που στοχεύουν τον παράγοντα Χα. Μέσω της ανάμειξης ενός δείγματος πλάσματος με τον ενεργοποιημένο παράγοντα Χα δημιουργείται ένα υπόστρωμα που παράγει χρωστική. Όσο περισσότερη

ριβαροξαμπάνη υπάρχει στο δείγμα, τόσο λιγότερη χρωστική παράγεται. Παρέχει ακριβή αποτελέσματα με περιορισμό τα εξειδικευμένα μηχανήματα εργαστηρίου που χρειάζονται ώστε να υλοποιηθεί η συγκεκριμένη εξέταση και τον απαιτούμενο χρόνο που χρειάζεται η φυγοκέντρηση και έπειτα το υπόστρωμα χρωστικής.⁵⁶

Η δεύτερη μέθοδος αναφέρεται στη *Ποσοτική μέτρηση των επιπέδων φαρμάκου* που είναι σημαντική για την αξιολόγηση των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών τόσο της φαρμακοκινητικής τους όσο και της τοξικότητάς τους. Η ποσοτική μέτρηση απαιτεί εξειδικευμένα εργαστήρια και μεθόδους όπως η υγρή χρωματογραφία συνδεδεμένη με φασματομετρία μάζας γεγονός που τη καθιστά ιδιαίτερα κοστοβόρα και περιορισμένη.⁵⁴

1.4 Αντιθρομβωτική αγωγή και αιμορραγία

Η αλληλένδετη αυτή σχέση των αντιπηκτικών με τη αιμορραγία εμφανίζει αιμορραγικές επιπλοκές κατά το πρώτο διάστημα χορήγησης αυτού του είδους φαρμάκων αλλά και κρίσιμες καταστάσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και εμφανίζουν επείγον ή και μη απώλεια αίματος.⁵⁷ Ως παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι προδιαθέτουν την εμφάνιση αιμορραγίας αποτελεί η αυξημένη ηλικία, η συγχορήγηση με άλλα φάρμακα αλλά και συνυπάρχουσα νοσήματα όπως σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος, νεφρική ανεπάρκεια και κίρρωση. Συγκεκριμένα, η αυξημένη ηλικία είναι αρκετά επιβαρυντικός παράγοντας για τη πρόγνωση των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά ιδιαίτερα της ηλικιακής ομάδας άνω των 70 ετών.⁵⁷⁻⁵⁸

1.5 Φυσιολογική απόκριση του οργανισμού στην αιμορραγία

Κάθε άνθρωπος οργανισμός που έρχεται αντιμέτωπος με την απώλεια αίματος προσπαθεί να αντισταθμίσει την αιμορραγία ενεργοποιώντας πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς αντιστάθμισης και ρύθμισης.⁵⁹ Οι φυσιολογικοί αυτοί μηχανισμοί γνωστοί ως αιμόσταση περιλαμβάνουν τρία στάδια. Κατά το πρώτο στάδιο τα τραυματισμένα αγγεία συσπώνται με αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αίματος. Κατά τη δεύτερη φάση τα αιμοπετάλια προσκολλιούνται στα εκτεθειμένα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω υποδοχέων γλυκοπρωτεϊνών σχηματίζοντας το πρωτογενή θρόμβο ο οποίος θα διασφαλίσει και τη προσωρινή αιμόσταση. Παράλληλα η ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και στη παραγωγή ινώδους θα εξασφαλίσει μόνιμη αιμόσταση.⁶⁰

Σε περιπτώσεις έσχατης και απειλητικής για τη ζωή αιμορραγία ο άνθρωπος

οργανισμός επιστρατεύει αντισταθμιστικούς μηχανισμούς όπως η ταχυκαρδία και η αγγειοσύσπαση για τη διατήρηση αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων.⁵⁹

1.6 Συχνότερα είδη αιμορραγιών στο τμήμα επειγόντων περιστατικών

Οι τύποι αιμορραγίας που συναντώνται στα τμήματα επειγόντων περιστατικών ποικίλλουν ανάλογα με τα αίτια, τη βαρύτητά και το συνοδευόμενο αντιπηκτικό που υποβάλλεται ο κάθε ασθενής. Ενώ τα αντιπηκτικά μειώνουν ουσιαστικά τον κίνδυνο θρομβοεμβολισμού, η αιμορραγία παραμένει η σημαντικότερη επιπλοκή τους.²⁹

Η διαστρωμάτωση κινδύνου είναι θεμελιώδης στην αρχική αξιολόγηση των ασθενών με αιμορραγία. Σχεδόν το ήμισυ των ασθενών που υπόκεινται σε αντιπηκτική θεραπεία με DOACs σχετίζονται με αιμορραγία που προκύπτει από το γαστρεντερικό σύστημα, σε σύγκριση με τους χρήστες της ασενοκουμαρόλης, που δεν παρουσιάζουν τόσες περιπτώσεις, σύμφωνα με κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης. Αυτή η διαφορά οφείλεται σε υψηλότερο κίνδυνο για μεγάλη γαστρεντερική αιμορραγία με dabigatran και rivaroxaban (αλλά όχι με apixaban ή edoxaban).⁶⁰⁻⁶¹

Μία αιμορραγία από το πεπτικό σύστημα που θα καταφτάσει στο τμήμα επειγόντων περιστατικών θα παρουσιαστεί στο ανώτερο πεπτικό με τη μορφή ελκών, κισμών οισοφάγου ή στομάχου και κακοήθειες αυτών, όσο και στο κατώτερο πεπτικό σύστημα με τη εμφάνιση παθήσεων όπως η εκκολπωματίτιδα, οι αγγειακές δυσπλασίες και οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου.⁶²⁻⁶³

Στα δημόσια νοσοκομεία καταφθάνουν τα άμεσα περιστατικά που περιέχουν πολυτραυματίες και κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Καταστάσεις πολύ απαιτητικές, αιμορραγικές και κρίσιμες ποσο μάλλον με γνώμονα τη ύπαρξη ενός αντιπηκτικού που καθορίζει τη βιωσιμότητα του περιστατικού και τη ανάγκη του για χειρουργείο.⁶⁴

Πολλές φορές μία αιμορραγία υπο αντιπηκτική αγωγή να είναι διαχειρίσιμη. Ένας τέτοιος τύπος αιμορραγίας που καταφτάνει στο τμήμα επειγόντων περιστατικών είναι η ρινορραγία ειδικά σε ηλικιωμένους με συνυπάρχουσες καταστάσεις ή σε άτομα με λήψη αντιπηκτικής θεραπείας.⁶⁵

Συνήθως σε περιπτώσεις ηλικιών άνω των 65 ετών, η αιμορραγία του κατώτερου ουροποιητικού καταλαμβάνει σημαντική θέση αιμορραγιών στα επείγοντα που οφείλεται σε τραυματισμό, λιθίαση, λοιμώξεις και κακοήθειες. Σύμφωνα με μία αναδρομική μελέτη κοορτής ένα από τα νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος (DOACs), το rivaroxaban είχε μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης από τυχόν επιπλοκών που σχετίζονται με αιματοουρία. Επίσης φάνηκε ότι η έκθεση σε enoxaparin σε σύγκριση με την rivaroxaban συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά οποιασδήποτε επιπλοκής που σχετίζεται με αιματοουρία είτε έκτακτη είτε σε τακτική βάση. Όλα τα άλλα από του στόματος αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που μελετήθηκαν συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο από το rivaroxaban για επιπλοκές που σχετίζονται με αιματοουρία.⁶⁶

Σε μια μικρή μελέτη παρατήρησης, οι κύριες αιτίες αιμορραγίας που συναντήθηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ήταν: γαστρεντερική αιμορραγία σε 22%, ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 21%, αιματοουρία σε 19%, γυναικολογική αιμορραγία σε 10%, αιμόπτυση σε 7% και οφθαλμική αιμορραγία σε 4% των ασθενών.⁶⁷ Σε μια άλλη επιδημιολογική μελέτη στον βρετανικό πληθυσμό, οι κύριες αιτίες της μεγάλης αιμορραγίας ήταν χειρουργική επέμβαση (28,8%), η μαιευτική αιμορραγία (21,5%), η γαστρεντερική αιμορραγία (20,2%) και η τραυματική αιμορραγία (16,5%), ενώ η συνολική θνησιμότητα ήταν 12%.⁶⁸

Το τραύμα αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες της μεγάλης αιμορραγίας, που αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό ποσοστό τόσο επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών όσο και εισαγωγών στο νοσοκομείο και είναι υπεύθυνο για το 40% των θανάτων που μπορούν να προκληθούν παγκοσμίως.⁶⁹

Σε ασθενείς με θεραπεία αντιπηκτικής αγωγής, μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης ανέφερε ότι η γαστρεντερική αιμορραγία, τόσο ανώτερου όσο και κατώτερου, ήταν η πιο κοινή αιτία της παρουσίας ασθενών στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Συνολικά, σχεδόν το ήμισυ του πληθυσμού των ασθενών με αιμορραγία που σχετίζεται με αντιπηκτική αγωγή, απαιτούσε νοσηλεία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ - ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Σκοπός της έρευνας

Σκοπός της έρευνας είναι η καταγραφή της διαχείρισης αιμορραγιών σε ασθενής υπό αντιθρομβωτική αγωγή στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών.

2.2 Μεθοδολογία

Στα πλαίσια της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας διερευνήθηκε προοπτική μελέτη καταγραφής στο ΤΕΠ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών 'Παναγία η Βοήθεια' την περίοδο Μάρτιος έως και Σεπτέμβριος του 2023 (διάρκεια ενός εξαμήνου). Η συγκεκριμένη κλινική μελέτη εγκρίθηκε από την 6η Υγειονομική περιφέρεια και από τη Επιτροπή Έρευνας Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών με Αριθμό Πρωτοκόλλου 500/5-12.

Καταγραφόταν κάθε ασθενής που εισέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και τηρεί τα κριτήρια εισαγωγής στη έρευνα (αιμορραγία λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής), συλλέγοντας στοιχεία όπως φύλο, ηλικία, φαρμακευτική αγωγή, ζωτικά σημεία, αιματοκρίτη, είδος αιμορραγίας και ενέργειες αναστροφής της αιμορραγίας (αντίδοτα, υγρά, μετάγγιση, πλάσμα).

2.3 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού IBM SPSS Statistics (έκδοση 25.0). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητες και ποσοστά. Η κανονικότητα της κατανομής των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov - Smirnov και την οπτική επιθεώρηση των ιστογραμμάτων και των διαγραμμάτων.

Για τις μεταβλητές που ακολούθησαν την κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές δοκιμασίες, ενώ για εκείνες που δεν ακολούθησαν την κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες.

Για τη σύγκριση των μέσων όρων μεταξύ δύο ανεξάρτητων ομάδων χρησιμοποιήθηκε το

t-test ανεξάρτητων δειγμάτων. Όταν εξετάστηκαν διαφορές μεταξύ περισσότερων από δύο ομάδων, εφαρμόστηκε η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) μιας κατεύθυνσης. Σε περιπτώσεις όπου η ANOVA έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, πραγματοποιήθηκαν δοκιμασίες πολλαπλών συγκρίσεων post-hoc Tukey για τον εντοπισμό των συγκεκριμένων ομάδων με σημαντικές διαφορές.

Οι συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών αξιολογήθηκαν με τον συντελεστή συσχέτισης Pearson όταν οι μεταβλητές ακολούθησαν την κανονική κατανομή. Για μη παραμετρικά δεδομένα ή όταν οι υποθέσεις της παραμετρικής ανάλυσης δεν πληρούνταν, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Spearman. Οι συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών εξετάστηκαν με τη χρήση του chi square τεστ ανεξαρτησίας. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$ για όλες τις στατιστικές δοκιμασίες. Όλες οι δοκιμασίες ήταν δισθενείς (two-tailed), εκτός αν αναφερόταν διαφορετικά.

2.4 Κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού

Η καταγραφή ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη παρακάτω στατιστική ανάλυση τηρούσαν τα εξής κριτήρια εισαγωγής στη παρούσα κλινική μελέτη 1) εισήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με αιμορραγία 2) η αιμορραγία ήταν κάτω από λήψη οποιαδήποτε αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, μονής ή διπλής αγωγής, 3) ενήλικες άνω των 18 ετών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά **104** ασθενείς, εκ των οποίων 63 (60.6%) ήταν άνδρες και 41 (39.4%) γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 68.4 έτη (SD = 8.91), με εύρος από 33 έως 88 έτη. Η κατανομή των τύπων αιμορραγίας μεταξύ των ασθενών φαίνεται στον πίνακα 3.1 όπου φαίνεται ότι οι πιο συχνοί τύποι ήταν οι ουρολογικές αιμορραγίες και οι αιμορραγίες από το ανώτερο γαστρεντερικό.

Τύπος Αιμορραγίας	Συχνότητα	Ποσοστό
Ουρολογική	30	28.8%
Άνω ΓΕΣ	29	27.9%
Κάτω ΓΕΣ	8	7.7%
Ενδοκράνεια	7	6.7%
Ρινορραγία	7	6.7%
Ορθοπεδική	8	7.7%
Αγγειολογική	4	3.8%
Κοιλιακό Τραύμα	7	6.7%
Άλλο	4	3.8%
Σύνολο	104	100.0%

Πίνακας 3.1 : Περιγραφικά στατιστικά τύπων αιμορραγίας.

Η μέση συστολική αρτηριακή πίεση ήταν 105.06 mmHg (SD = 23.42) και η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν 63.63 mmHg (SD = 13.49). Τα περιγραφικά στατιστικά των συνεχιζόμενων μεταβλητών φαίνονται στον πίνακα 3.2 και οι συχνότητες και τα ποσοστά του ιστορικού των ασθενών, καθώς και των παρεμβάσεων που έλαβαν συνοψίζονται στον Πίνακα 3.3.

Περιγραφικά Στατιστικά	N	Ελάχιστη	Μέγιστη	Μέση Τιμή	Τυπ. Απόκλιση
Ηλικία	104	33.00	88.00	68.4135	8.91667
Συστολική Πίεση	104	65.00	188.00	105.0577	23.42135
Διαστολική Πίεση	104	45.00	100.00	63.6346	13.49510

Πίνακας 3.2 : Περιγραφικά στατιστικά συνεχιζόμενων μεταβλητών

Θεραπεία κατά την Εισαγωγή	Συχνότητα	Ποσοστό
Αντιπηκτική Θεραπεία	5	4.8
	99	95.2

Αντιαμοπεταλιακή Θεραπεία	40	38.5
	56	53.8
	8	7.7
Παρέμβαση	Συχνότητα	Ποσοστό
Βιταμίνη Κ	88	84.6
	16	15.4

Χειρουργείο	72	69.2
	32	30.8
Υγρά	66	63.5
	38	36.5
Αντίδοτο	90	86.5
	14	13.5
Μετάγγιση	67	64.4
	37	35.6
Πλάσμα	75	72.1
	29	27.9

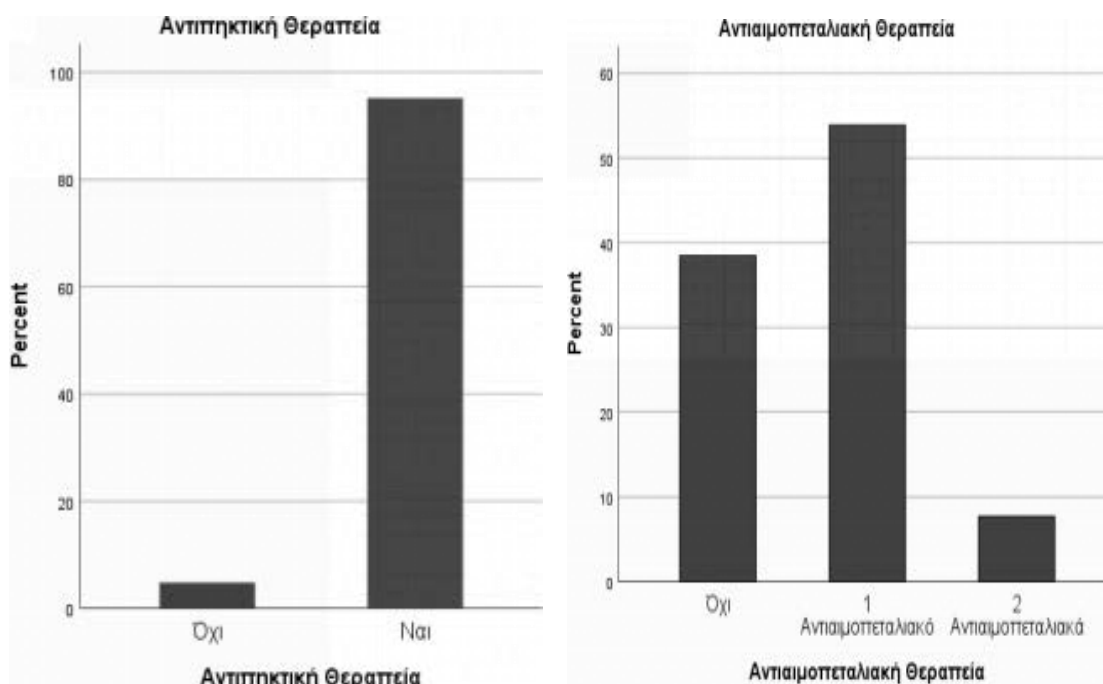
ΜΕΘ	99	95.2
	5	4.8
Πλύσεις ουρολογικού	97	93.3
	7	6.7
Πρωταμίνη	103	99.0
	1	1.0
Παράγοντας	89	85.6
	15	14.4
Αιμοπετάλια	83	79.8
	21	20.2

Πίνακας 3.3 : Περιγραφικά στατιστικά κατηγορικών μεταβλητών

Συμπερασματικά, από τον πίνακα 3.3 παρατηρείται ότι η πλειονότητα των ασθενών λάμβαναν αντιπηκτική θεραπεία κατά την εισαγωγή (95,2%), ενώ ένα σημαντικό ποσοστό λάμβανε αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (61,5% συνολικά για 1 ή 2 αντιαιμοπεταλιακά).

3.2 Θεραπεία που σχετίζεται με τα περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα

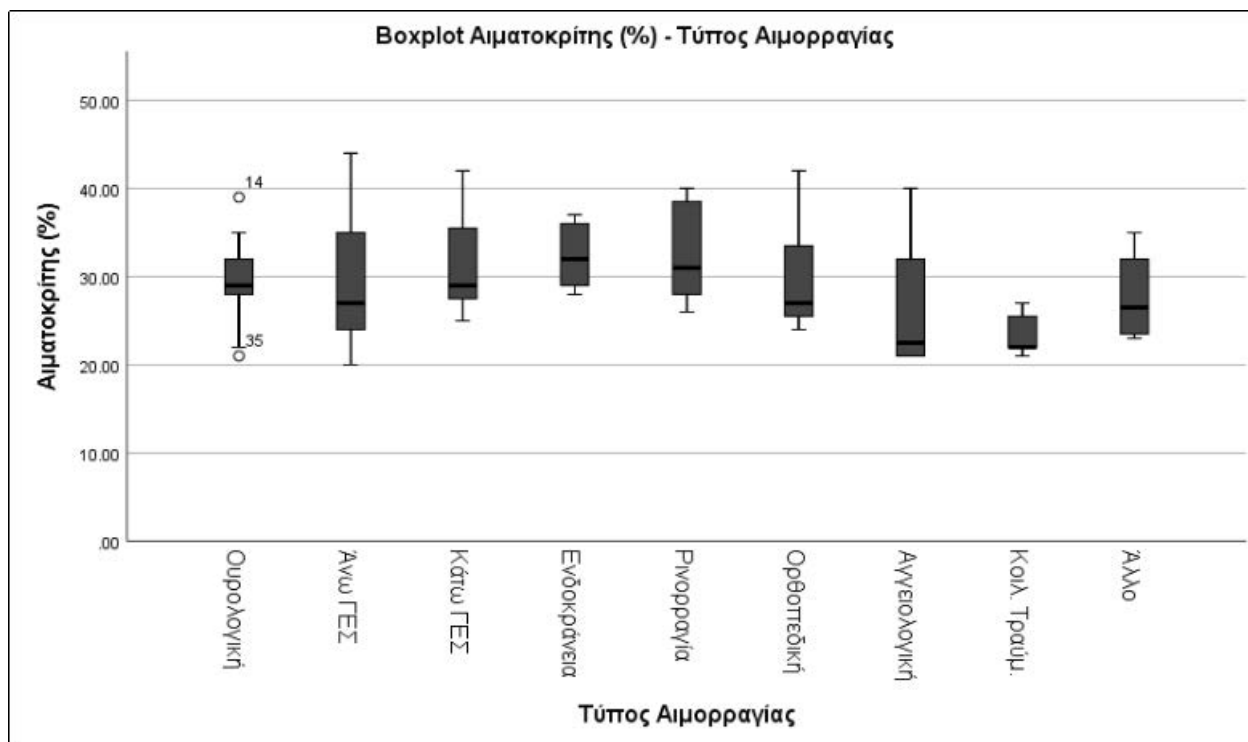
Μεταξύ των θεραπειών των ασθενών κατά την εισαγωγή, η αντιπηκτική θεραπεία συσχετίστηκε με τον υψηλότερο αριθμό αιμορραγικών συμβάντων, αντιπροσωπεύοντας **99** περιπτώσεις (95.2% των συνολικών αιμορραγιών). Ακολουθούσε η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με 1 αντιαιμοπεταλιακό, με **56** περιπτώσεις (53.8%) συνδυαστικά με αντιπηκτική θεραπεία σε 51 περιπτώσεις, με τελευταία την τριπλή θεραπεία με 2 αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικό, με **8** περιπτώσεις (7.7%). Η κατανομή των αιμορραγικών συμβάντων στις διάφορες θεραπείες απεικονίζεται στα ραβδογράμματα της Εικόνας 3.1 και 3.2.



Εικόνα 3.1/ Εικόνα 3.2 : Ραβδόγραμμα συχνότητας αντιπηκτικής αγωγής/ αντισταμοπεταλιακής αγωγής.

3.3 Συσχέτιση μεταξύ αιμορραγίας και χαμηλών επιπέδων αιματοκρίτη

Για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ του τύπου αιμορραγίας και των επιπέδων αιματοκρίτη, πραγματοποιήθηκε ερευνητική ανάλυση δεδομένων (exploratory data analysis-EDA) και ANOVA για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ του τύπου αιμορραγίας και των επιπέδων αιματοκρίτη. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τύπου της αιμορραγίας και των επιπέδων αιματοκρίτη όπως παρουσιάζεται στο boxplot (Εικόνα 3.3) και στα αποτελέσματα της ANOVA και της δοκιμασίας post-hoc Tukey (Πίνακας 3.4). Αυτό υποδηλώνει ότι ο τύπος της αιμορραγίας δεν σχετίζεται με σημαντικές διαφορές στα επίπεδα αιματοκρίτη.



Εικόνα 3.3 : Boxplot αιματοκρίτη - τύπου αιμορραγίας

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έτειναν προς την στατιστική σημαντικότητα (ANOVA Sig 0.064) αλλά δεν έδειξαν πραγματικά στατιστικά σημαντική διαφορά. Αξιοσημείωτη είναι η τάση του κοιλιακού τραύματος να παρουσιάζει χαμηλότερο αιματοκρίτη ($p=0.08$), χωρίς βέβαια να υποδεικνύει στατιστική σημαντικότητα.

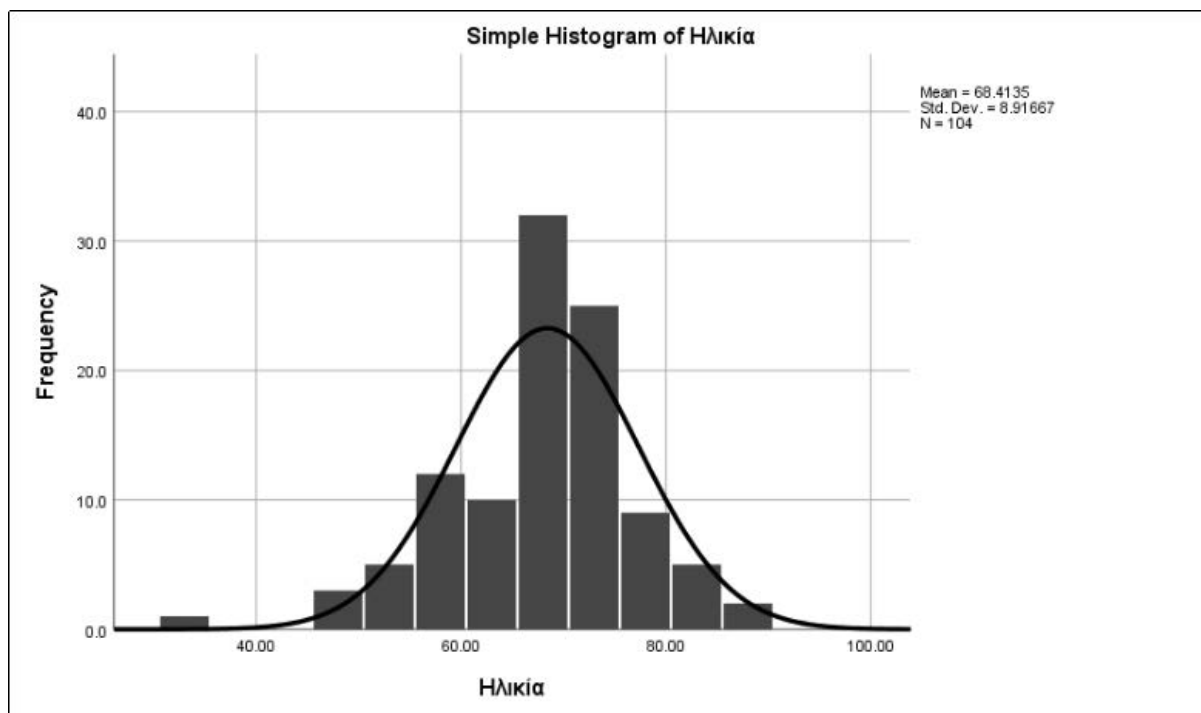
ANOVA	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Αιματοκρίτης (%) Between Groups	471.313	8	58.914	1.928	.064
Αιματοκρίτης (%) Within Groups	2902.226	95	30.550		
Αιματοκρίτης (%) Total	3373.538	103			

Post-hoc	Mean Difference	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Ενδοκράνεια	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ουρολογική	2.86190	2.32004	.947	-4.5030	10.2268
Άνω ΓΕΣ	3.56650	2.32759	.837	-3.8224	10.9554
Κάτω ΓΕΣ	1.05357	2.86059	1.000	-8.0273	10.1344
Ρινορραγία	-0.42857	2.95440	1.000	-9.8073	8.9501
Ορθοπεδική	2.67857	2.86059	.990	-6.4023	11.7594
Αγγειολογική ή	5.92857	3.46434	.738	-5.0689	16.9261
Κουλιακό Τραύμα	8.85714	2.95440	.080	-.5215	18.2358
Άλλο	4.67857	3.46434	.913	-6.3189	15.6761
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.					

Πίνακας 3.4 : Αποτελέσματα στατιστικής δοκιμασίας ANOVA και post-hoc Tukey ανάμεσα στα ποσοστά αιματοκρίτη και τον τύπο αιμορραγίας.

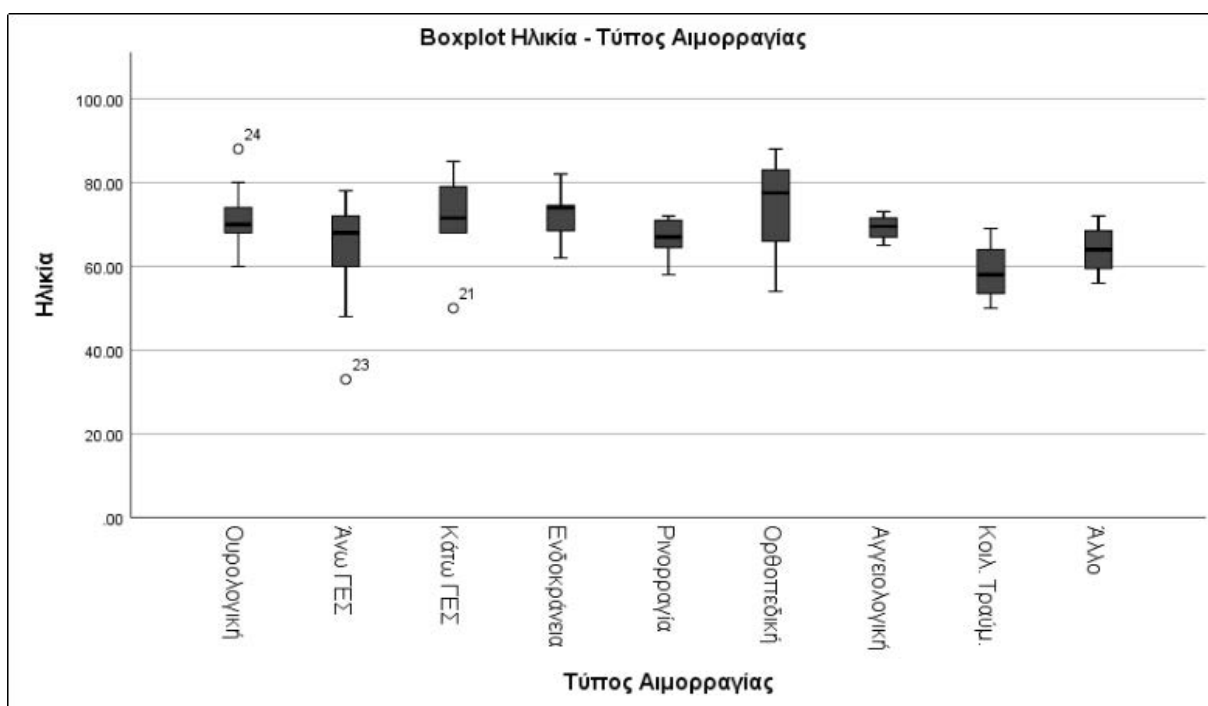
3.4 Ηλικιακές ομάδες με τη συχνότερη συχνότητα αιμορραγίας

Στη συνέχεια, εξετάστηκε η κατανομή των αιμορραγικών περιστατικών ανά ηλικιακή ομάδα. Οι περισσότερες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν στην ηλικιακή ομάδα **67-73**, η οποία αντιστοιχούσε σε **32** περιπτώσεις (Εικόνα 3.4). Η κατανομή των αιμορραγικών περιστατικών στις ηλικιακές ομάδες παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.5.



Εικόνα 3.4 : Ιστογράμμο ηλικιακής κατανομής.

Παρά τις μικρές μεταβολές, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ηλικίες των ασθενών και τον τύπο αιμορραγικού συμβάντος που παρουσίασαν.



Εικόνα 3.5 : Ποσοστό αιμορραγικών συμβαμάτων ανά ηλικιακή ομάδα.

3.5 Επίδραση της συνδυασμένης αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας στη διαχείριση της αιμορραγίας

Για να αξιολογηθεί κατά πόσον ο συνδυασμός αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας επηρέασε αρνητικά τη διαχείριση της αιμορραγίας, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες:

1. Μόνο αντιπηκτικό
2. Μόνο αντιαιμοπεταλιακά
3. Αμφότερα τα αντιπηκτικά και τα αντιαιμοπεταλιακά

3.5.1 Αναλύσεις συσχέτισης

Οι συντελεστές συσχέτισης Pearson υπολογίστηκαν για να εκτιμηθούν οι σχέσεις μεταξύ των διαφόρων κλινικών μεταβλητών στο σύνολο δεδομένων. Οι σημαντικές συσχετίσεις ($p < 0,05$) παρουσιάζονται παρακάτω, εστιάζοντας σε εκείνες που σχετίζονται με τα αιμορραγικά συμβάματα, τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, τις χορηγούμενες θεραπείες και τα κλινικά αποτελέσματα.

3.6 Επίπεδα αιματοκρίτη και αρτηριακή πίεση

Διαπιστώθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αιματοκρίτη και της συστολικής αρτηριακής πίεσης ($r = 0,576$, $p < 0,001$). Αυτό δείχνει ότι τα υψηλότερα ποσοστά αιματοκρίτη συσχετίστηκαν με υψηλότερες τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης. Ομοίως, τα επίπεδα αιματοκρίτη συσχετίστηκαν θετικά με τη διαστολική αρτηριακή πίεση ($r = 0,523$, $p < 0,001$), γεγονός που υποδηλώνει μια σταθερή σχέση μεταξύ του αιματοκρίτη και των δύο μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης, ευρήματα που αναγνωρίζονται στον Πίνακα 3.6.

Μεταβλητές	Αιματοκρίτης (%)	Συστολική αρτηριακή πίεση	Διαστολική αρτηριακή πίεση
Αιματοκρίτης (%)	1	0,576**	0,523**
Συστολική αρτηριακή πίεση	0,576**	1	0,891**

Διαστολική αρτηριακή πίεση	0,523**	0,891**	1
-------------------------------	---------	---------	---

Πίνακας 3.6 : Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αιματοκρίτη και της αρτηριακής πίεσης

3.6.1 Επίπεδα αιματοκρίτη και αντιπηκτική θεραπεία

Τα επίπεδα αιματοκρίτη παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση και με την αντιπηκτική θεραπεία, αν και δεν έφτασε σε στατιστική σημαντικότητα ($r = -0,176$, $p = 0,074$).

3.6.2 Επίπεδα αιματοκρίτη και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

Παρατηρήθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αιματοκρίτη και της χρήσης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας ($r = -0,340$, $p < 0,001$). Οι ασθενείς που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έτειναν να έχουν χαμηλότερα ποσοστά αιματοκρίτη σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν μόνο αντιπηκτική θεραπεία.

3.6.3 Επίπεδα αιματοκρίτη και ανάγκες μετάγγισης αίματος

Υπήρξε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αιματοκρίτη και της ανάγκης για μετάγγιση αίματος ($r = -0,239$, $p = 0,014$). Τα χαμηλότερα ποσοστά αιματοκρίτη συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη πιθανότητα να απαιτηθεί μετάγγιση αίματος.

3.7 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και κλινικά αποτελέσματα στη αρτηριακή πίεση

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία συσχετίστηκε αρνητικά με τη συστολική αρτηριακή πίεση ($r = -0,284$, $p = 0,003$) και τη διαστολική αρτηριακή πίεση ($r = -0,269$, $p = 0,006$). Οι ασθενείς που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είχαν την τάση να έχουν χαμηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης.

3.7.1 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και χορήγηση προϊόντων αίματος

Βρέθηκαν σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας και της χορήγησης προϊόντων αίματος:

Χορήγηση πλάσματος: $r = 0,210$, $p = 0,033$

Μετάγγιση αίματος: $r = 0,212$, $p = 0,031$

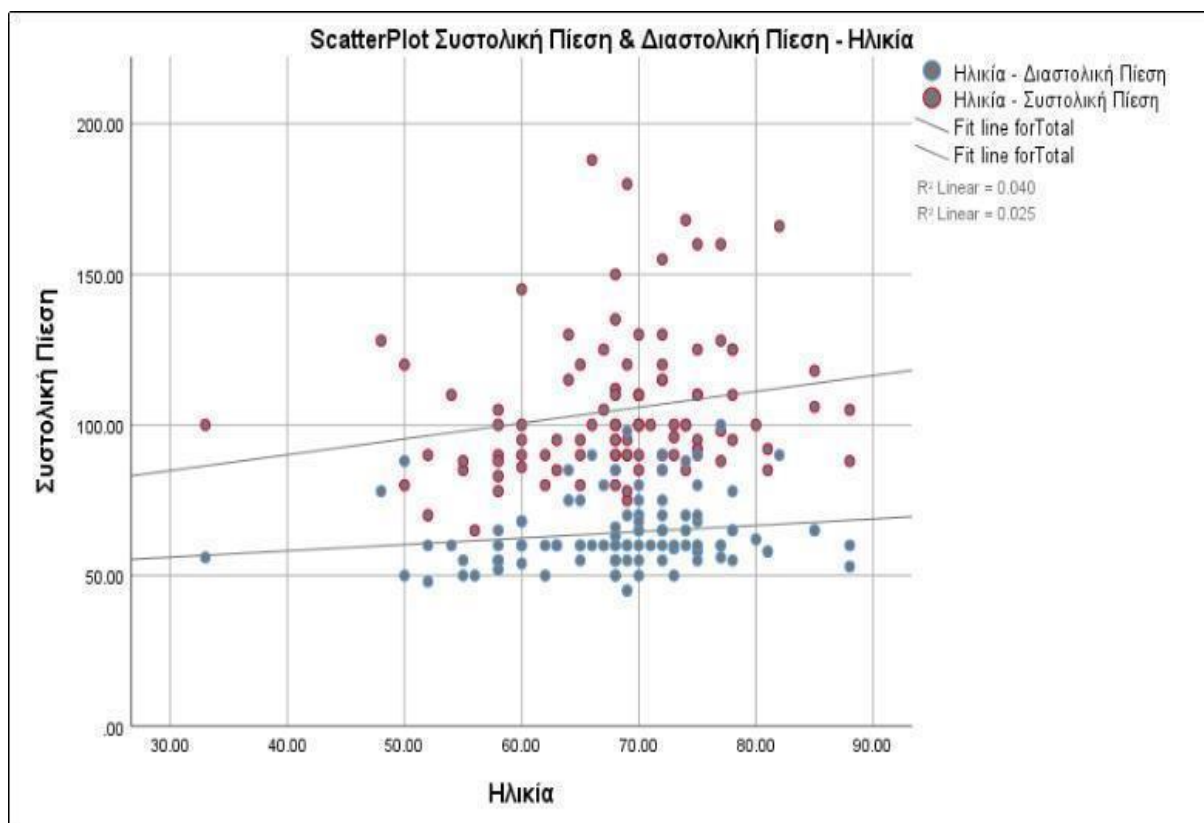
Μετάγγιση αιμοπεταλίων: $r = 0,216$, $p = 0,028$

3.7.2 Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και διαφορές φύλου

Ταυτόχρονα, παρουσιάστηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας και του φύλου ($r = -0,207$, $p = 0,035$). Συγκεκριμένα, η αρνητική τιμή του συντελεστή συσχέτισης μας δείχνει ότι η τάση χορήγησης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας μειώνεται, με τις γυναίκες να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία λιγότερο συχνά από τους άντρες.

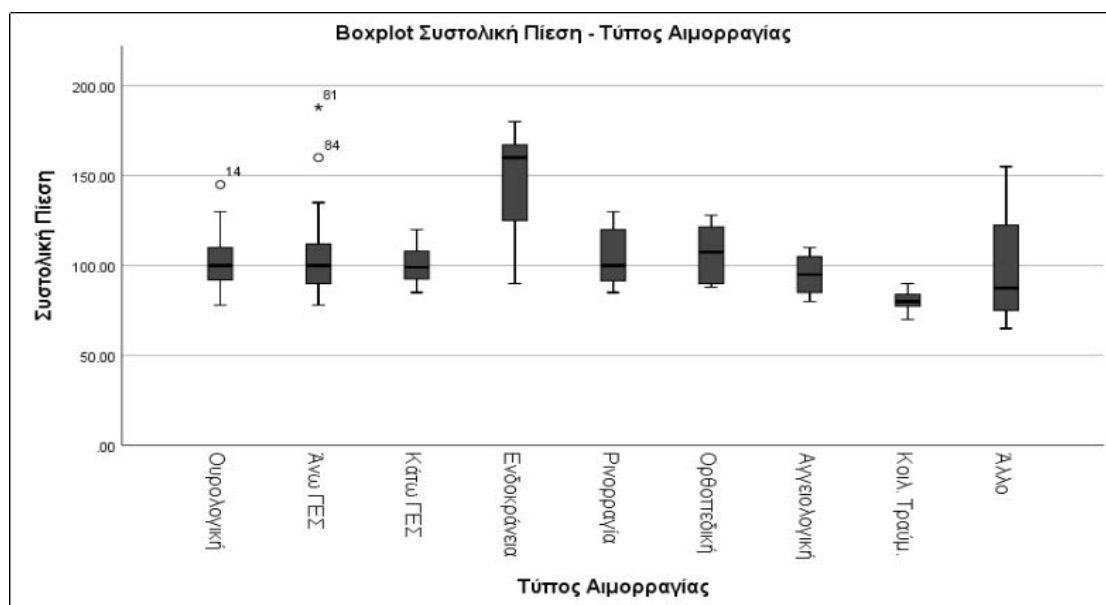
3.7.3 Συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και συστολικής αρτηριακής πίεσης

Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της συστολικής αρτηριακής πίεσης ($r = 0,200$, $p = 0,042$), υποδεικνύοντας ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είχαν την τάση να έχουν υψηλότερες τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης, όπως φαίνεται και στο παρακάτω scatterplot (Εικόνα 3.7) που σχηματίστηκε στο πλαίσιο της ερευνητικής ανάλυσης δεδομένων (EDA).

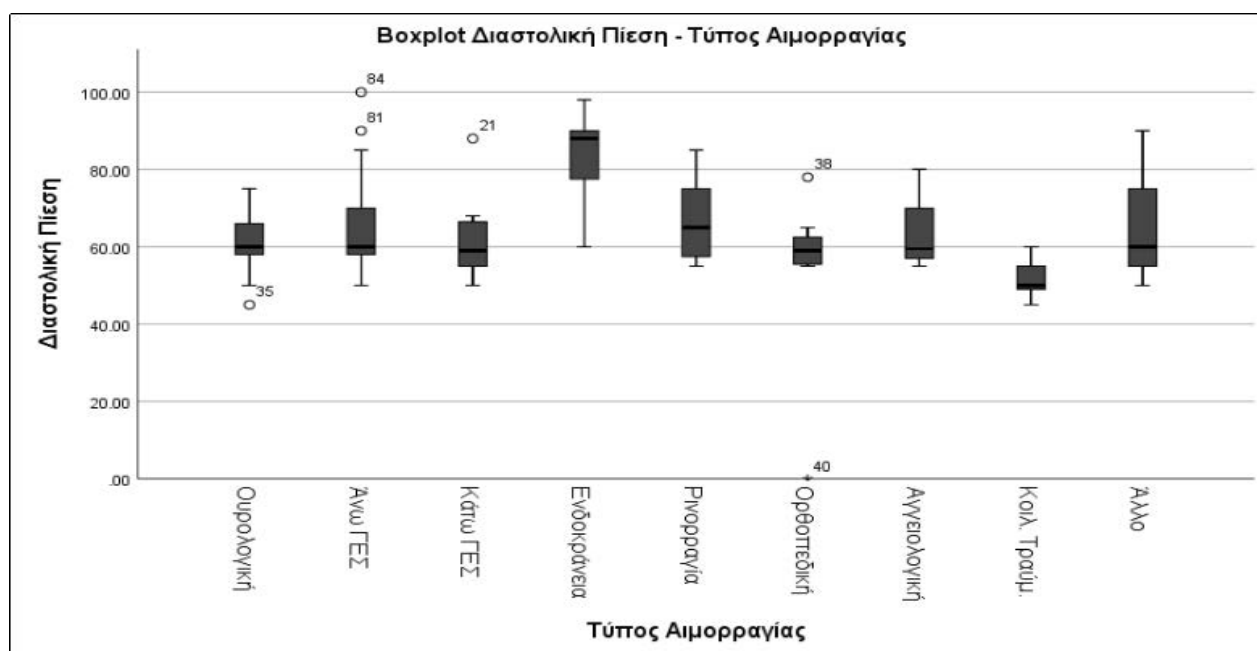


Εικόνα 3.7 : Scatterplot συστολικής και διαστολικής πίεσης σε σχέση με την ηλικία.

Όσον αφορά την αρτηριακή πίεση, περαιτέρω έρευνα έδειξε συσχετίσεις ανάμεσα στον τύπο αιμορραγίας και την συστολική και διαστολική πίεση (Εικόνα 3.8, Εικόνα 3.9).



Εικόνα 3.8 : Boxplot συστολικής πίεσης ανά τύπο αιμορραγίας



Εικόνα 3.8 : Boxplot διαστολικής πίεσης ανά τύπο αιμορραγίας

Για να διερευνηθούν περαιτέρω αυτές οι διαφορές, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) και δοκιμασία post-hoc Tukey. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους Πίνακες 3.6 και 3.7.

ANOVA	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Συστολική Between Groups	16189.651	8	2023.706	4.769	0.000
Συστολική Within Groups	40312.002	95	424.337		
Συστολική Total	56501.654	103			
Post-hoc	Mean Difference	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound

Ενδοκράνια	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ουρολογική	41.39048*	8.64662	0.000	13.9420	68.8390
Άνω ΓΕΣ	38.85714*	8.67478	0.001	11.3192	66.3950
Κάτω ΓΕΣ	44.35714*	10.66122	0.002	10.5133	78.2009
Ρινορραγία	39.42857*	11.01086	0.015	4.4748	74.3823
Ορθοπεδική	38.10714*	10.66122	0.016	4.2633	71.9509
Αγγειολογική	49.85714*	12.91138	0.006	8.8703	90.8440
Κοιλ. Τραύμ.	64.42857*	11.01086	0.000	29.4748	99.3823
Άλλο	46.10714*	12.91138	0.016	5.1203	87.0940
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.					

Πίνακας 3.6 : Αποτελέσματα στατιστικής δοκιμασίας ANOVA και post-hoc Tukey ανάμεσα στη συστολική πίεση και τον τύπο αιμορραγίας

Η ANOVA έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ($F(8,95) = 4,769$, $p < 0,001$), υποδηλώνοντας ότι ο τύπος αιμορραγίας επηρεάζει τη συστολική αρτηριακή πίεση των ασθενών. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας post-hoc Tukey έδειξαν ότι οι ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία είχαν σημαντικά χαμηλότερη συστολική πίεση σε σύγκριση με όλους τους άλλους τύπους αιμορραγίας.

ANOVA	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
-------	----------------	----	-------------	---	------

Διαστολική Between Groups	3943.580	8	492.947	4.359	0.000
Διαστολική Within Groups	10743.766	95	113.092		
Διαστολική Total	14687.346	103			
Post-hoc	Mean Difference	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Ενδοκράνεια	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ουρολογική	21.26667*	4.46383	0.000	7.0963	35.4370
Άνω ΓΕΣ	17.24138*	4.47837	0.006	3.0249	31.4579
Κάτω ΓΕΣ	20.62500*	5.50387	0.009	3.1531	38.0969
Ρινορραγία	15.85714	5.68437	0.132	-2.1878	33.9020
Ορθοπεδική	21.50000*	5.50387	0.005	4.0281	38.9719
Αγγειολογική	19.50000	6.66552	0.096	-1.6595	40.6595
Κοιλιακό Τραύμα	31.14286*	5.68437	0.000	13.0980	49.1878
Άλλο	18.00000	6.66552	0.162	-3.1595	39.1595
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.					

Πίνακας 3.7 : Αποτελέσματα στατιστικής δοκιμασίας ANOVA και post-hoc Tukey ανάμεσα στη διαστολική πίεση και τον τύπο αιμορραγίας

Η ANOVA έδειξε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά για τη διαστολική πίεση μεταξύ των ομάδων ($F(8,95) = 4,359, p < 0,001$), υποδηλώνοντας επίδραση του τύπου αιμορραγίας και στη διαστολική πίεση. Η δοκιμασία post-hoc Tukey έδειξε ότι οι ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία είχαν σημαντικά υψηλότερη διαστολική πίεση σε σύγκριση με τις περισσότερες άλλες ομάδες, ιδιαίτερα με τις ουρολογικές, τις άνω και κάτω γαστρεντερικές, τις ορθοπεδικές αιμορραγίες και το κοιλιακό τραύμα.

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι ο τύπος αιμορραγίας επηρεάζει σημαντικά τις τιμές της αρτηριακής πίεσης, με την ενδοκράνια αιμορραγία να σχετίζεται με υψηλότερες συστολικές και διαστολικές πιέσεις.

3.8 Ηλικία και χρόνος χορήγησης αντιδότη

Σε ένα υποσύνολο ασθενών ($n = 14$), διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του χρόνου χορήγησης αντιδότη ($r = 0,404, p = 0,152$), αν και η συσχέτιση αυτή δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα.

3.8.1 Χορήγηση Βιταμίνης Κ και μετάγγιση πλάσματος

Διαπιστώθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης βιταμίνης Κ και της μετάγγισης πλάσματος ($r = 0,567, p < 0,001$). Οι ασθενείς που έλαβαν βιταμίνη Κ είχαν επίσης περισσότερες πιθανότητες να λάβουν μετάγγιση πλάσματος.

3.8.2 Χορήγηση βιταμίνης Κ και μετάγγιση αιμοπεταλίων

Η χορήγηση βιταμίνης Κ συσχετίστηκε ταυτοχρόνως αρνητικά με τη μετάγγιση αιμοπεταλίων ($r = -0,214, p = 0,029$), υποδεικνύοντας ότι οι ασθενείς που έλαβαν βιταμίνη Κ ήταν λιγότερο πιθανό να χρειαστούν μετάγγιση αιμοπεταλίων.

3.9 Χειρουργική επέμβαση και κλινικές παράμετροι

Η χειρουργική επέμβαση συσχετίστηκε αρνητικά με τη συστολική αρτηριακή πίεση ($r = -0,202, p = 0,040$). Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση είχαν χαμηλότερες τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με εκείνους που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Διαπιστώθηκε επιπλέον σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ χειρουργικής επέμβασης και χορήγησης υγρών ($r = -0,203, p = 0,039$), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση είχαν λιγότερες πιθανότητες να λάβουν πρόσθετα υγρά.

3.10 Εισαγωγή στη ΜΕΘ

Η εισαγωγή στη ΜΕΘ συσχετίστηκε αρνητικά με τη διαστολική αρτηριακή πίεση ($r = -0,212$, $p = 0,031$). Οι ασθενείς με χαμηλότερη διαστολική αρτηριακή πίεση είχαν περισσότερες πιθανότητες να εισαχθούν στη ΜΕΘ. Υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ της εισαγωγής στη ΜΕΘ και της μετάγγισης αιμοπεταλίων ($r = 0,223$, $p = 0,023$). Οι ασθενείς που χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων είχαν περισσότερες πιθανότητες να εισαχθούν στη ΜΕΘ.

3.10.1 Αλληλεπίδραση μεταξύ αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και μετάγγιση αιμοπεταλίων

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας και της μετάγγισης αιμοπεταλίων ($r = 0,216$, $p = 0,028$). Οι ασθενείς που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είχαν περισσότερες πιθανότητες να χρειαστούν μετάγγιση αιμοπεταλίων.

3.10.2 Αλληλεπίδραση μεταξύ μετάγγισης αίματος και μετάγγισης αιμοπεταλίων

Διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της μετάγγισης αίματος και της χορήγησης πλάσματος ($r = -0,193$, $p = 0,049$), υποδεικνύοντας ότι οι ασθενείς που έλαβαν μετάγγιση αίματος ήταν λιγότερο πιθανό να λάβουν πλάσμα.

3.10.3 Αλληλεπίδραση μεταξύ μετάγγισης αίματος και μετάγγισης αιμοπεταλίων

Παρατηρήθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της μετάγγισης αίματος και της μετάγγισης αιμοπεταλίων ($r = -0,224$, $p = 0,022$). Αυτό υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που έλαβαν μετάγγιση αίματος ήταν λιγότερο πιθανό να χρειαστούν και μετάγγιση αιμοπεταλίων.

3.10.4 Συσχετίσεις σχετικά με την αντιπηκτική θεραπεία

Η αντιπηκτική θεραπεία δεν παρουσίασε σημαντικές συσχετίσεις με τις περισσότερες μεταβλητές, εκτός από μια τάση αρνητικής συσχέτισης με τα επίπεδα αιματοκρίτη ($r = -0,176$, $p = 0,074$).

3.10.5 Συσχετίσεις υγρών και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η χορήγηση υγρών συσχετίστηκε θετικά με την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ($r = 0,254$, $p = 0,009$), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που έλαβαν

αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είχαν περισσότερες πιθανότητες να λάβουν υγρά.

3.11 Φαρμακευτική αγωγή και είδος αιμορραγίας

Στο παρακάτω πίνακα καταγράφονται υποομάδες του πλήθους της κλινικής μελέτης με τις περισσότερες αιμορραγίες, αναλύοντας το συνδυασμό θεραπείας και το είδος εμφάνισης αιμορραγίας στο κάθε περιστατικό.

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΠΛΗΘΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΕΙΔΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ
Ασенокουμαρόλη (Sintrom)	12 άτομα	5 Ανώτερου Γαστρεντερικο ύ 4 Ορθοπεδικές 3 Αγγειοχειρουργικές
Ασенокουμαρόλη + Κλοπιδογρέλη	4 άτομα	4 Κατώτερου Γαστρεντερικού
Νταμπιγκαντράνη	9 άτομα	6 Ανώτερου γαστρεντερικο ύ 3 Νευροχειρουργικές
Απιξαμπάνη	9 άτομα	7 Ανώτερου Γαστρεντερικο ύ 2 Ορθοπεδικές
Ριβαροξαμπάνη	9 άτομα	6 Αναπνευστικές 3 Ουρολογικές
Ακετυλοσαλικό οξύ(Salospir) + Κλοπιδογρέλη	20 άτομα	10 Αγγειοχειρουργικές 10 Νευροχειρουργικές

Πίνακας 3.11: Καταγραφή αντιθρομβωτικής αγωγής
και είδος αιμορραγίας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Ερευνητικά ερωτήματα

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων αυτής της μελέτης παρατήρησης έφερε στην επιφάνεια ερευνητικές επισημάνσεις που εντάσσονται και συγκρίνονται με τη διεθνή βιβλιογραφία. Αρχικά, μια βασική παρατήρηση αυτής της μελέτης ήταν ο υψηλός επιπολασμός ουρολογικών (28,8%) και ανώτερων γαστρεντερικών (27,9%) αιμορραγιών μεταξύ των 108 ασθενών που αναλύθηκαν. Το εύρημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό υπό το πρίσμα της μεγαλύτερης μέσης ηλικίας (68,4 έτη) του δείγματός μας και της ευρείας χρήσης αντιθρομβωτικών φαρμάκων.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των φαρμακευτικών προτύπων προσφέρει μια εύλογη εξήγηση για το γιατί αυτές οι δύο κατηγορίες αιμορραγιών εμφανίστηκαν συχνότερα. Σε δημογραφικό επίπεδο, η προχωρημένη ηλικία έχει από καιρό συνδεθεί με φυσιολογικές αλλαγές που προδιαθέτουν τους ασθενείς σε αιμορραγία.⁷¹⁻⁷³ Το αγγειακό ενδοθήλιο γίνεται πιο εύθραυστο και η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί, οδηγώντας σε μεταβολή του μεταβολισμού και της απέκκρισης των φαρμάκων.⁷⁴⁻⁷⁵

Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά συσσωρεύουν πολλαπλές συνυπάρχουσες καταστάσεις όπως, η καλοήγησ υπερπλασία του προστάτη (BPH) ή η χρόνια νεφρική νόσος, που μπορούν να επιδεινώσουν ή να πυροδοτήσουν αιμορραγικά επεισόδια στο ουροποιητικό σύστημα.^{74,76}

Οι ουρολογικές αιμορραγίες, για παράδειγμα, μπορεί να είναι πιο συχνές σε ηλικιωμένους άνδρες με υποκείμενες προστατικές παθήσεις, γεγονός που επιτείνεται από το γεγονός ότι το 60,6% της κοόρτης μας ήταν άνδρες. Παρόλο που δεν εντοπίσαμε άμεση στατιστική συσχέτιση μεταξύ φύλου και τύπου αιμορραγίας σε αυτά τα δεδομένα, η δημογραφική στρέβλωση συνάδει με την κλινική εμπειρία που υποδηλώνει ότι οι άνδρες μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς σε ορισμένες μορφές αιμορραγίας, ιδίως ουρολογικές.⁷⁷

Σημαντική παρατήρηση είναι ότι οι αιμορραγίες από το ανώτερο γαστρεντερικό συνδέονται συχνά με πεπτικό έλκος, γαστρίτιδα ή κίρσους του οισοφάγου καταστάσεις που είναι πιο συχνές στους ηλικιωμένους και συχνά επιδεινώνονται από την αντιθρομβωτική θεραπεία.⁷⁸ Η χρήση αντιθρομβωτικής θεραπείας θα επέτεινε οποιαδήποτε προ υπάρχουσα τάση για τραυματισμό του βλεννογόνου ή μειωμένους παράγοντες προστασίας του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αν και τα δεδομένα μας δεν συσχετίζουν άμεσα συγκεκριμένες γαστρεντερικές συννοσηρότητες με την παρούσα αιμορραγία από το ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι η συνεχιζόμενη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), η παρουσία λοιμώξεων από *Helicobacter pylori* ή το ιστορικό πεπτικού έλκους μεταξύ άλλων, μπορεί να συνέβαλαν σε αυτό το υψηλό ποσοστό αιμορραγίας από το ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα σε έναν ηλικιωμένο, δηλαδή πολυνοσηρό πληθυσμό.⁷⁹⁻⁸⁰

Ένας άλλος παράγοντας που συνδέει αυτά τα ευρήματα μεταξύ τους είναι η πολυφαρμακία. Στα άτομα με πολλαπλές παθήσεις ιδιαίτερα καρδιακές ή νεφρικές παθήσεις συνταγογραφούνται συχνά με έναν ή περισσότερους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες για δευτερογενή πρόληψη θρομβωτικών συμβάντων. Αυτός ο συνδυασμός αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας, ιδίως σε όργανα ή συστήματα που είναι ήδη επιρρεπή σε χρόνια τραυματισμό ή στρες.⁸¹ Πράγματι, ενώ δεν βρήκαμε κανένα συγκεκριμένο τύπο αιμορραγίας που να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα αιματοκρίτη ($p = 0,064$ με ANOVA), το κλινικό προφίλ των ηλικιωμένων ενηλίκων που λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα υποδηλώνει μια συνέργεια παραγόντων, καθένας από τους οποίους επιτείνει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε διαφορετικό σωματικό σύστημα.

Αφού κατανοήσαμε τους παράγοντες και τα χαρακτηριστικά των ασθενών που οδηγούν σε συγκεκριμένες και συχνές μορφές αιμορραγίας, είναι κρίσιμο να εξετάσουμε πώς η ίδια η προϋπόθεση της χρήσης αντιθρομβωτικών φαρμάκων καθορίζει το συνολικό κλινικό πλαίσιο.

Σημαντική παρατήρηση αποτελεί ότι η έρευνα αυτή στόχευσε σκόπιμα σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν τουλάχιστον ένα αντιαιμοπεταλιακό ή αντιπηκτικό, τα αποτελέσματα

αντικατοπτρίζουν εγγενώς ένα περιβάλλον υψηλού αιμορραγικού κινδύνου και όχι την επικράτηση της φαρμακευτικής αγωγής στον γενικό πληθυσμό. Με άλλα λόγια, ο σχεδιασμός της μελέτης διασφαλίζει ότι όλοι οι συμμετέχοντες είχαν φαρμακολογική προδιάθεση για αιμορραγία.

Σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες (95,2%) λάμβαναν αντιπηκτικά, ενώ το 61,5% έπαιρνε επίσης αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, οδηγώντας σε διπλά ή τριπλά σχήματα σε πολλές περιπτώσεις. Αν και τα ποσοστά αυτά δεν αντιπροσωπεύουν ευρύτερους πληθυσμούς νοσηλευόμενων ασθενών, παρουσιάζουν τον τρόπο με τον οποίο μπορεί να εκδηλωθεί αιμορραγία σε μια ομάδα που έχει επιλεγεί ειδικά για έκθεση σε αντιθρομβωτικά. Κατά συνέπεια, τα δεδομένα αυτά δεν αντικατοπτρίζουν πόσο συχνά ξεκινάει η αντιθρομβωτική θεραπεία στην καθημερινή πρακτική, αλλά περιγράφουν τις κλινικές επιπτώσεις μόλις εφαρμοστεί η αντιθρομβωτική θεραπεία και αναπτυχθούν αιμορραγικές επιπλοκές.

Αυτός ο σχεδιασμός σημαίνει ότι ο υψηλός επιπολασμός των αιμορραγικών επιπλοκών που παρατηρήσαμε (που κυμαίνονται από ήπιες έως σοβαρές) είναι εν μέρει άμεση συνέπεια των ίδιων των κριτηρίων ένταξης. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα καταδεικνύουν τι μπορεί να συμβεί όταν η θεραπεία με ισχυρούς παράγοντες αποτελεί αδιαπραγμάτευτη πτυχή της φροντίδας των ασθενών - λόγω υποκείμενων καρδιαγγειακών ή θρομβοεμβολικών ενδείξεων.

Παρά το γεγονός ότι δεν αντικατοπτρίζουν τις συνολικές εισαγωγές στο νοσοκομείο (όπου ορισμένα άτομα μπορεί να μην λαμβάνουν κανένα αντιθρομβωτικό), τα ευρήματα παραμένουν εξαιρετικά σημαντικά για εξειδικευμένες υποομάδες - όπως εκείνες με κολπική μαρμαρυγή, μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή πρόσφατη τοποθέτηση stent. Σε αυτούς τους πληθυσμούς, το ερώτημα δεν είναι αν λαμβάνουν αντιθρομβωτικά, αλλά πώς μπορεί να μετριαστεί καλύτερα ο αιμορραγικός κίνδυνος με παράλληλη διατήρηση της θρομβωτικής προστασίας.⁸²⁻⁸⁴

Η σημαντική ανάγκη για παρεμβάσεις όπως οι μεταγγίσεις αίματος (35,6%), η βιταμίνη Κ (15,4%) ή τα αντίδοτα (13,5%) καταδεικνύει περίτρανα την εντατική χρήση πόρων που χρειάζονται σε ένα δείγμα ασθενών που λαμβάνουν μία μορφή θεραπείας που προκαλεί πηκτικότητα.⁸⁵⁻⁸⁶

Η διαπίστωση ότι ασθενείς υπό σταθερή ή πολλαπλή αντιθρομβωτική θεραπεία εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας δημιουργεί νέα ερωτήματα σχετικά με την προσθήκη ή την παράλληλη χορήγηση επιπλέον φαρμάκων.

Επίσης, τα δεδομένα δείχνουν ότι το 53,8% των ασθενών λάμβαναν αντιπηκτικό + ένα μόνο αντιαιμοπεταλιακό και το 7,7% λάμβαναν τριπλή θεραπεία (αντιπηκτικό + δύο αντιαιμοπεταλιακά). Ιδιαίτερη αναφορά για το ποσοστό 7,7% των ασθενών αυτών που λάμβαναν τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή με επικρατέστερο συνδυασμό ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη-ριβαροξαμπάνη. Οι περισσότερες περιπτώσεις αυτών των ασθενών ήταν πολυτραυματίες που κατέφθαναν στο τμήμα επειγόντων. Άρα η πολυπλοκότητα σε τέτοια περιστατικά, με άγνοια ιστορικού ασθενούς και αγωγής καθιστά εμφανής τις στρατηγικές διαχείρισης: συχνότερες μεταγγίσεις, επαναλαμβανόμενη εργαστηριακή παρακολούθηση, χρήση βιταμίνης Κ, πλάσματος, αιμοπεταλίων και στοχευμένων αντιδότην.

Ένα μεγάλο μέρος των ασθενών χρειάστηκε μετάγγιση αίματος (35,6%), ενώ άλλα χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων (20,2%) ή πλάσματος (27,9%). Αναδείχθηκαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας και της χρήσης προϊόντων αίματος, ενισχύοντας ότι η διπλή ή τριπλή θεραπεία εντείνει την αιμορραγία σε σημείο όπου η επεμβατική υποστήριξη καθίσταται αναπόφευκτη.⁸⁷⁻⁸⁸

Τα νοσοκομεία οφείλουν να διατηρούν ετοιμότητα για επείγουσα αναστροφή σε αυτές τις περιπτώσεις πολλαπλών παραγόντων. Ο προσδιορισμός των ασθενών που θα μπορούσαν να ανεχθούν την απομάκρυνση από την τριπλή ή διπλή θεραπεία αφού έχει παρέλθει το κρίσιμο παράθυρο μετά την επέμβαση θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά την αιμορραγική νοσηρότητα. Σε επιλεγμένα κλινικά σενάρια, η συνδυασμένη θεραπεία είναι σωτήρια για τη ζωή, αποτρέποντας το εγκεφαλικό επεισόδιο ή τη θρόμβωση του stent. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά υπογραμμίζουν την επείγουσα ανάγκη για εξατομικευμένα εργαλεία διαστρωμάτωσης κινδύνου που σταθμίζουν την πρόληψη της θρόμβωσης έναντι της πραγματικής πιθανότητας ενός σοβαρού αιμορραγικού συμβάντος.⁸⁹⁻⁹¹

Προοπτικές μελέτες θα μπορούσαν να διερευνήσουν πώς ο συστηματικός περιορισμός

της διάρκειας της θεραπείας με πολλαπλούς παράγοντες ή η ανάπτυξη προηγμένων βιοδεικτών (θρομβοελαστογραφία, επίπεδα αντι-Χα) θα μπορούσε να μειώσει τα ποσοστά αιμορραγίας χωρίς να αυξήσει σημαντικά τον θρομβωτικό κίνδυνο.⁹²⁻⁹³ Συλλογικά, τα ευρήματα επιβεβαιώνουν ότι η αντιθρομβωτική θεραπεία με πολλαπλούς παράγοντες πράγματι εντείνει τόσο την πιθανότητα όσο και τη σοβαρότητα των αιμορραγικών επιπλοκών σε νοσηλευόμενους ασθενείς, καθιστώντας αναγκαία την επιθετικότερη παρακολούθηση και τα πρωτόκολλα διαχείρισης που απαιτούν εντατικούς πόρους.

Η εικόνα που αναδύεται από τα πολλαπλά σχήματα αντιθρομβωτικής αγωγής αναδεικνύει ένα περιβάλλον υψηλού κινδύνου, με εντατική ανάγκη για παρακολούθηση και επεμβάσεις. Αναπόφευκτα, η αιμορραγία μπορεί να επηρεάσει βασικούς αιμοδυναμικούς δείκτες.

Άλλη μία επισήμανση της συγκεκριμένης μελέτης είναι τα αποτελέσματα που έδειξαν ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του Hct και τόσο της συστολικής ($r = 0,576$, $p < 0,001$) όσο και της διαστολικής ($r = 0,523$, $p < 0,001$) αρτηριακής πίεσης (BP). Φυσιολογικά, το εύρημα αυτό είναι εύλογο: καθώς οι ασθενείς χάνουν όγκο αίματος, όχι μόνο καταγράφουν πτώση της Hct αλλά γίνονται και υποτασικοί, αντανakλώντας τον μειωμένο όγκο κυκλοφορίας και τη μειωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου. Εν τω μεταξύ, η υψηλότερη Hct συχνά ευθυγραμμίζεται με πιο υψηλή αρτηριακή πίεση, σηματοδοτώντας ότι οι ασθενείς μπορεί είτε να έχουν μειωμένη απώλεια όγκου είτε να έχουν λάβει επαρκή αναζωογόνηση με υγρά/προϊόντα αίματος.⁹⁴⁻⁹⁵ Από την άποψη της κλινικής διαχείρισης, αυτή η συσχέτιση υποδηλώνει ότι η Hct και η ΑΠ είναι και οι δύο πρακτικές μετρήσεις για την καθοδήγηση του χρόνου και της φύσης της αναζωογόνησης.

Για παράδειγμα, μια μέτρια μείωση της Hct συνοδευόμενη από σταθερή ΑΠ μπορεί να υποδεικνύει ότι η πρόκληση υγρών, η στενή παρακολούθηση ή οι μικρές προσαρμογές στη δοσολογία των αντιπηκτικών θα μπορούσαν να είναι επαρκείς.⁹⁶⁻⁹⁸ Αντίθετα, μια πιο απότομη πτώση της Hct παράλληλα με υπόταση συνήθως σηματοδοτεί ενεργή αιμορραγία που μπορεί να απαιτεί επείγουσα μετάγγιση πακεταρισμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.^{96,97} Αυτή η ολοκληρωμένη προσέγγιση θα μπορούσε να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς να αποφύγουν την υπερμετάγγιση, η οποία μπορεί να αυξήσει το

ιξώδες του αίματος σε προβληματικά επίπεδα, ή την υποανάνηψη, η οποία ενέχει τον κίνδυνο βλάβης των τελικών οργάνων λόγω παρατεταμένης υποπίεσης.⁹⁹

Επιπλέον, αυτή η ισχυρή συσχέτιση δείχνει πώς η συνδιαστική θεραπεία με υγρά και οι μεταγγίσεις μπορεί να αντιμετωπίζουν τόσο την υπόταση όσο και να αυξάνουν την Hct, καθιστώντας έτσι δύσκολη τη διαφοροποίηση μεταξύ ήπιων και σοβαρών αιμορραγιών αποκλειστικά βάσει ενός από τα δύο μέτρα. Η στενή συνδιαστική παρακολούθηση της ΑΠ και της Hct ενδεχομένως σε συνδυασμό με δεδομένα σχετικά με τα επίπεδα γαλακτικού οξέος, άλλους οξεοβασικούς ή αιμοδυναμικούς δείκτες μπορεί επομένως να είναι ένας πιο αποτελεσματικός τρόπος για την αξιολόγηση της πορείας των αιμορραγικών ασθενών.¹⁰⁰ Τέλος, τα συστήματα βαθμολόγησης κινδύνου που συγχωνεύουν την Hct και την ΑΠ σε έναν δείκτη θα μπορούσαν ενδεχομένως να βελτιώσουν τις αποφάσεις ταξινόμησης, καθοδηγώντας τότε πρέπει να κλιμακωθεί η φροντίδα από το γενικό θάλαμο νοσηλείας στην εντατική θεραπεία ή στην αυξημένη φροντίδα.¹⁰¹

Μια άλλη σημαντική παρατήρηση ήταν ότι οι ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία εμφάνιζαν αξιοσημείωτα χαμηλότερες συστολικές και διαστολικές πιέσεις σε σύγκριση με εκείνους με άλλους τύπους αιμορραγίας. Αυτό το μοτίβο ήταν εμφανές τόσο στα αποτελέσματα της ANOVA όσο και στις post-hoc συγκρίσεις Tukey, υπογραμμίζοντας την ως ένα μοναδικά πολύπλοκο κλινικό υποσύνολο. Παθοφυσιολογικά, είναι καλά τεκμηριωμένο ότι στο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ο οργανισμός (ή ο θεράπων ιατρός) μπορεί να μειώσει ταχέως την αρτηριακή πίεση για να περιορίσει την περαιτέρω ενδοκρανιακή αιμορραγία. Ενώ η υψηλή ΑΠ μπορεί να επιδεινώσει την επέκταση του αιματώματος στον εγκέφαλο, η υπερβολικά χαμηλή ΑΠ μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εγκεφαλική αιμάτωση. Η επίτευξη αυτής της τέλει ισορροπίας συχνά περιλαμβάνει συνεχείς ενδοφλέβιες αντιυπερτασικές εγχύσεις, συχνές νευρολογικές εξετάσεις και λεπτή λήψη αποφάσεων σχετικά με τις αποδεκτές πιέσεις-στόχους.¹⁰²

Σε πολλά κέντρα, γίνεται σκόπιμη προσπάθεια να διατηρηθεί η συστολική ΑΠ κάτω από ένα ορισμένο όριο (π.χ. 140 ή 160 mmHg) στην οξεία ICH για τον περιορισμό της συνεχιζόμενης αιμορραγίας. Αυτό το μέτρο μπορεί να εξηγεί γιατί οι ασθενείς μας με ICH ως ομάδα εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερες πιέσεις από ό,τι, ας πούμε, οι ασθενείς με ουρολογικές ή γαστρεντερικές αιμορραγίες, όπου η υπόταση συνήθως

προτρέπει σε προσπάθειες αύξησης της ΑΠ επιθετικά.¹⁰³⁻¹⁰⁴

Εναλλακτικά, ο πληθυσμός ICH μπορεί να βρίσκεται ήδη σε κατάσταση μειωμένης αυτορρύθμισης, κατά την οποία η αιμορραγία ή η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση οδηγεί σε συστηματική πτώση της ΑΠ.¹⁰⁴ Από πλευράς διαχείρισης, η ανακάλυψη ότι η ICH ξεχωρίζει με χαμηλότερη ΑΠ εμφανίζει την ανάγκη για προσαρμοσμένα πρωτόκολλα που στοχεύουν στη διαχείριση της ΑΠ εντός στενών παραμέτρων. Τέτοια πρωτόκολλα συνήθως περιλαμβάνουν ταχεία απεικόνιση (π.χ. αξονική τομογραφία) για την επιβεβαίωση της αιμορραγίας, άμεση διαβούλευση με νευροχειρουργική ή νευροκριτική φροντίδα και πιθανή αναστροφή των αντιπηκτικών/αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων.¹⁰³⁻

¹⁰⁴ Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα μας, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να παραμείνουν ιδιαίτερα προσεκτικοί ως προς το ότι οι ασθενείς με ICH ενδέχεται να μην ακολουθούν τα ίδια αιμοδυναμικά πρότυπα με άλλες ομάδες αιμορραγιών και, ως εκ τούτου, να απαιτούν ξεχωριστούς και συχνά πιο εντατικούς θεραπευτικούς στόχους.

Άλλη μία ερευνητική διαπίστωση αφορούσε τον τρόπο με τον οποίο τα μοτίβα μετάγγισης και οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσαν να ενημερώσουν για την απόφαση κλιμάκωσης της περίθαλψης, ιδίως στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Η αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταγγίσεων, της αρτηριακής πίεσης και της τελικής ανάγκης για εισαγωγή στη ΜΕΘ έβγαλε αξιοσημείωτα συμπεράσματα. Παρατηρήσαμε άμεση συσχέτιση μεταξύ των μεταγγίσεων αιμοπεταλίων και της εισαγωγής στη ΜΕΘ ($r = 0,223$, $p = 0,023$), γεγονός που υποδηλώνει ότι όταν καθίσταται απαραίτητη η μετάγγιση αιμοπεταλίων, η αιμορραγία ενδέχεται να είναι πιο περίπλοκη—πιθανόν λόγω διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή κάποιας μορφής διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ Μια τέτοια πολυπλοκότητα τείνει να οδηγεί σε πιο εντατική παρακολούθηση και διαχείριση, γεγονός που εξηγεί γιατί οι κλινικοί γιατροί μπορεί να επιλέξουν να εισάγουν αυτούς τους ασθενείς στη ΜΕΘ για στενότερη παρακολούθηση της αιμοδυναμικής κατάστασης και των νευρολογικών μεταβολών.

Επιπλέον, η αρνητική συσχέτιση μεταξύ της διαστολικής πίεσης και της εισαγωγής στη ΜΕΘ ($r = -0,212$, $p = 0,031$) υποδηλώνει ότι η υπόταση, ιδιαίτερα εάν επιμένει, χρησιμεύει ως πρακτικός δείκτης κλινικής επιδείνωσης. Όταν η ΑΠ ενός ασθενούς δεν ανακάμπτει με τις αρχικές παρεμβάσεις, οι ομάδες εντατικής θεραπείας συχνά εμπλέκονται για να χορηγήσουν αγγειοδιασταλτικά, συνεχή καρδιακή παρακολούθηση ή

μέτρα προηγμένης υποστήριξης της ζωής.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Επιπλέον, παρατηρήσαμε ότι οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων και οι μεταγγίσεις πλάσματος ή αιμοπεταλίων τείνουν να σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα. Αυτό το μοτίβο μπορεί να αντικατοπτρίζει αποφάσεις που λαμβάνονται βάσει πρωτοκόλλου: εάν το πρωταρχικό πρόβλημα είναι η σοβαρή αναιμία, προηγούνται οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ εάν η πηκτικότητα είναι μεσολαβούμενη από αιμοπετάλια ή παράγοντες, οι κλινικοί ιατροί στρέφονται προς τα αιμοπετάλια ή το πλάσμα. Όλες αυτές οι παρατηρήσεις τροφοδοτούν τις ευρύτερες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την έγκαιρη προειδοποίηση και τα πρωτόκολλα κλιμάκωσης. Πολλά νοσοκομεία χρησιμοποιούν συνδυασμένες μετρήσεις, όπως ο καρδιακός ρυθμός, οι τάσεις της ΑΠ, η παραγωγή ούρων και οι εργαστηριακές τιμές, για να αποφασίσουν πότε να ενεργοποιήσουν ομάδες ταχείας δράσης ή χειρουργικές συμβουλές.¹¹⁰

Τα δεδομένα μας υποδηλώνουν ότι η ανάγκη για μετάγγιση αιμοπεταλίων, ειδικότερα, θα μπορούσε να ενσωματωθεί σε αυτά τα κριτήρια κλιμάκωσης, προειδοποιώντας το προσωπικό ότι ο ασθενής μπορεί να διολισθαίνει σε μια πιο επικίνδυνη παθολογική κατάσταση. Τελικά, η έγκαιρη αναγνώριση τέτοιων δεικτών και η άμεση κινητοποίηση των πόρων μπορεί να κάνει σημαντική διαφορά στην έκβαση των ασθενών. Πράγματι, η έγκαιρη εισαγωγή στη ΜΕΘ ασθενών με κλιμακούμενες ανάγκες μετάγγισης μπορεί να αποτρέψει σοβαρότερες επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της μη αναστρέψιμης βλάβης οργάνων. Από τη σκοπιά των συστημάτων, η ενσωμάτωση αυτών των δεικτών σε πραγματικό χρόνο στους ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας πιθανόν να ενισχύσουν τη φροντίδα, να μειώσουν τις καθυστερημένες παρεμβάσεις και ενδεχομένως να βελτιώσουν τα ποσοστά επιβίωσης.

Κάτι εξίσου σημαντικό είναι ο διαμερισμός των φαρμάκων. Ασθενείς που λάμβαναν μόνο ασενοκουμαρόλη (Sintrom), 12 άτομα, κατατάσσονταν σε δυο επικρατέστερες κατηγορίες αιμορραγιών στις ανώτερου γαστρεντερικού με αριθμό 5 και στις ορθοπεδικές με αριθμό 4. Οι υπόλοιπες αφορούσαν αγγειοχειρουργικά περιστατικά με εμφάνιση αιμορραγίας. Οι πρώτες ενέργειες που υλοποιήθηκαν στα ΤΕΠ για τη αναστροφή της δράσης της ασενοκουμαρόλης σύμφωνα και με τον αιματοκρίτη του ασθενή ήταν η χορήγηση βιταμίνης Κ, πλάσματος, 4PCC, μεταγγιση αίματος και λήψη εργαστηριακών για την ένδειξη του INR. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, σε τυχαιοποιημένες δοκιμές ανταγωνιστών βιταμίνης Κ μετά από ένα οξύ επεισόδιο

ισχαιμικής νόσου, ο κίνδυνος μεγάλης αιμορραγίας κυμαίνονταν από 2% έως 13% κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 6 μηνών. Σε ασθενείς με καρδιακές βαλβίδες, οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας που κυμαίνονταν από 1% έως 8,3%. Αντίστοιχα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ο κίνδυνος μεγάλης αιμορραγίας με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ κυμαίνεται από 0% έως 6,6%. Σε δοκιμές σε ασθενείς με VTE, ο κίνδυνος μεγάλης αιμορραγίας με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ κυμαίνονταν από 0% έως 16,7%.¹¹¹

Επίσης, σε τηλεφωνική έρευνα σε εθνικό επίπεδο που διεξάχθηκε το Δεκεμβρίου 2017 και Ιανουαρίου 2018, για τον προσδιορισμό των καρδιολόγων που θεραπεύουν τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με Acenocoumarol. Διαπιστώθηκε ότι 48.255 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με acenocoumarol. Συνολικά, το 5,1% ασθενών παρουσίασε αιμορραγικό συμβάν με τη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας που απαιτεί νοσηλεία να είναι 1,7%. Η πιο συνηθισμένη θέση αιμορραγίας ήταν το γαστρεντερικό σύστημα (51,5%). Το μέσο κόστος διαχείρισης ανά γεγονός αιμορραγίας που απαιτούσε νοσηλεία ήταν € 1.202. Το υψηλότερο κόστος ήταν αυτό της ενδοκρανιακής αιμορραγίας.¹¹²

Ενώ ασθενείς με συνδιασμό ασενοκουμαρόλης και κλοπιδογρέλης, 4 άτομα, εμφάνισαν εξ ολοκλήρου αιμορραγίες απο το κατώτερο γαστρεντερικό. Η διαχείριση των συγκεκριμένων ασθενών ακολουθήσε ενα μοτίβο επιβράδυνσης της δράσης των φαρμάκων με χορήγηση βιταμίνης Κ, υγρών, αιμοπεταλίων και 4PCC. Αντίθετα, με τις κατευθυντήριες οδηγίες που ορίζουν ως πρωταρχική αντιμετώπιση με 4PCC Factors. Σύμφωνα με μια μελέτη παρατήρησης, η ταυτόχρονη λήψη παράγοντα βιταμίνης Κ και κλοπιδογρέλης αύξησε σημαντικά τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται απο την αδενοσινοδιφωσφορική (ADP), συγκριτικά με μονοθεραπεία κλοπιδογρέλης. Αυτό το αποτέλεσμα έδειξε η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας.¹¹³

Σε περιπτώσεις ασθενών που λάμβαναν μόνο νταμπιγκατράνη (dabigatran), 9 άτομα, οι αιμορραγίες που εμφανίστηκαν ήταν ανώτερου γαστρεντερικού με 6 περιπτώσεις και νευροχειρουργικές με 3 περιπτώσεις αντίστοιχα. Η διαχείριση των περιστατικών αυτών έγινε με χορήγηση αίματος, υγρών αλλά και αντιδότη του φαρμάκου, γνωστό ως idarucizumab με τη εμπορική ονομασία Praxbind. Οκτώ ασθενείς έλαβαν το αντίδοτο για

τη επείγουσα αναστροφή της νταμπιγκατράνης κάτω από σωστά χρονικά όρια και κατευθυντήριες οδηγίες όπως υπάρχουν και στη βιβλιογραφία. Φαίνεται ότι το διάστημα χορήγησης του συγκεκριμένου αντιδότη δεν έχει κάποιο περιορισμό γεγονότος που ευνοεί τις συνθήκες ενός τμήματος όπως τα επείγοντα και να καθιστά τη απόφαση χορήγησης αυτού πιο αξιόλογη κι όχι απερίσκεπτη.

Περιπτώσεις ερευνών έδειξαν ότι σε ασθενείς που έλαβαν idarucizumab κατά την επείγουσα κατάσταση αιμορραγίας είχε ευνοϊκό αποτέλεσμα. Σε ένα δείγμα χορήγησης αντιδοτού σε 17 περιστατικά, η αντιστροφή των αποτελεσμάτων του dabigatran επέτρεψε την άμεση χειρουργική επέμβαση σε έξι περιπτώσεις. Μεταξύ τριών ασθενών με ενδοκρανιακή αιμορραγία. Υπήρχαν περιπτώσεις γαστρεντερικής αιμορραγίας όπου χρειάστηκε δεύτερη δόση για τη αντιστροφή της νταμπιγκατράνης.¹¹⁴

Στη Ελλάδα η έγκριση του φαρμάκου εγκρίθηκε από τον Εθνικό Οργανισμό των Φαρμάκων (ΕΟΦ) και κυκλοφορεί από το Νοέμβριο του 2015, έχοντας ευνοϊκή αποτελεσματικότητα και προφίλ ασφάλειας στην αντιπηκτική αναστροφή της dabigatran σε μελέτες και καθημερινή πρακτική.

Σε ανάλογη περίπτωση αντιδοτού ήταν οι ασθενείς που λάμβαναν έναν αναστολέα του παράγοντα Χα. Συγκεκριμένα, 9 λάμβαναν απιξαμπάνη και 9 ριβαροξαμπάνη με εμφάνιση 7 αιμορραγιών ανώτερου γαστρεντερικού και 6 αιμορραγίες αναπνευστικού αντίστοιχα ως τις επικρατέστερες. Βέβαια σε αυτές τις περιπτώσεις με κύριο εχθρό των χρόνων τελευταίας δόσης του φαρμάκου το αντίδοτο (Andexanet Alfa) χορηγήθηκε έπειτα από 2 ώρες, 3 ώρες, 4 ώρες, 6 ώρες και 10 ώρες. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, ο χρόνος σωστής χορήγησης αλλά και δράσης του αντιδοτού περιορίζεται στις 8 ώρες από την τελευταία λήψη του αντιπηκτικού ώστε να υπάρχει σωστή δοσολογία χορήγησης και αποτελεσματικότητας.

Ένα μεγάλο δείγμα ασθενών, 20 περιπτώσεις υπήρχαν, λάμβαναν τον συνδυασμό ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Salospir) και κλοπιδογρέλη (αναστολέα του υποδοχέα P2Y12 με 10 περιπτώσεις αιμορραγίας ανώτερου γαστρεντερικού και 10 περιπτώσεις αιμορραγίας νευροχειρουργικού τομέα. Αυτό το αποτέλεσμα αιμορραγίας συνάβει με δεδομένα έρευνας που ταξινομώντας τους παράγοντες κινδύνου έδειξε ότι η διπλή θεραπεία ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης είναι ένα σχήμα θεραπείας που αποτελεί

παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση αιμορραγίας.¹¹¹

Συμπερασματικά, μία επείγουσα αιμορραγία υπό τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί μία πρόκληση για τους σημερινούς ιατρούς και επαγγελματίες υγείας που ειδικά σε ένα τμήμα επειγόντων περιστατικών οι αποφάσεις πρέπει να είναι γρήγορες και σαφείς προς τη σταθεροποίηση του ασθενή και την επιβίωση του. Δυστυχώς στα δημόσια νοσοκομεία δεν υπάρχουν καρτέλες ασθενών που να εμπεριέχουν τα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής αλλά και ένα ιστορικό εξετάσεων τουλάχιστον για αυτούς που το έχουν ξανά επισκεφτεί, με αποτέλεσμα η λήψη αποφάσεων να βασίζεται με δεδομένα εκείνης της χρονικής στιγμής σύμφωνα με τη κατάσταση του ασθενή και τη κριτική σκέψη του ιατρού.

Πολλές φορές καταφθάνουν ασυνόδευτοι ασθενείς ή από συνοδούς που δεν γνωρίζουν ακριβές πληροφορίες για το ιστορικό του εκάστοτε ασθενή. Καθημερινά υπάρχει μεγάλο ρίσκο ειδικά σε περιπτώσεις επείγον χειρουργείου, στη συγκεκριμένη μελέτη 25 περιστατικά, αλλά και οικονομικής εξαθλίωσης καθώς το αντίδοτο είναι μεγάλης αξίας και δεν διανέμεται σε όλα τα νοσοκομεία της Ελλάδας. Επίσης μελέτη στη Ελλάδα, σε νοσοκομείο της Αθήνας, διευκρίνισε τις αιμορραγίες έπειτα από χρήση ασενοκουμαρόλης σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, με 1.164 ασθενείς να παρουσιάζουν επεισόδιο αιμορραγίας και το κόστος διαχείρισης των αιμορραγιών που απαιτεί νοσηλεία εκτιμήθηκε με βάση λογιστικά δεδομένα στα 1.202 ευρώ. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, η αναμενόμενη ετήσια οικονομική επιβάρυνση για τη διαχείριση των επεισοδίων αιμορραγίας που απαιτούν νοσηλεία που σχετίζεται με τη θεραπεία της ασενοκουμαρόλης εκτιμήθηκε σε 1.463.955 ευρώ. Αυτό το εύρημα αποδεικνύει την ανάγκη ανάληψης δράσης για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης γεγονότων αιμορραγίας αλλά και τη αξιολόγηση αυτών των ασθενών σε μικρότερα χρονικά διαστήματα για την αποφυγή αιμορραγιών.¹¹⁶

Σύμφωνα και με έρευνες που έχουν γίνει στη Ευρώπη, ειδικά κέντρα υποστήριξης και παρακολούθησης αυτών των ασθενών είναι μονόδρομος. Η μελέτη S-TEAM έδειξε ότι η εφαρμογή μιας πολυεπιστημονικής αντιθρομβωτικής ομάδας, με Εξειδικευμένο/η νοσοκόμο/α διαχείρισης θρόμβωσης, αιματολόγος, φαρμακοποιός, καρδιολόγος, αναισθησιολόγος, πνευμονολόγος, νευρολόγος και χειρουργό επικεντρώθηκε σε παρεμβάσεις εκπαίδευσης και διαχείρισης των φαρμάκων τόσο κατά τη νοσηλεία όσο

και εκτός νοσοκομείου. Με την πάροδο του χρόνου μειώθηκαν σημαντικά τα επεισόδια αιμορραγίας αλλά και τα θρομβωτικά γεγονότα με εξασφάλιση μη νοσηλείας μέχρι τρεις μήνες.¹¹⁷

Η σωστή εκπαίδευση και διαχείριση των φαρμάκων θα ελαχιστοποιούσε τις αιμορραγίες. Η αντιπηκτική αγωγή σώζει ζωές αλλά δυστυχώς μπορεί και να τις αφαιρέσει.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαχείριση των αιμορραγικών συμβάντων σε ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή αποτελεί πρόκληση στο ΤΕΠ. Στη παρούσα μελέτη παρατήρησης συμπεριλήφθηκαν 104 άτομα, σε διάστημα ενός εξαμήνου καθένα από τα οποία λάμβανε τουλάχιστον έναν αντιπηκτικό ή αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα. Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν 68,4 έτη με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά να χωρίζονται με ποσοστό 60,6% Άντρες και 39,4% Γυναίκες.

Κατατάχθηκαν οι μορφές θεραπείας με ποσοστό 95,2% Αντιπηκτική αγωγή, 61,5% Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, 53,8% συνδυασμός αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλικής αγωγής και 7,7% Τριπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, με τη συχνότερη να είναι ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη - ριβαροξαμπάνη.

Οι συχνότερες αιμορραγίες παρουσιάστηκαν ως εξής: ουρολογικές (28,8%), ανώτερου γαστρεντερικού (27,9%) και κατώτερου γαστρεντερικού (7,7%). Παρόλο που δεν σχετίστηκε το φύλο με την εμφάνιση συγκεκριμένης αιμορραγίας, οι άντρες μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς σε κάποιες αιμορραγίες όπως οι ουρολογικές. Οι περισσότερες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν στην ηλικιακή ομάδα 67-73, η οποία αντιστοιχούσε σε 32 περιπτώσεις.

Οι υποστηρικτικές παρεμβάσεις που ακολούθησαν ήταν σε ποσοστό 35,6% μετάγγιση αίματος, 27,9% χορήγηση πλάσματος, 20,2% χορήγηση αιμοπεταλίων, 15,4% Βιταμίνη Κ, 13,5% αντίδοτο και 14,4% FPPC. Αυτό το ποσοστό μας δείχνει ότι σε πολλές περιπτώσεις φάνηκε ότι η χρήση και χορήγηση πλάσματος αποτέλεσε σημαντικό μέρος της αντιμετώπισης της αιμορραγίας κάτι που δεν αναγράφεται στα επίσημα πρωτόκολλα αντιμετώπισης αυτής.

Μέσω της παρούσας κλινικής μελέτης αναδείχθηκε ότι η ανάγκη μετάγγισης αιμοπεταλίων συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ, με τη χαμηλή διαστολική πίεση (ΔΑΠ) να αποτελεί δείκτη αιμοδυναμικής αστάθειας. Αυτό επαληθεύει ότι, περιστατικά με χαμηλότερο αιματοκρίτη, άρα μεγαλύτερη και πιο περίπλοκη αιμορραγία, έκαναν εισαγωγή στη ΜΕΘ ή σε επείγον χειρουργείο.

Χαμηλότερες αρτηριακές πιέσεις εμφανίστηκαν στις ενδοκράνιες αιμορραγίες σε σύγκριση με άλλους τύπους αιμορραγίας. Τα πρωτόκολλα αναφοράς στοχεύουν σε ΣΑΠ < 140 mmHg. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και αιματοκρίτη, δηλαδή όσο χαμηλότερο αιματοκρίτη τόσο χαμηλή αρτηριακή πίεση και το αντίστροφο. Απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση και εξειδικευμένη προσέγγιση ως προς την εξισορρόπηση μεταξύ εγκεφαλικής αιμάτωσης και πρόληψης επέκτασης της αιμορραγίας.

Σημαντική παρατήρηση είναι ότι όλο το δείγμα της κλινικής μελέτης διασφαλίζει μία προδιάθεση για αιμορραγία καθώς όλοι οι συμμετέχοντες λαμβάνουν αντιθρομβωτική θεραπεία άρα αντικατοπτρίζεται ένα ειδικό περιβάλλον υψηλού αιμορραγικού κινδύνου που δεν αντιπροσωπεύει την ευρύτερη κοινωνία. Τα ευρήματα δεν μπορούν να γενικευτούν σε άτομα της κοινότητας.

Παρά την ύπαρξη των κατευθυντήριων οδηγιών για τη σωστή χορήγηση αντιδότην φάνηκε η έλλειψη σωστής διαχείρισης αυτών τις περισσότερες φορές με την αναστροφή του αντιπηκτικού παράγοντα να γίνεται είτε πολύ αργά είτε πολύ νωρίς χωρίς να ακολουθούνται οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Αυτό δείχνει την ανάγκη για συνεχιζόμενη εκπαίδευση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού στο κομμάτι της αντιθρομβωτικής αγωγής με στόχο τη καλύτερη αντιμετώπιση των περιστατικών.

Συμπερασματικά, το προσδόκιμο ζωής αυξάνεται και οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν πολλαπλές χρόνιες παθήσεις, οι κλινικοί ιατροί αντιμετωπίζουν όλο και περισσότερο το δίλημμα της πρόληψης θαμβωτικών συμβάντων και δυνητικά σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι ενώ η προφυλακτική και θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή είναι συχνά αναγκαία, απαιτεί συνεχή επαγρύπνηση για να διασφαλιστεί ότι οι κίνδυνοι αιμορραγίας παραμένουν εντός αποδεκτών ορίων.

Η έγκαιρη ταυτοποίηση και ο έλεγχος της πηγής αιμορραγίας, σε συνδυασμό με την αξιολόγηση της σοβαρότητας της αιμορραγίας και της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς, είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι στη διαχείριση αυτών των ασθενών, ενώ η συνεχιζόμενη εκπαίδευση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού είναι απαραίτητη για τη σωστή και έγκυρη αντιμετώπισή τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grouzi E, Nomikou E, Tsakiris D, editorw. Αιμορραγία και θρομβωση: Παθογένεια - Κλινική εικόνα - Θεραπεία. Αθήνα : Εκδόσεις Ροτόντα 2024 doi10.57713/kallipos-1022
2. Rodak LL. Clinical Hematology: Theory and Procedurew. 7th ed. St. Louis: Elseview; 2019
3. Oosterhuis RW, van der Meer TSN. Textbook of Hemorrhagic Disorders. London: CRC Press; 2016
4. American College of Surgeons. Advanced trauma life support (ATLS) student course manual. 10th ed. Chicago, IL: American college of surgeons; 2018
5. Cameron RP, Baker MA. Trauma and Emergency Surgery. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2020
6. Τσαούση Γ. Υπογκαιμική καταπληξία. Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής. 2018;27(54):121-30
7. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline OM, Meckler GD, editors. Tintinalli's emergency medicine; a comprehensive study guide. 9th ed. New York: McGraw- Hill Education; 2020
8. ICU Topics. 4th Seminar on Intensive Care: Circulatory Shock (Internet) Available from: [https:// www.icutopics.com/books/4th-Book.pdf](https://www.icutopics.com/books/4th-Book.pdf)
9. Heestermans, M., Poenou, G., Hamzeh-Cognasse, H., Cognasse, F., & Bertoletti, L. Anticoagulants: a short history, their mechanism of action, pharmacology, and indications. Cells, 11(20), 3214; 2022
10. Brown K, Willians R. Direct Oral Anticoagulants: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Reversal Strategies. Clinical Pharmacokinetics. 62(1):15-29;2023

11. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;52:69-82.
12. Kamali F, Wynne H. Pharmacogenetics of warfarin. *Annu Rev Med.* 2010;61:63-75. doi: 10.1146/annurev.med.07086.
13. Talasaz AH, McGonagle B, Hajiqasemi M, Ghellichkhan ZA, Sadeghipour P, Rashedi S, Bikdeli B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between food or herbal products and oral anticoagulants: Evidence review, practical recommendations and knowledge gaps. *Semin Thromb Hemost* 2024 Sep; Thieme Medical Publishers
14. Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N. Warfarin. *StatPearls [Internet].* 2024. Available from: <https://www.statpearls.com>
15. Bekka E, Liakoni W. Anticoagulation reversal (vitamin K, prothrombin complex concentrates, idarucizumab, andexanet alfa, protamine). *Br J Clin Pharmacol.* 2025;91(3):604-614.
16. Koscielny J, Rosenthal C, von Heyman C. Update on direct oral anticoagulants (DOACs). *Hamostaseologie.* 2017 Dec 28;37:267-75
17. Omer AA, Kusuma IY, Csupor D, Doro P. Outcomes of pharmacist-led patient education on oral anticoagulant therapy: A scoping review. *Res Social Adm Pharm* 2025
18. Chokesuwattanaskul A, Prasitlunkum N, Cooley N, Bunch TJ, Chokesuwattanaskul R, Navararong L. Dementia risk reduction between DOACs and VKAs in AF: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythmia.* 2024;40(5):1115-1125
19. Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, Penson PE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opinion Drug Metab & Toxicol* 2023;19(12):911-923

20. Abd Alridha AM, Al-Gburi KM, Abbood SK. A review of pharmacogenetics of anticoagulant therapy: Heparins, rivaroxaban, apixaban and dabigatran. *Med J Babylon* 2022;19(3):332-340
21. Vu A, Qu TT, Ryu R, Nandkeolyar S, Jacobson A, Hong LT. Critical analysis of apixaban dose adjustment criteria. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:107602962110211. doi:10.1177/10760296211021158
22. Lindahl TL, Kumar AP, Hallstrom T, Al-Hashimi A, Du Rietz A, Arlaman E, Macwan AS. Dabigatran attenuates the binding of thrombin to platelets-A novel mechanism of action. *Thromb Haemost*. 2024 ACS Publications. Synthetic Approaches toward Dabigatran Etecilate, an Oral Anticoagulant Drug. *Org Process Res Dev* (Internet). 2024 (cited 2024 Oct 13). Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.oprd.4c00233>
23. Schiffer S, Schwes S, Heitmeier S. The effect of rivaroxaban on biomarkers in blood and plasma: a review of preclinical and clinical evidence. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;55(3):449-463.
24. Ashton V, Kerolus-Georgi S, Moore KT. The pharmacology, efficacy and safety of rivaroxaban in renally impaired patient populations. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(8):1010-1026
25. Almalbis CA, Redzuan AM, Andrada CP, Gonzaga NA, Saffian SM. Peak and trough concentrations of apixaban and rivaroxaban in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2025
26. Biswas S, Bahar Y, Bahar AR, Safiriyu I, Maathai SV, Haira A, Aronow WS. Present knowledge on direct oral anticoagulant and novel oral anticoagulants and their specific antidotes: a comprehensive review article. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(2):101483
27. Colacci M, Tseng EK, Sacks CA, Fralick M. Oral anticoagulant utilization in the United States and United Kingdom. *J Gen Intern Med*. 2020;35:2505-2507

28. Escal J, Lanoiselee J, Poenou G, Zufferey P, Laporte S, Mismetti P, Delavenne X. Latest advances in the reversal strategies for direct oral anticoagulants. *Fundam Clin Pharmacol*. 2024;38(4):674-684
29. White CM, Caroti KS, Bessada Y, Hernandez AV, Baker WL, Dobesh PP, Coleman CI. Andexanet alfa versus PCC products for factor Xa inhibitor bleedings: A systematic review with meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2024;44(5):394-408
30. Kubica J, Adamski P, Gajda R, Gasior M, Gierlotka M, Gil R, Tycinska A. Andexanet alfa- Recommendations for clinical use. Multidisciplinary experts' standpoint. *Cardiol J*. 2023;30(4):502-505
31. Milling TJ, Middeldorp S, Xu L, Koch B, Demchuk A, Eikelboom JW, Connolly SJ. Final study report of andexanet alfa for major bleeding with factor Xa inhibitors. *Circulation*. 2023;147(13):1026-1038
32. Hoang M, Zents M, Swiger C, Wanger E. Direct Oral Anticoagulants: A review for health care providers. *Transformative Medicine*. 2024;3(2):65-70
33. Athavale A, Jamshidi N, Roberts DM. Incomplete responses to the recommended dose of idarucizumab: a systematic review and pharmacokinetic analysis. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(8):789-800
34. Wei S, Sawhney A, Khondait H, Meda A, Gupta V, Jain R. An update on applications and limitations of direct oral anticoagulants. *Egypt J Intern Med*. 2023;35(1):26
35. Frol S, Pretnar Oblak J, Sabovic M, Ntaios G, Kermer P. Idarucizumad in dabigatran-treated patients with acute stroke: a review and clinical update. *Frontiers in Neurology*. 2024;15:1389283
36. Gawaz M, Geisler T, Borst O. Current concepts and novel targets for antiplatelet therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(9):583-599

37. Russo I, Brookles CG, Barale C, Melchionda E, Mousavi AH, Biolo C, et al. Current strategies to guide the antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3981
38. Visagie JL, Aruwajoye GS, Van der Sluis R. Pharmacokinetics of aspirin: evaluating shortcomings in the literature. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2024;20(8):727- 740
39. Patrono C. Fifty years with aspirin and platelets. *Br J Pharmacol.* 2023;180(1):2543
40. Patrono C. Low-dose aspirin for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2024;45(27):2362-2376
41. Li X, Zhang G, Cao X. the function and regulation of platelet P2Y₁₂ receptor. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021. doi:10.1007/s10557-021-07229-4
42. Kabil MF, Dena ASA, El-Sherbiny IM. Ticagrelor. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology.* 2022;47:91-111
43. Passacquale G, Sharma P, Perera D, Ferro A. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: current status and future directions. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(6):2686-2699
44. Capodanno D, Angiolillo DJ. Personalised antiplatelet therapies for coronary artery disease: what the future holds. *Eur Heart J.* 2023;44(32):3059-3072
45. Akpan IJ, Cuker A. Laboratory assessment of the direct oral anticoagulants: who can benefit? *Pol Heart J (Kardiol Pol).* 2021;79(6):622-630
46. Shikdar S, Vashisht R, Bhattacharya PT. International normalized ratio (INR). 2018
47. Raza S, Pinkerton P, Hirsh J, Callum J, Selby R. The historical origins of modern international normalized ratio targets. *J Thromb Haemost.* 2024;22(8):2184-2194

48. Dorgalaleh A, Favaloro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR). *Int J Lab Hematol*. 2021;43(1):21-28
49. Sakti PP. The role of international normalized ratio (INR) in heart failure patients with sepsis: hidden in plain sight. *Eduvest J Univ Stud*. 2024;4(10):9315-9327
50. Qiao J, Tran MH. Challenges to laboratory monitoring of direct oral anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30:10760296241241524
51. Tripodi A, Marchetti M, Scalabrino E. Direct oral anticoagulants measurement: when is it necessary? DOAC measurement. *Blood Transfus*. 2025
52. Dunois, C. Laboratory monitoring of direct oral anticoagulants (DOACs). *Biomedicines*. 2021;9(5):445
53. Marco-Rico A. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants. In: *Anticoagulation- An update*. IntechOpen;2023
54. Gosselin RC. Ecarin-based methods for measuring thrombin inhibitors. In: *Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols*. New York, NY:Springer US;2023.p.355- 67
55. Jakimczuk A, Kalaska B, Kaminski K, Miklosz J, Yusa SI, Pawlak D, et al. Monitoring of anticoagulant activity of Dabigatran and Rivaroxaban in the presence of heparins. *J Clin Med*. 2022;11(8):2236
56. Chen A, Stecker E, Warde BA. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(13):e017559
57. Alatri A, Mazzolai L. The bleeding risk in antithrombotic therapies: a narrative review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(3):237-248
58. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. *Crit Care*. 2019;23(1):98

59. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):958-965
60. Verso M, Maraziti G, Vinci A, Castellani D, Bassotti G, Morelli O. Clinical and endoscopic findings in patients with acute gastrointestinal bleeding associated with direct oral anticoagulants: Results from a single-center prospective cohort study. *Thromb Res*. 2025;245:109227
61. Laire L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):151-167
62. Strete LL, Gralrek IM. Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(5):352-361
63. Lee A. Emergency management of patients with bleeding disorders: Practical points for the emergency physician. *Transfus Apher Sci*. 2019 Oct;58(5):553-62.
64. Cooper SE, Jone AM. Epistaxis: an updated review of management strategies. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021;82(1):1-6
65. Hayden JP, Nelson J, Frankenberger E, Vanni AJ. Risk of hematuria-related complications associated with anticoagulant and antiplatelet medications: A single-institution retrospective cohort study. *Urology*. 2025;197:12-17
66. Conti A, Renzi N, Molesti D, Bianchi S, Bogazzi I, Bongini G, et al. Short and long-term mortality of patients presenting with bleeding events to the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1867-1872
67. Green L, Brohi K, Allen E, Grant-Casey J, Doughty H, Estcourt L, et al. UK audit of the management of major bleeding and time taken to deliver blood products. *Br J Anaesth*. 2022;129:e111-e114

68. Curry NS, Davenport R. Transfusion strategies for major haemorrhage in trauma. *Br J Haematol.* 2019;184:508-523
69. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Weidle NJ, Budnitz DS. Bleeding related to oral anticoagulants: Trends in US emergency department visits, 2016-2020. *Thromb Res.* 2023;225:110-115, doi:10.1016/j.thromres.2023.03.010
70. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeders, bleeding rates, and bleeding score. *J Thromb Haemost.* 2013;11(s1):142-50
71. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *The Lancet.* 2017 Jul 29;390(10093):490-9
72. Mauer AC, Khazanov NA, Levenkova N, Tian S, Barbour EM, Khalida C, et al. Impact of sex, age, race, ethnicity and aspirin use on bleeding symptoms in healthy adults. *J Thromb Haemost.* 2011 Jan 1;9(1):100-8
73. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney IntSuppl.* 2013Dec 1;3(4):368-71
74. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. The ageing endothelium, cardiovascular risk and disease in man. *Exp Physiol.* 2009;94(3):317-21
75. Ekman P. BPH epidemiology and risk factors. *The Prostate.* 1989;15(S2):23-31
76. Hajikhani E, Ghahestani SM, Akhavizadegan H, Karbakhsh M. Hematuria and its repetition after initial control in patients receiving anti-coagulant: A prospective observational study. *Urol J.* 2022 Feb 1;89(1):44-8
77. Kaplan RC, Heckbert SR, Koepsell TD, Furberg CD, Polak JF, Schoen RE, et al. Risk Factors for Hospitalized Gastrointestinal Bleeding Among Older Persons. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(2):126-33

78. Shih SC, Chang CW. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-related Gastrointestinal Bleeding in the Elderly. *Int J Gerontol*. 2007 Mar 1;1(1):40-5
79. Farrell JJ, Friedman LS. GASTROINTESTINAL BLEEDING IN OLDER PEOPLE. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000 Mar 1;29(1):1-36
80. Benamouzig R, Guenoun M, Deutsch D, Fauchier L. Review Article: Gastrointestinal Bleeding Risk with Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Oct 1;36(5):973-89
81. Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit Care*. 2016 Aug 20;20(1):249
82. Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017 Aug 23;13(null):325- 42
83. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan 1;41(1):206-32
84. Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit Care*. 2016 Aug 20;20(1):249
85. Pruszczyk P, Tomaszuk-Kazberuk A, Słowik A, Drwiła R, Rydzewska G, Filipiak KJ, et al. Management of bleeding or urgent interventions in patients treated with direct oral anticoagulants : 2017 recommendations for Poland. 2017 [cited 2025 Jan 19]; Available from: <https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/handle/item/140574>
86. Sholzberg M, Pavenski K, Shehata N, Cserti-Gazdewich C, Lin Y. Bleeding complications from the direct oral anticoagulants. *BMC Hematol*. 2015 Dec 24;15(1):18

87. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Weidle NJ, Budnitz DS. Bleeding related to oral anticoagulants: Trends in US emergency department visits, 2016-2020. *Thromb Res*. 2023 May 1;225:110-5
88. Antithrombotic Therapy in High Bleeding Risk for Noncardiac Interventions: Key Points [Internet]. American College of Cardiology. [cited 2025 Jan 19]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2024/11/05/20/55>
89. Asencio LA, Huang JJ, Alpert JS. Combining Antiplatelet and Antithrombotic Therapy (Triple Therapy): What Are the Risks and Benefits? *Am J Med*. 2014 Jul 1;127(7):579-85
90. Dimitriadis K, Pырpyris N, Iliakis P, Kanatas P, Theofilis P, Sakalidis A, et al. Optimal management of high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary interventions: Where do we stand? *J Cardiol* [Internet]. 2024 Aug 28 [cited 2025 Jan 19];0(0)
91. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3257-91
92. Honore PM, Barreto Gutierrez L, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, et al. Use of multiple laboratory tests including anti-factor Xa to optimally manage anticoagulation during ECMO. *Crit Care*. 2020 Jul 13;24(1):427
93. Göbel BO, Schulte-Göbel A, Weisser B, Glönzer K, Vetter H, Düsing R. Arterial Blood Pressure: Correlation With Erythrocyte Count, Hematocrit, and Hemoglobin Concentration. *Am J Hypertens*. 1991 Apr 1;4(1_Pt_1):14-9
94. Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M, Stamler J. Hematocrit, blood pressure, and hypertension. The Gubbio Population Study. *Hypertension*. 1992 Sep;20(3):319- 26.
95. Intravenous Fluid Resuscitation - Critical Care Medicine [Internet]. Merck Manual Professional Edition. [cited 2025 Jan 19]. Available from:

<https://www.merckmanuals.com/professional/critical-care-medicine/shock-and-fluid-resuscitation/intravenous-fluid-resuscitation>.

96. Indications and hemoglobin thresholds for RBC transfusion in adults – UpToDate [Internet]. [cited 2025 Jan 19]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/indications-and-hemoglobin-thresholds-for-rbc-transfusion-in-adults>
97. Raval JS, Griggs JR, Fleg A. Blood Product Transfusion in Adults: Indications, Adverse Reactions, and Modifications. *Am Fam Physician*. 2020 Jul 1;102(1):30-8
98. Kupchik N. Principles of Resuscitation. *Crit Care Nurs Clin*. 2021 Sep 1;33(3):225-44
99. McBeth PB, Chow L. Monitoring and End-Points of Trauma Resuscitation. *Curr Trauma Rep*. 2017 Jun 1;3(2):124-34
100. Wu C, Pan X, Xu L, Lu Z, Wang Z, Xu L, et al. Development of a risk predication model for critical care needs in patients with intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort. *BMC Nurs*. 2024 Oct 19;23(1):770
101. Blood pressure management in an acute stroke | STROKE MANUAL [Internet]. 2023 [cited 2025 Jan 19]. Available from: <https://www.stroke-manual.com/blood-pressure-management-acute-stroke/>
102. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlathshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53(7):e282-361
103. Ragland J, Lee K. Critical Care Management and Monitoring of Intracranial Pressure. *J Neurocritical Care*. 2016 Dec 28;9(2):105-12

104. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient. *Hematology*. 2010 Dec 4;2010(1):135-43
105. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018 Feb 22;131(8):845-54
106. Legrand M, Zarbock A. Ten tips to optimize vasopressors use in the critically ill patient with hypotension. *Intensive Care Med*. 2022 Jun 1;48(6):736-9
107. Al-Hazzouri A, Mazzone P. Hypotension in the intensive care unit. *Cleve Clin J Med*. 2006 Dec 1;73(12):1091-7
108. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock - Gamper,G-2016. Cochrane Library. [cited 2025 Jan 19]; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003709.pub4/f full>
109. Rapid Response Systems. Rapid Response Syst [Internet]. 2024 Jul 18 [cited 2025 Jan 19]; Available from: <https://psnet.ahrq.gov/primer/rapid-response- systems>
110. Crowther, M. A., & Warkentin, T. E. (2008). Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood*, 111(10), 4871-4879. doi:10.1182/blood-2007- 10-120543
111. Kourlaba, G., Stefanou, G., Tsalamandris, S., Oikonomou, E., Papageorgiou, G., Nikas, N., ... Maniadakis, N. (2020). incidence and cost of bleeding events requiring hospitalization in patients with atrial fibrillation treated with acenocoumarol, in Greece. *Hellenic Journal of Cardiology*. doi:10.1016/j.hjc.2020.06.013
112. Lee, C. H., Franchi, F., & Angiolillo, D. J. (2020). Clopidogrel drug interactions: a review of the evidence and clinical implications. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. doi:10.1080/17425255.2020.1814254

113. Vene, N., Mavri, A., Božič-Mijovski, M., Gregorič, M., Uštar, K. K., Žerjav, U., ... Kosi, I. E. (2020). Idarucizumab for dabigatran reversal in daily clinical practice. *European Journal of Anaesthesiology*, Publish Ahead of Print. doi:10.1097/eja.0000000000001185
114. Nguyen, K. A., Eadon, M. T., Yoo, R., Milway, E., Kenneally, A., Fekete, K., ... Schleyer, T. K. (2020). Risk Factors for Bleeding and Clinical Ineffectiveness Associated With Clopidogrel Therapy: A Comprehensive Meta-Analysis. *Clinical and Translational Science*, 14(2), 645-655. doi:10.1111/cts.12926
115. Kourlaba, G., Stefanou, G., Tsalamandris, S., Oikonomou, E., Papageorgiou, G., Nikas, N., ... Maniadas, N. (2020). incidence and cost of bleeding events requiring hospitalization in patients with atrial fibrillation treated with acenocoumarol, in Greece. *Hellenic Journal of Cardiology*. doi:10.1016/j.hjc.2020.06.013
116. Dreijer, A. R., Kruij, M. J. H. A., Diepstraten, J., Polinder, S., Brouwer, R., Mol, P. G. M., ... van den Bemt, P. M. L. A. (2020). Effect of antithrombotic stewardship on the efficacy and safety of antithrombotic therapy during and after hospitalization. *PLOS ONE*, 15(6), e0235048. doi:10.1371/journal.pone.0235048