



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
**“ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΑΠΟ
ΤΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ - Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΟΤΩΝ”**

ΥΠΟ

ΕΛΕΝΗ ΓΚΟΝΕΖΟΥ

Ειδικός παθολόγος-εντατικολόγος

Διευθύντρια ΓΝ Γιαννιτσών

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

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων:

Αλέξανδρος Τσελέπης , Καθηγητής Βιοχημείας , Κλινικής Χημείας , Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1.. Α. ΤΣΕΛΕΠΗΣ Καθηγητής Βιοχημείας , Κλινικής Χημείας , Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

2.Ε. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3.Ε. ΒΛΑΧΑΚΗ Αν. Καθηγήτρια Αιματολογίας Αιμοσφαιρινοπαθειών ΑΠΘ

Αναπληρωματικό μέλος: **Α. ΜΠΟΥΖΙΑ** Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος Επιμελήτρια Α, Αναισθησιολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

'TREATMENT OF HEMORRHAGIC COMPLICATIONS FROM ANTICOAGULANTS - THE ROLE OF ANTIDOTES '

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την παρουσία μου Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας κατά το ακαδημαϊκό έτος 2024-2025, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές μου ευχαριστίες σε όλους που συνέλαβαν στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας και ιδιαίτερα, τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Αλέξανδρο Τσελέπη για την πολύτιμη βοήθεια και την συνεχή καθοδήγηση και διαρκή υποστήριξή του.

Επίσης, θα ήθελα θερμά να ευχαριστήσω τον κ. Ματσάγκα Μιλτιάδη, καθηγητή Αγγειοχειρουργικής της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ως υπεύθυνο του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών και όλους τους καθηγητές για το εκπαιδευτικό τους έργο.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην οικογένεια, στους συνεργάτες μου και στον κ. Λαγονίδη για την αμέτρητη συμπαράσταση και βοήθεια καθ' όλα το χρονικό διάστημα των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αντιπηκτικά φάρμακα παίζουν ζωτικό ρόλο στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων σε πολλούς ασθενείς. Η συχνότερη επιπλοκή όλων των αντιπηκτικών είναι η αιμορραγία. Κάθε ασθενής με αιμορραγία που λαμβάνει αντιπηκτικό θα πρέπει να κατηγοριοποιείται ανάλογα με τον κίνδυνο που διατρέχει με βάση την αιμοδυναμική αστάθεια, την πηγή της αιμορραγίας και το βαθμό απώλειας αίματος. Αν η αιμορραγία είναι μικρή μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο με διακοπή του αντιπηκτικού, ενώ η μεγάλη αιμορραγία χρήζει είτε της συνήθους φροντίδας είτε του ειδικού αντιδότου. Η ενδοκρανιακή αιμορραγία, που έχει τη χειρότερη πρόγνωση, και γαστρεντερική αιμορραγία είναι οι συχνότεροι τύποι της μείζονας αιμορραγίας. Τα αντιπηκτικά φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν με δυο τρόπους, παρεντερικά και από το στόμα. Σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (Vitamin K antagonists, VKAs), τα άμεσα αντιπηκτικά που λαμβάνονται από το στόμα (Direct Oral Anticoagulants, DOACs) έχουν καλύτερο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, με χαμηλότερο κίνδυνο για ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH), ενώ ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας και άλλων αιμορραγικών βλαβών μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του DOAC. Η αναστροφή της δράσης των VKAs γίνεται με χορήγηση βιταμίνης Κ και του συμπυκνώματος του συμπλόκου προθρομβίνης (Prothrombin Complex Concentrate, PCC) . Η Andexanet Alfa και η Idarucizumab είναι ειδικοί παράγοντες αναστροφής της Dabigatran και των αναστολέων του παράγοντα Χα αντίστοιχα. Η θειική πρωταμίνη είναι ο μόνος εγκεκριμένος παράγοντας αναστροφής για τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

(Unfractionated Heparin, UFH) και για τις ηπαρίνες μικρου μοριακού βάρους (HMMB). Σε αυτή την ανασκόπηση θα αναφερθούν η ασφάλεια των αντιπηκτικών, και τα προβλήματα διαχείρισης της αιμορραγίας από τα αντιπηκτικά. Επίσης, Θα ληφθούν υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τα αντίδοτα ,σε σχέση με τη φαρμακολογία και τις κλινικές δοκιμές.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ : Αιμορραγία, Αναστροφή, VKAs, DOACs, Αντιπηκτικά, Ηπαρίνη , Pubmed

ABSTRACT

Anticoagulation drugs have a vital role in preventing strokes in many patients. The most common side effect is bleeding. Every patient receiving anticoagulation therapy with bleeding is categorized based on type of bleeding, the source of bleeding, the hemodynamic instability and the hemorrhage grade.

For a small bleeding the miscontinuation of the anticoagulation therapy is enough up to giving special antidotes for the serious ones. Intracranial and gastrointestinal hemorrhage are due to worse prognosis.

Anticoagulation treatment is given orally or intravenous. In comparison to VKAs, DOACs seem to be safer and with better results. They also shown less risk for major ICH and bleeding incidents.

The reversal of VKAs action merges with vit K to PCC. Andexanate alfa and Idarucizumab are special antidotes for dabigatran and anti Xa factors. Protamine sulfate is still the only antidote for UFH and LMWH.

This review refers to the anticoagulation drug safety, management issues regarding bleeding and all new data regarding antidotes coming from the new clinical trials.

KEYWORDS: Bleeding, Inversion, VKAs, DOACs, Anticoagulants Heparine
Pubmed

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5
Εισαγωγή.....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ.....	10
1.1 Γενικά για την Αιμορραγία	10
1.2 Παθοφυσιολογία	11
1.3 Αιτιολογία	12
.- ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ.....	17
2.1 Γενικά για τα αντιπηκτικά.....	17
2.2 Εκτίμηση του κινδύνου για αιμορραγίας.....	21
2.3 Παρεντερικά αντιπηκτικά φάρμακα	32
2.3.1 Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.....	32
2.3.2 Ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (LMWH).....	34
2.3.3 Fondaparinux	35

2.4 Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ.....	38
2.5 Νεότερα από το στόματος αντιπηκτικά.....	41
2.5.1 Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης(παράγοντας ΙΙ)	43
2.5.2 Άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ.....	47
3.1 Εκτίμηση σοβαρότητας της αιμορραγίας	49
3.2 Γενικά για την αντιστροφή από αντιπηκτικά	54
3.3 Αντιστροφή ΙCH από αντιπηκτικά.....	57
3.4 Αντιστροφή γαστρεντερικής αιμορραγίας από αντιπηκτικά.....	59
3.5 Αντιστροφή των ηπαρινών.....	62
3.5.1 Αντιστροφή των ΗΜΜΒ.....	63
3.5.2 Αντιστροφή του Fondaparinux	63
3.6 Αντιστροφή ανταγωνιστές βιταμίνης Κ	64
3.7 Αντιστροφή των DOAC.....	68
3.7.1 Αντιστροφή των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης	68
3.7.2 Αντιστροφή των αναστολέων παράγοντα Χα	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΟΤΩΝ	75
4.1 Μη ειδικά αντίδοτα	75
4.2 Ειδικά αντίδοτα	79
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	87
ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ.....	89
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	92

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιπηκτική αγωγή είναι απαραίτητη για την προφύλαξη και τη θεραπεία σε πολλές καταστάσεις, όπως στην κοιλιακή μαρμαρυγή, στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, στην πνευμονική εμβολή και στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Παρά την υψηλή αποτελεσματικότητά τους, τα αντιπηκτικά φάρμακα αρκετές φορές συσχετίζονται με αιμορραγίες οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, με αποτέλεσμα την αδυναμία συνέχισης τους. Από τις αρχές του 20ου αιώνα, με την ανακάλυψη των παρεντερικών αντιπηκτικών (μη κλασματοποιημένα ή κλασική ηπαρίνη), τα οποία απαιτούν συχνή παρακολούθηση και μπορούν να προκαλέσουν θρομβοπενία επαγόμενη από την ηπαρίνη (Heparin Induced Thrombocytopenia, HIT) έως τα τέλη του 20ου αιώνα, με την ανάπτυξη των άμεσων αντιπηκτικών που λαμβάνονται από το στομάχι (Direct Oral Anticoagulants, DOACs), τα οποία δεν απαιτούν ιδιαίτερη παρακολούθηση, σημειώθηκε σημαντική πρόοδος. Η Warfarin αναστέλλει το σύμπλοκο της ηπατικής αναγωγής 2,3 εποξειδίου της βιταμίνης Κ (VKORC1). Η δοσολογία της Warfarin πρέπει να είναι ακριβής και να προσαρμόζεται ανάλογα με τα επίπεδα της INR. Τα DOACs που αποτελούνται από τους αναστολείς του παράγοντα Χα (Rivaroxaban, Apixaban και Edoxaban) και από τον αναστολέα του ΙΙα παράγοντα –(Dabigatran), σε σύγκριση με τη Warfarin, σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και με μείωση του κινδύνου για θανατηφόρες αιμορραγίες, όπως είναι η ενδοκράνια αιμορραγία (ICH). Σε μεγάλες κλινικές μελέτες, αυτοί οι παράγοντες επέδειξαν μη κατωτερότητα, σε σύγκριση με τα VKAs και τις

ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (HMMB), για την πρόληψη και τη θεραπεία της θρομβοεμβολής.

Παρ όλα αυτά η αιμορραγία εξακολουθεί να είναι η βασική ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιπηκτικών φαρμάκων, η οποία επηρεάζει το 2% με 4% των ασθενών. Η συχνότητα εμφάνισης της αιμορραγίας εξαρτάται από τον τύπο του αντιπηκτικού, τη δοσολογία, τη διάρκεια θεραπείας, τη ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων και τον πληθυσμό των ασθενών (Ansell, 2012). Η αξιολόγηση του κινδύνου για αιμορραγία με βάση τους ατομικούς παράγοντες κινδύνου των ασθενών μπορεί να μας δώσει τις απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους της θεραπείας και να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων.

Τα περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια δεν είναι απειλητικά για τη ζωή και αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Στη μείζονα αιμορραγία το πρώτο βήμα είναι η προσωρινή διακοπή του αντιπηκτικού και αν χρειαστεί η χειροκίνητη συμπίεση. Η απόφαση για την αντιστροφή ενός αντιπηκτικού παράγοντα θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση την αιμοδυναμική σταθερότητα του ασθενούς, την εντόπιση της αιμορραγίας και το χρόνο της τελευταίας λήψης του αντιπηκτικού.

Η κλινικά σχετική μη μείζων αιμορραγία (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB) δεν πληροί τα κριτήρια της μείζονος αιμορραγίας, αλλά πολλές φορές χρήζει νοσηλείας και αυξημένης υγειονομικής περίθαλψης. Μέχρι και σήμερα, η κλινική σημασία της CRNMB δεν έχει διερευνηθεί πλήρως, ενώ ο κίνδυνος στους ασθενείς με αντιπηκτική θεραπεία είναι 3 φορές μεγαλύτερος από τη μείζονα αιμορραγία.

Με την αυξανόμενη χρήση των αντιπηκτικών, όχι μόνο αυξάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αιμορραγία), αλλά και εμπεδώνεται η κατανόηση της στρατηγικής αναστροφής αυτών των φαρμάκων σε μια οξεία κατάσταση. Επιπλέον, οι παράγοντες αναστροφής μπορεί να μην είναι διαθέσιμοι για όλα τα αντιπηκτικά και η έναρξη δράσης μπορεί να ποικίλλει σημαντικά.

Οι κύριοι στόχοι της παρούσας μελέτης ήταν: η περιγραφή την επιδημιολογίας της μείζονος αιμορραγίας που σχετίζεται με όλα τα διαθέσιμα αντιπηκτικά φάρμακα, ο εντοπισμός των παραγόντων κινδύνου για

αιμορραγία και η σύγκριση των χαρακτηριστικών της μείζονος αιμορραγίας μεταξύ ασθενών που έλαβαν βαρφαρίνη και DOAC επίσης η συζήτηση των στρατηγικών διαχείρισης των αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά και η χρήση των διαθέσιμων αντιδότην.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

1.1 Γενικά για αιμορραγία

Αίμα είναι το υγρό που κυκλοφορεί στα αγγεία (αρτηρίες , φλέβες και τριχοειδή). Είναι ένας «ρευστός» ιστός , ο οποίος με την βοήθεια καρδιαγγειακού συστήματος, επικοινωνεί μεταξύ των διαφόρων ιστών και συστημάτων . Η απώλεια αίματος από το αιμοφόρο αγγείο μετά το τραυματισμό ή αυτόματη ρήξη ενός αγγείου ονομάζεται αιμορραγία.

Η αιμορραγία μπορεί να είναι εσωτερική όταν το αίμα διαρρέει από το αιμοφόρο αγγεία εντός του σώματος και συνήθως συσσωρεύεται σε μια ανατομική κοιλότητα, και εξωτερική όταν το αίμα εξέρχεται από το σώμα μέσω τραυματισμού του δέρματος. Διακρίνεται σε οξεία αιμορραγία, όταν η απώλεια αίματος γίνεται σε σύντομο χρονικό διάστημα και οδηγεί στη μείωση του κυκλοφορώντας αίματος, και σε χρόνια, όταν πρόκειται για συνεχιζόμενη απώλεια αίματος σε μεγάλο χρονικό διάστημα, η οποία προκαλεί σιδηροπενική αναιμία, χωρίς απώλεια αίματος από την κυκλοφορία.

Ο μέσος όγκος αίματος ενός ενήλικου καταλαμβάνει το 7% του σωματικού του βάρους (δηλαδή περίπου 5 λίτρα). Η αναλογία του όγκου αίματος έχει σχέση με την ηλικία και τη φυσιολογική κατάσταση, π.χ. τα παιδιά έχουν μεγαλύτερο όγκο αίματος (8-9%), σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους, ενώ τα βρέφη ακόμη υψηλότερο (9-10%).

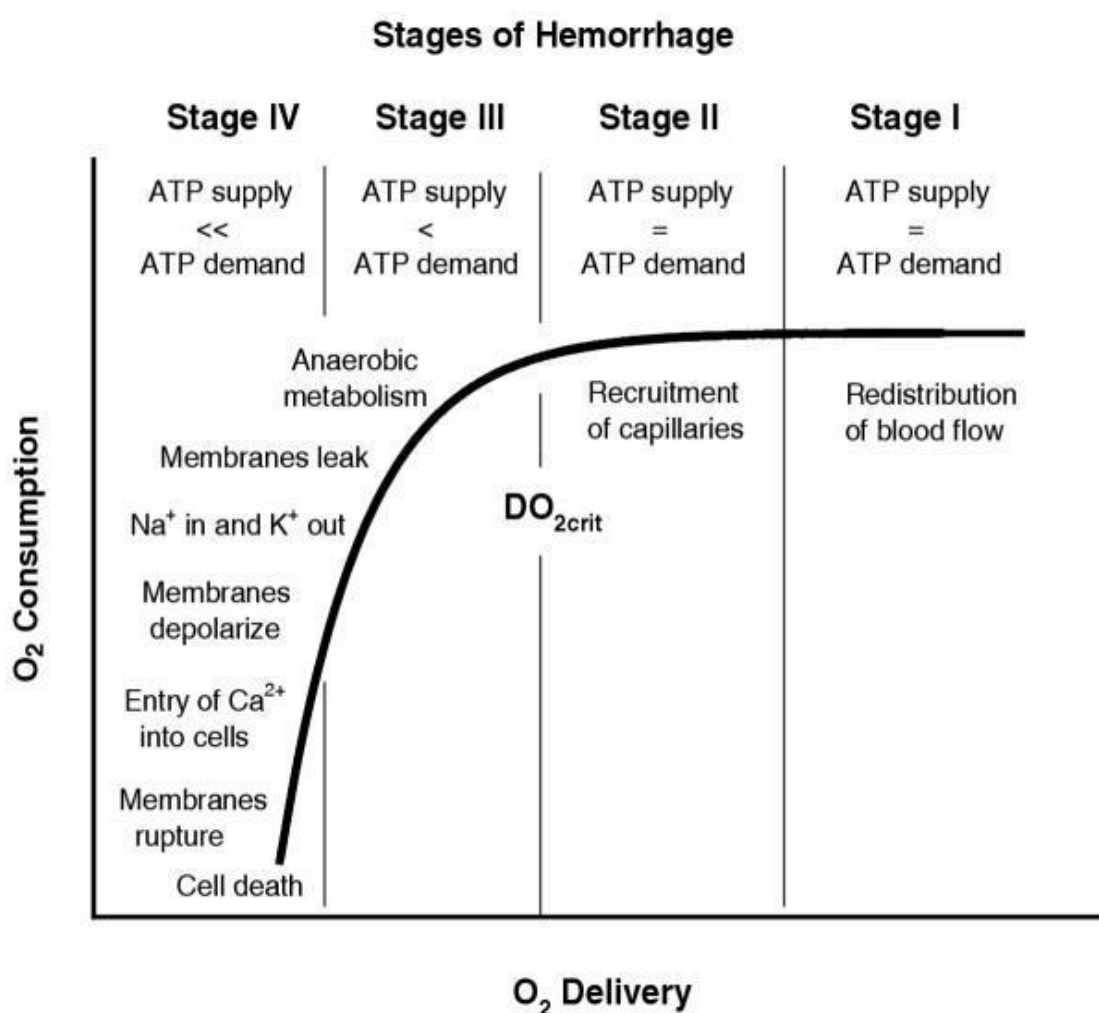
Ένας υγιές άτομο μπορεί να έχει απώλεια 10% με 15 % του συνολικού όγκου αίματος, χωρίς σοβαρές επιπτώσεις. Η εκτίμηση της απώλειας αίματος εξαρτάται από διάφορους παράγοντες και ταξινομείται σε 4 κατηγορίες σύμφωνα με το Advanced Trauma Life Support (ATLS) του Αμερικανικού Κολλεγίου (πιν. 1).

. **Πίνακας 1.** Mutschler A, Nienaber U, Brockamp T A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolemic shock: does it really reflect clinical reality? Resuscitation 2013,84

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	I ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ A	II ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	III ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	IV ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ A
Απώλεια αίματος (ml)	<750	750-1500	1500-2000	>2000
Απώλεια αίματος (%)	<15	15-30	30-40	>40
Σφύξεις ανά λεπτό	<100	>100	>120	>140
Αρτηριακή πίεση	Κανονική	Μειωμένη	Μειωμένη	Μειωμένη
Αναπνευστική συχνότητα (αναπν/λεπτό)	14-20	20-30	30-40	>35
Παραγωγή ούρων (ml/h)	>30	20-30	5-15	Αμελητέα
Συμπτώματα ΚΝΣ	Κανονικός	Ανήσυχος	Ταραγμένος	Ληθαργικός
Έλλειμμα βάσεων (mEq/L)	0-2	Από -2 έως -6	Από -6 έως -10	>-10

1.2 Παθοφυσιολογία

Η απώλεια του όγκου αίματος κατά τη διάρκεια αιμορραγίας μπορεί να ελαττώσει την καρδιακή παροχή, και επομένως την παροχή O₂ και θρεπτικών ουσιών στους ιστούς, με αποτέλεσμα την αδυναμία διατήρησης του αερόβιου μεταβολισμού από τα μιτοχόνδρια, τη μετάβαση σε αναερόβιο μεταβολισμό, και τελικά τη δημιουργία κυτταρικής οξέωσης λόγω συσσώρευσης γαλακτικού οξέος και ελευθέρων ριζών O₂. Επίσης, η ανεπάρκεια της παροχής O₂ έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία της αντλίας Na⁺/K⁺ ATPase, η οποία τελικά οδηγεί σε απώλεια της ακεραιότητας της μεμβράνης και σε κυτταρικό θάνατο.



Εικόνα 1. Απεικονίζεται η σχέση κατανάλωσης οξυγόνου (O₂ consumption) και προσφοράς O₂ (O₂ delivery) στα διάφορα στάδια της αιμορραγίας. Στα αρχικά στάδια της αιμορραγίας (stage I και II) η ελάττωση της προσφοράς O₂ δεν επιφέρει μεταβολή της κατανάλωσης O₂ και έτσι διατηρείται η ισορροπία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης του ATP. Ο αερόβιος μεταβολισμός μεταπίπτει στον αναερόβιο όταν με τη συνέχιση της αιμορραγίας στα στάδια III και IV και την επακόλουθη ελάττωση της προσφοράς O₂ η τιμή της προσεγγίζει μια κριτική τιμή (DO₂ crit). Πέρα από αυτή την DO₂ crit η κατανάλωση O₂ ελαττώνεται ανάλογα με την ελάττωση της προσφοράς O₂,

με αποτέλεσμα η ζήτηση ATP να είναι μεγαλύτερη από την προσφορά ATP επιφέροντας σοβαρές διαταραχές στην κυτταρική μεμβράνη, όπως διαφυγή και εκπόλωση αυτής με αποτέλεσμα τη μετακίνηση ιόντων Na^+ και K^+ στον εξωκυττάριο χώρο και την είσοδο Ca^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο αντίστοιχα. Τελικό αποτέλεσμα του αναερόβιου μεταβολισμού είναι η ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης και ο κυτταρικός θάνατος.

1.3 Αιτιολογία

Η αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος και με βάση την ανατομική θέση μπορεί να είναι διαφόρων τύπων.

- Μώλωπας: Αιμορραγία κάτω από το δέρμα σχηματίζοντας μπλε έως μαύρη κηλίδα
- Επίσταξη- ρινορραγία

ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

Πνευμονική αιμορραγία παρουσιάζεται κυρίως από τα πνευμονικά ή βρογχικά αγγεία. Ο βήχας, η αιμόπτυση και η επιδείνωση της οξυγόνωσης αποτελούν τυπικά συμπτώματα της πνευμονικής αιμορραγίας. Η θωρακική αιμορραγία αποτελεί μόνο το 3% όλων των αιμορραγικών επιπλοκών και συνήθως σχετίζεται με τραύμα.[8]

Ο αιμοθώρακας είναι η συλλογή αίματος στον υπεζωκοτικού χώρο, μεταξύ του σπλαχνικού και του τοιχωματικού υπεζώκωτα, η οποία προκαλεί παρεμπόδιση της φυσιολογικής διάτασης των πνευμόνων και διαταραχή της μεταφοράς οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ των κυψελίδων και των τριχοειδών. Κάθε ημιθωράκιο μπορεί να συγκρατήσει το 40% του κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Η συχνότερη αιτία του αιμοθώρακα είναι το τραύμα, με συνολική θνησιμότητα 9,4%, ενώ οι μη τραυματικές αιτίες που μπορούν να προκαλέσουν αιμοθώρακα είναι οι διαταραχές της πήξης του αίματος, ο καρκίνος, η βλάβη αιμοφόρων αγγείων και οι λοιμώξεις.

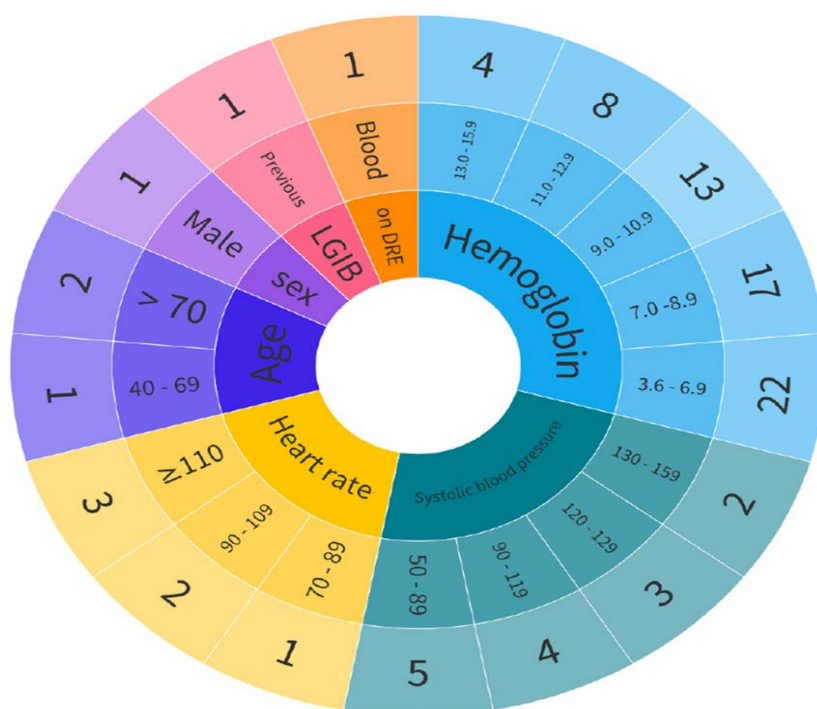
Τα βασικά συμπτώματα του αιμοθώρακα είναι η ταχυκαρδία, ταχύπνοια, θωρακαλγία, βήχας, ζάλη, πτώση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Η λήψη

λεπτομερούς ιστορικού και η άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση αποτελούν απαραίτητα βήματα για την επιτυχή έκβαση των ασθενών.

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ

Η αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ) διακρίνεται στην αιμορραγία από το ανώτερο και κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα. Ο σύνδεσμος του Treitz (αιωρούμενος σύνδεσμος του δωδεκαδάκτυλου) αποτελεί το όριο μεταξύ του ανώτερου και του κατώτερου πεπτικού σωλήνα. Η αιμορραγία του ανώτερου ΓΕΣ μπορεί να προέλθει από τον οισοφάγο, το στομάχι ή το δωδεκαδάκτυλο (επίπτωση 67/100.000), και έχει ως συμπτώματα την αιματέμεση ή τη μέλαινα, ενώ η αιμορραγία του κατώτερου ΓΕΣ (επίπτωση 36/100.000), περιλαμβάνει αιμορραγία από το λεπτό , παχύ έντερο, ορθό και συνήθως εμφανίζεται σαν αιματοχυσία.

Η εκτίμηση της βαρύτητας της αιμορραγίας απο το ΓΕΣ υπολογίζεται με την βοήθεια νέων δεικτών, όπως είναι η βαθμολογία Oakland (εικ. 2) και το Shock index. Το Shock index είναι το πηλίκο της καρδιακής συχνότητας και της συστολικής ΑΠ. Shock index >1 δηλώνει ασταθή ή ενεργό αιμορραγία, ενώ Shock index < 1 αιμοδυναμικά σταθερή αιμορραγία.



Εικόνα 2. Βαθμολογία Oakland : ≤ 8 πόντοι: αντιμετώπιση ασθενούς σε εξωτερική βάση • > 8 πόντοι: αντιμετώπιση ασθενούς μέσα στο νοσοκομείο.

Όταν οι κλινικές εκδηλώσεις της αιμορραγίας από το ΓΕΣ δεν αναγνωρίζονται έγκαιρα και δε τίθεται η σωστή θεραπεία, αυξάνονται οι πιθανότητες για σοβαρές επιπλοκές, όπως λοίμωξη, καταπληξία, αναπνευστική δυσχέρεια, έμφραγμα μυοκαρδίου και θάνατος.

ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ

Αιματουρία είναι η παρουσία αίματος στα ούρα, παρουσιάζεται στο 2% έως 30% του πληθυσμού. Οι ηλικιωμένοι και οι καπνιστές παρουσιάζουν περισσότερα ποσοστά εμφάνισης αιματουρίας. Η αιματουρία διακρίνεται σε μακροσκοπική και μικροσκοπική. Στη μικροσκοπική αιματουρία το αίμα δεν είναι ορατό με γυμνό μάτι (το ελάχιστο κριτήριο για αξιολόγηση την μικροαιματουρίας είναι η παρουσία ερυθροκυττάρων >3 στο μη φυγοκεντρίμενο δείγμα) . Αιτίες της αιματουρίας είναι τα νοσήματα των νεφρών (σπειραματονεφρίτιδα, όγκος, λοίμωξη), του ουρητήρα και της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα, όγκος, τραύμα). Η αντιπηκτική αγωγή από μόνη της δεν προκαλεί αιματουρία.

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ

Αιμορραγία της μήτρας ορίζεται οποιαδήποτε αιμορραγία εκτός της κανονικής εμμήνου ρύσης και στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κανονικά, η μέση απώλεια αίματος είναι περίπου 30-40 ml, όμως η απώλεια περισσότερο από 80 ml, θεωρείται παθολογική.

Για την αιτιολόγηση της αιμορραγίας υπάρχει το σύστημα ταξινόμησης **PALM-COEIN** (όπου **P**- πολύποδες, **A**-αδενομύωση, **L** -λειομύωμα, **M**-καρκίνος της μήτρας, **C**- διαταραχές πήξης, **O**- ωορρηξία, **E**- ενδομήτριο δυσλειτουργία, **I** -ιατρογενές, **N**- δεν έχει ακριβώς ταξινόμηση). Η αντιμετώπιση γίνεται είτε από τον γυναικολόγο, είτε από αιματολόγο αν υπάρχουν διαταραχές πήξης. Σε όλες τις περιπτώσεις αιμορραγίας , το πρώτο βήμα είναι η σταθεροποίηση του ασθενούς.

ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η ενδοκράνια αιμορραγία είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από την αιμορραγία στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Μπορεί να είναι αυτόματη, ως αποτέλεσμα μιας αγγειακής δυσπλασίας, τραυματικής αιτιολογίας ή να σχετίζεται με την αντιπηκτική αγωγή. Κλινικά εκδηλώνεται με έντονο πονοκέφαλο, διαταραχές όρασης και γεύσης, δυσκολία στην ομιλία, ναυτία και διαταραχές της συνείδησης.

Παθοφυσιολογικά, η συσσώρευση του αίματος στο εγκεφαλικό παρέγχυμα μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης και αυτή, με την σειρά της να οδηγήσει σε βλάβη του εγκεφαλικού παρεγχύματος, με αποτέλεσμα τη μόνιμη νευρολογική βλάβη σε αρκετές περιπτώσεις, ακόμα και το θάνατο.

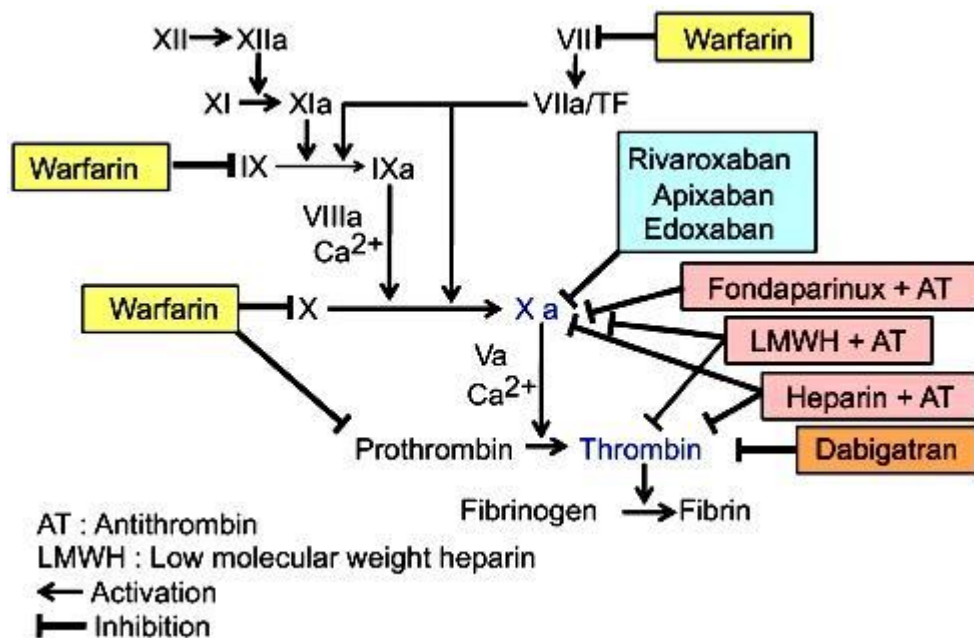
Η ενδοκράνια αιμορραγία διακρίνεται σε 4 κατηγορίες:

- ◆ **Επισκληρίδιο αιμάτωμα (περίπου 2%)** . Είναι η συσσώρευση αίματος μεταξύ της σκληράς μήνιγγας και της εσωτερικής επιφάνειας του κρανίου και εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) , στους οποίους υπάρχει κάταγμα κρανίου στο 85-95% των περιπτώσεων[17].
- ◆ **Υποσκληρίδιο αιμάτωμα.** Σχηματίζεται μεταξύ της σκληράς και της αραχνοειδούς μήνιγγας. Η συχνότητα κυμαίνεται από 5% έως 25% των ασθενών με ΚΕΚ, ενώ σε ποσοστό 20% με 30% των περιπτώσεων μπορεί να προκληθεί από ρήξη αρτηρίας.
- ◆ **Υπαραχνοειδής αιμορραγία.** Είναι η παρουσία αίματος εντός του υπαραχνοειδούς χώρου. Ευθύνεται για περίπου 5% όλων των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών, είναι συχνότερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (1,15:1), ενώ το ποσοστό αυξάνεται με την ηλικία. Αιτίες της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας μπορεί να είναι η ρήξη ανευρύσματος (70%) και η δυσπλασία των αγγείων (10%), ενώ σε ποσοστό 20% είναι αγνώστου αιτιολογίας[17].
- ◆ **Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.** Είναι η αιμορραγία στο εγκεφαλικό παρέγχυμα που οφείλεται σε ρήξη ανευρύσματος, αύξηση της ΑΠ, αγγειίτιδες, τραύματα και αγγειακές δυσπλασίες. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η αρτηριακή υπέρταση, η ηλικία, το φύλο και η χρήση αντιπηκτικών

φαρμάκων. Στις χώρες με υψηλό εισόδημα, παρά τη βελτίωση στη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης, η ποσότητα των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών παραμένει σταθερή, λόγω της αυξημένης χρήσης των αντιπηκτικών φαρμάκων. Αξίζει να τονιστεί ότι το 30% των ασθενών πεθαίνουν στην οξεία φάση[17]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ



Εικόνα 3. Η δράση των αντιπηκτικών

2.1 Γενικά για τα αντιπηκτικά

Η θρόμβωση θεωρείται μία από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Είναι αποτέλεσμα αγγειακής απόφραξης των αιμοφόρων αγγείων, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως έμφραγμα μυοκαρδίου (περίπου 5/ 1000 άτομα), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (1,3-4,1/ 1000 άτομα) ή φλεβική θρομβοεμβολή.

Τα αντιπηκτικά φάρμακα παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και στη θεραπεία των θρομβωτικών επεισοδίων. Δρουν, αναστέλλοντας τους παράγοντες του καταρράκτη της πήξης και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, και με αυτό το τρόπο μειώνουν το κίνδυνο θρομβώσεων (εικ.3). Τα αντιπηκτικά φάρμακα , χρησιμοποιούνται πάνω από ένα αιώνα, και τα πρώτα από αυτά ήταν η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και η Warfarin(εικ.3). Με την πάροδο των ετών τα αντιπηκτικά έχουν βελτιωθεί ως προς την αποτελεσματικότητά τους. Εδώ και δύο περίπου δεκαετίες έχει εισαχθεί στην

αγορά νέα γενιά από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων, που στοχεύουν, άμεσα ή έμμεσα στους παράγοντες πήξης, όπως στον παράγοντα II (θρομβίνη) (Dabigatran) και τον Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), αναστέλλοντας με αυτό το τρόπο την έναρξη της πήξης και το σχηματισμό θρόμβων (εικ. 3). Αξίζει να τονιστεί ότι τα αντιπηκτικά φάρμακα δεν εμποδίζουν εντελώς τον μηχανισμό πήξης του αίματος, διαφορετικά θα υπήρχε κίνδυνος για θάνατο από αιμορραγία.

Ενώ με τα αντιπηκτικά φάρμακα μειώνεται η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, η αιμορραγία παραμένει μία από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές είναι η ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICH) ή η μαζική γαστρεντερική αιμορραγία, οι οποίες μπορούν να έχουν σοβαρές και θανατηφόρες επιπτώσεις, οδηγώντας στην διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής και ως εκ τούτου στην αύξηση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ο ετήσιος κίνδυνος οποιασδήποτε αιμορραγίας από τα αντιπηκτικά είναι περίπου 2-3%, ενώ ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας μπορεί να φτάσει σε ορισμένους ασθενείς μέχρι 15%. [27]

Αν και τα DOACs έχουν πολλά πλεονεκτήματα έναντι της Warfarin και μικρότερο κίνδυνο για αιμορραγίες, η Warfarin παρουσιάζει ανώτερη αποτελεσματικότητα στους ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Σε γενικές γραμμές οι κλινικοί γιατροί πρέπει να αξιολογούν με προσοχή κάθε περίπτωση, να επιλέγουν το σωστό αντιπηκτικό εξατομικευμένα για κάθε ασθενή, να λαμβάνουν υπόψη τα μειονεκτήματα και τα πλεονεκτήματα κάθε φαρμάκου με γνώμονα πάντοτε το κίνδυνο για αιμορραγικές επιπλοκές.

Επιδημιολογία

Από διάφορες κλινικές μελέτες βρέθηκε ότι ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης K είναι περίπου 2 έως 3% ετησίως και ο οποίος αυξάνεται κατά 0,3-0,5 % κάθε χρόνο [29]. Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι ο κίνδυνος για αιμορραγία είναι υψηλότερος τους πρώτους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Αντίθετα, ο κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών που σχετίζονται με τα DOACs είναι μικρότερος περίπου κατά 30%. [21]

Σε μία μελέτη έγινε αξιολόγηση και σύγκριση των αιμορραγικών κινδύνων μεταξύ των DOACs, χρησιμοποιώντας δεδομένα από το Σύστημα Αναφοράς Ανεπιθύμητων Συμβάντων (FAERS) του FDA. Βρέθηκε ότι το 4,9% των αιμορραγικών επεισοδίων αποδίδονται σε DOACs. Από αυτά το 26,1% σχετίστηκε με τη Rivaroxaban, το 19,4% με τη Edoxaban, ενώ μόνο το 4,8% σχετίστηκε με την Apixaban και το 3,31% με τη Dabigatran.[53] Όσον αφορά τη συχνότητα της αιμορραγίας σε ασθενείς με χρήση αντιπηκτικών από στόματος, διάφορες μελέτες έδειξαν για μεν τη μείζονα αιμορραγία 27,9 ανά 1000 άτομα για δε οποιαδήποτε αιμορραγία 151,3 ανά 1000 άτομα, με πιο συχνή εκείνη του γαστρεντερικού συστήματος που ήταν 12,6 ανά 1000 άτομα. Η συνολική συχνότητα της αιμορραγίας κατά την διάρκεια της χρήσης των αντιπηκτικών μειώνεται μετά τους πρώτους 3 μήνες, στην αρχή ανέρχεται στα 51,1/1000 άτομα, στους 3-6 μήνες- στα 20,9/1000 άτομα και μετά τους 6 μήνες στα 15/1000 άτομα.

Περίπου το 25% των ενδοκρανιακών αιμορραγιών προέρχεται από αντιπηκτικά από το στόματος. Ο συνολικός κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας από τα DOACs είναι περίπου 50% μικρότερος σε σύγκριση με εκείνο από τους VKA[25,28]. Σε μια μελέτη ενηλίκων με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή βρέθηκε ότι το ποσοστό ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε ασθενείς με DOACs ήταν περίπου 0,3%, ενώ το συνολικό ποσοστό ενδοκρανιακής αιμορραγίας από αντιπηκτικά ανέρχεται σε 0,5-1%/έτος με τον κίνδυνο για αναπηρία και θνησιμότητα 30 ημερών να φτάνει 50% των ασθενών.[28]

Η συχνότερη εστία μείζονος αιμορραγίας από τα αντιπηκτικά από στόματος βρέθηκε ότι είναι ο ΓΕΣ. Με βάση διάφορες μελέτες σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας διαπιστώθηκε ότι η Warfarin προκαλεί λιγότερες αιμορραγίες σύγκριση με τα DOACs, ενώ από τα DOACs περισσότερες αιμορραγίες προκλήθηκαν από τη Dabigatran και τη Rivaroxaban.

Επίσης πρέπει να τονιστεί ότι το ποσοστό των αιμορραγικών συμβάντων αυξάνεται με την ηλικία. Χαρακτηριστικά σε ηλικίες κάτω των 60 ετών το ποσοστό είναι 1,5/100 άτομα/έτος, ενώ σε ηλικία άνω των 80 4,2/100 άτομα/έτος[28].

Παθοφυσιολογία

Οι αιμορραγικές επιπλοκές προέρχονται από διαταραχές της φυσιολογικής αιμοστατικής διαδικασίας, όπως συμβαίνει στο τραύμα, στη διήθηση των ιστών από όγκο, στην αρτηριακή υπέρταση και στις διαταραχές της αγγειακής ακεραιότητας. Επίσης άλλοι παράγοντες, όπως η σήψη, η ισχαιμία και η επίδραση άλλων φαρμάκων μπορούν να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και επομένως σε διαταραχή του μηχανισμού πήξης του αίματος. Τέλος η παρουσία μικροσκοπικής αιμορραγίας μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση αιμορραγίας από τα αντιπηκτικά.

Αιτιολογία αιμορραγίας από αντιπηκτικά φάρμακα

Στις αιτίες αιμορραγίας από αντιπηκτικά αναφέρονται

- Η υπερδοσολογία των φαρμάκων
- Η μεγάλη ηλικία
- το βάρος σώματος
- οι διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας
- η μη συμμόρφωση των ασθενών
- η τοπική ή συστηματική ευαισθησία
- οι βλάβες του βλεννογόνου του ΓΕΣ
- το τραύμα
- η ενδοθηλιακή βλάβη λόγω προϋπάρχουσας μικροαγγειοπάθειας (π.χ. εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια)
- η ενεργός κακοήθεια
- η σήψη
- Οι παθήσεις που επηρεάζουν την πήξη του αίματος (κληρονομικές ή επίκτητες)

2.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Ηλικία

Οι ασθενείς με προχωρημένη ηλικία παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας, κατά την αντιπηκτική αγωγή. Σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς, οι ηλικιωμένοι έχουν περίπου 5 φορές υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μείζονος και θανατηφόρας αιμορραγίας (3,2% ετησίως έναντι 0,6% ετησίως αντίστοιχα). Πιο συγκεκριμένα το ποσοστό της αιμορραγίας είναι υψηλότερο σε άτομα ηλικίας ≥ 80 ετών, κυρίως εντός των πρώτων 90 ημερών από την έναρξη της θεραπείας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά έχουν μειωμένη μυϊκή μάζα και μείωση της νεφρικής λειτουργίας, που οδηγεί σε πιο αργή απομάκρυνση των αντιπηκτικών φαρμάκων. Επίσης συχνά παρουσιάζουν συννοσηρότητες, με παράλληλη χρήση άλλων φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις και να αυξήσουν τον κίνδυνο για αιμορραγία. Επί πλέον, δεν πρέπει να διαφεύγει ότι οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν συχνότερες παθολογικές αλλαγές στα εγκεφαλικά αγγεία. Τελικά η μη συμμόρφωση των ασθενών, η έλλειψη σαφούς κατανόησης και η νοητική υστέρηση, ότι αφορά την θεραπεία με VKA, μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα και να προκαλέσουν αιμορραγικές επιπλοκές.

Διαταραχές πήκτικότητας

Είναι γνωστό, ότι η αύξηση της INR $> 4,5$, αυξάνει τον κίνδυνο για αιμορραγία. Όμως με τη σωστή ενημέρωση και εκπαίδευση των ασθενών και με τη χρήση παραγώγων κουμαρίνης και τη παράλληλη επίτευξη καλού ελέγχου της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να πραγματοποιηθεί μείωση των αιμορραγικών επεισοδίων.

Συννοσηρότητες

- Αρτηριακή υπέρταση συχνά σχετίζεται με αιμορραγία, και συγκεκριμένα με ενδοκρανιακή αιμορραγία, διότι οδηγεί σε αγγειοπάθεια μικρών διατμητρινόντων αγγείων του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρών ψευδοανευρισμάτων.

- Σακχαρώδη διαβήτης
- Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Ιστορικό αιμορραγίας
- Ηπατική ανεπάρκεια (ύπαρξη διαταραχών της πήξης, θρομβοπενία, κίρσοι του οισοφάγου)
- Νεφρική ανεπάρκεια (είναι ένας από πιο σημαντικούς παράγοντες κατά της θεραπείας με DOACs. Ενώ η Warfarin δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία, τα DOACs αποβάλλονται από τους νεφρούς σε διαφορετικό βαθμό. Η μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αυξάνει τον κίνδυνο για αιμορραγία, καθώς οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό μπορούν να συσσωρευτούν, επηρεάζοντας περισσότερο τη Dabigatran και λιγότερο την Apixaban.
- Αναιμία
- Καρκίνος (συχνά συνοδεύεται με θρομβοπενία, αύξηση των φλεγμονωδών κυτοκινών και διαταραχή της αγγειακής ακεραιότητας στη περιοχή του όγκου)

Αλληλεπίδραση των φαρμάκων

- Αντιβιώσεις. Οι μακρολίδες, η Metronidazole και οι φθοριοκινολόνες-μειώνουν την απορρόφηση της βιταμίνης K, ενώ η Fluconazole αναστέλλει τον ηπατικό μεταβολισμό του CYP2C9
- Αντικαταθλιπτικά
- Αντιφλεγμονώδη (Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ΜΣΑΦ, διπλασιάζουν τον κίνδυνο για αιμορραγία)
- Πausίπονα (Paracetamol)
- Αντιαρρυθμικά φάρμακα. Amiodarone (αναστέλλει τον ηπατικό μεταβολισμό του CYP2C9) και Quinidine
- Αντ αιμοπεταλιακά φάρμακα (Aspirin, Clopidogrel, Ticagrelor) παρεμβαίνουν στη λειτουργία των αιμοπεταλίων
- Αναστολείς αντλίας πρωτονίων
- οι αναστολείς της P-gp μπορούν να αυξήσουν την αντιπηκτική δράση των DOAC και έτσι να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Έλαιο κανναβιδιόλης (αναστέλλει το CYP29)

Γενετικοί παράγοντες

Είναι γνωστό ότι περίπου 30 γονίδια εμπλέκονται στο μεταβολισμό της Warfarin. Γενετικές παραλλαγές στα ένζυμα VKORC1 και CYP2C9 επηρεάζουν την ευαισθησία της. Οι παραλλαγές του CYP2C9 είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ασταθή απόκριση στα VKA, για αυτό το λόγο αυτοί οι ασθενείς θέλουν περισσότερο χρόνο για να πετύχουν το θεραπευτικό εύρος του INR στην αρχική φάση της θεραπείας και έτσι παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο να έχουν τιμές $INR > 5,0$ σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έχουν παραλλαγές. Σε ό,τι αφορά την παραλλαγή VKORC1, συμβάλλει στην αντοχή της Warfarin σχεδόν 25% της διακύμανσης της δοσολογίας. Ακόμη και σήμερα, ο ρόλος του γονότυπου στη συντήρηση της Warfarin είναι ασαφής. Προηγούμενες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες δεν βρήκαν ούτε αρνητικά, ούτε θετικά αποτελέσματα για τη βελτίωση του ελέγχου της αντιπηκτικής αγωγής παρά μόνο κατά την έναρξη της θεραπείας με Warfarin.

ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Η κολπική μαρμαρυγή θεωρείται η συχνότερη αρρυθμία στην κλινική πράξη, και σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο για μείωση του οποίου συστήνονται η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Παράλληλα όμως οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας, ο οποίος μπορεί να υπερβαίνει το θρομβωτικό κίνδυνο. Σήμερα, εφαρμόζονται συστήματα βαθμολόγησης για την αξιολόγηση του κινδύνου για αιμορραγία που σκοπό έχουν να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς στην καθημερινή τους πρακτική. Τα δημοφιλέστερα συστήματα είναι το HAS-BLED, το HEMORR2HAGES και το ATRIA. Είναι χαρακτηριστικό ότι έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η προχωρημένη ηλικία, το ιστορικό της αιμορραγίας και η νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία.[29]

Σύστημα βαθμολόγησης HAS-BLED

Πίνακας 2. Σύστημα βαθμολόγησης HAS- BLED : *Βαθμοί 0: χαμηλός κίνδυνος, 2-3: μέτριος κίνδυνος, >3 υψηλός κίνδυνος για αιμορραγία.*

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΟΝΤΟΙ
Υπέρταση(μη ελεγχόμενη, συστολική αρτηριακή πίεση > 160 mmHg	1
Παθολογική νεφρική λειτουργία,αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση , Cr >2.26 mg/dL or >200 μmol/LI Παθολογική ηπατική λειτουργία (κίρρωση η χολερυθρίνη >2x φυσιολογική, με AST/ALT/AP >3x φυσιολογική	1 1
Ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου	1
Προηγούμενη σοβαρή αιμορραγία η προδιάθεση για αιμορραγία	1
Ευμετάβλητο INR (ασταθεις/υψηλοι INRs, χρόνος σε Θεραπευτικό εύρος <60%)	1
Ηλικία >65	1
Χρήση φαρμάκων που προδιαθέτουν για αιμορραγία(αντιφλεγμονώδη, μη στεροειδη) Χρήση αλκοόλ (≥8 ποτά /εβδομάδα)	1 1

Σύστημα βαθμολόγησης HEMORR2HAGES

Πίνακας 3 . Σύστημα βαθμολόγησης HEMORR2HAGES
βαθμοί >4 υψηλός κίνδυνος για αιμορραγία

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΟΝΤΟΙ
Ηπατική η νεφρική νόσος	1
Κατάχρηση αιθανόλης(αλκοόλ)	1
Ιστορικό κακοήθειες	1
Μεγαλύτερη ηλικία >75	1
Μειωμένος αριθμός η λειτουργία αιμοπεταλίων (περιλαμβάνει χρήση aspirin, οποιαδήποτε θρομβοπενία, η δυσκρασία αίματός, όπως αιμοφιλία)	1
Κίνδυνος επαναιμορραγίας (Ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας)	1
Υπέρταση(μη ελεγχόμενη)	1
Αναιμία (Hgb <13 g/dL για άντρες; Hgb <12 g/dL για γυναίκες)	1
Γενετικοί παράγοντες Πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου του CYP2C9	1

Υπερβολικός κίνδυνος πτώσης	1
Ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου	1

Σύστημα βαθμολόγησης ATRIA

Πίνακας 4. Σύστημα βαθμολόγησης ATRIA

βαθμοί >5-10 υψηλός κίνδυνος για αιμορραγία

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΟΝΤΟΙ
Αναιμία	3
Σοβαρή νεφρική νόσος	3
Ηλικία >75	2
Οποιαδήποτε προηγούμενη διάγνωση αιμορραγίας	1
Ιστορικό υπέρτασης	1

Το σύστημα βαθμολόγησης HAS-BLED δημιουργήθηκε το 2010 σε 3.978 άτομα που ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή στα πλαίσια της μελέτης Euro Heart Survey. Διάφορες μελέτες έδειξαν καλή προγνωστική ακρίβεια στο συνολικό πληθυσμό και σε όλες τις υποομάδες. Σε μια άλλη μελέτη, που σύγκρινε τα συστήματα βαθμολόγησης HAS-BLED, HEMORR2HAGES και ATRIA, βρήκε

ανώτερη απόδοση της HAS-BLED[39]. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας του 2020 συνιστάται η αξιολόγηση του κινδύνου για αιμορραγία με το σύστημα HAS-BLED, λόγω του απλού και εύκολου υπολογισμού (πιν.2). Το σύστημα αυτό στηρίζεται στο ιστορικό, στα κλινικά δεδομένα και σε απλά εργαστηριακά δεδομένα, όπως το INR, το οποίο είναι χρήσιμο να παρακολουθείται μετά την έναρξη της θεραπείας με βαρφαρίνη (πιν.2). Επιπλέον τα συστήματα HAS-BLED και ATRIA, (πιν.2,4) δεν απαιτούν δαπανηρές και εξειδικευμένες εξετάσεις, όπως ο γονιδιακός έλεγχος, στο σύστημα HEMORR2HAGES (πιν.3)

Ένα σοβαρό μειονέκτημα του ATRIA είναι η απουσία πληροφοριών σχετικά με την αρτηριακή πίεση και τη ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων, παράμετροι οι οποίοι όπως προαναφέρθηκε αυξάνουν τον κίνδυνο για αιμορραγία με τη βαρφαρίνη.

Το σύστημα βαθμολόγησης HEMORR2HAGES ήταν πιο επιλεκτικό έναντι των άλλων, για τους ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη, αλλά περισσότερο πολύπλοκο στη χρήση του. Έχει βρεθεί ότι το σύστημα HAS-BLED συγκριτικά με το HEMORR2HAGES έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, αλλά μικρότερη ειδικότητα.

Σύστημα βαθμολόγησης DOAC

Ο σημαντικότερος περιορισμός του HAS-BLED είναι ο υπολογισμός του κινδύνου για αιμορραγία στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Βαρφαρίνη. Επί του παρόντος τα DOACs είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη αντιπηκτική αγωγή για τους περισσότερους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, εκτός από εκείνους με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή με μέτρια έως σοβαρή στένωση μιτροειδούς. Αυτοί οι λόγοι οδήγησαν στην ανάπτυξη ενός συστήματος βαθμολόγησης του κινδύνου για αιμορραγία στους ασθενείς που λαμβάνουν τα DOACs [42].

Πίνακας 5. Σύστημα βαθμολόγησης DOAC

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΠΟΝΤΟΙ
Ηλικία, χρόνια	
65-69	2
70-74	3
75-79	4
≥ 80	5
Καθαρή κρεατινίνης/Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης(ml/min)	
30-60	1
<30	2
Λιποβαρές (δείκτης μάζας σώματος <18,5 kg/ m ²)	1
Ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου/παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου/εμβολής	1
Διαβήτης	1
Υπέρταση	1
Χρήση αντιαιμοπεταλιακών	
Ασπιρίνη	2
Διπλη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	3
Χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ)	1
Ιστορικό αιμορραγίας	3
Ηπατική νόσος	2
Συνολικό εύρος βαθμολογίας: 10 Μέγιστο 10 βαθμοί - τα άτομα με βαθμολογίες ≥ 10 λαμβάνουν βαθμολογία 10.	

Το σύστημα βαθμολόγησης DOAC περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Agarwal σε ασθενείς που έλαβαν Dabigatran στα πλαίσια της μελέτης RE-LY., ενώ το 2023 αναπτύχθηκε στο μητρώο GARFIELD-AF, για άτομα με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης (DOACs). Αυτό το σύστημα παρουσίασε μεγαλύτερη προγνωστική απόδοση σε σύγκριση με το HAS-BLED στην πρόβλεψη των αιμορραγικών επεισοδίων. Το σύστημα DOAC, σε σύγκριση με το HAS-BLED, αποδίδει διακριτά επίπεδα κινδύνου της αιμορραγίας στους ασθενείς με βάση τις διάφορες ηλικιακές κατηγορίες και την κάθαρση της κρεατινίνης/το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Είναι γνωστό, ότι όχι μόνο τα DOACs απεκκρίνονται από τους νεφρούς από 25% έως 80%, αλλά και ο υπολογισμός του σταδίου της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ) με βάση την κάθαρση της κρεατινίνης είναι πιο ακριβής δείκτης. Επίσης, ένα άλλο μειονέκτημα του HAS-BLED έναντι του DOAC είναι η απουσία υπολογισμού του BMI, διότι στους λιποβαρείς ασθενείς ο κίνδυνος της αιμορραγίας αυξάνεται. Τέλος, το DOAC-score προβλέπει τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, και τη χρήση τους σε συνδυασμό.

Σύστημα βαθμολόγησης IMPROVE

Το σύστημα βαθμολόγησης IMPROVE σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία νόσο και στους οποίους απαιτείται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Αυτή η κλίμακα πρέπει να εφαρμόζεται ως βοηθητικό εργαλείο στην απόφαση των ιατρών για έναρξη θεραπείας με αντιπηκτικά φάρμακα. Από τις διάφορες μελέτες διαπιστώθηκε ότι το σύστημα IMPROVE έδειξε μέτρια έως καλή διακριτική ικανότητα στην πρόβλεψη αιμορραγίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς.[43,44]

Πίνακας 6 Σύστημα βαθμολόγησης IMPROVE.

Βαθμολογία>7, υψηλός κίνδυνος (Αποφύγετε τα αντιπηκτικά όπου είναι δυνατόν. Εάν η αντιπηκτική αγωγή παραμένει απαραίτητη, αντιμετωπίστε τυχόν τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας και παρακολουθήστε στενά για αιμορραγικά επεισόδια). <7, κίνδυνος αιμορραγίας 2% (Συνέχιση με αντιπηκτική αγωγή, εάν ενδείκνυται, και τακτική παρακολούθηση

ΜΕΤΑΒΛΗΤ		ΠΟΝΤΟΙ
Ηλικία	40-84	1,5
	>85	3,5
Γενός	Male	1,0
Νεφρική λειτουργία (GFR), mL/min/m ²	GFR 30-59	1
	GFR <30	2,5
Τρεχων καρκίνος. Ενδείξεις ενεργού κακοήθειας εντός των τελευταίων 6 μηνών		2
Ρευματική πάθηση		2
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας		2
ΜΕΘ		2,5
Ενδείξεις ηπατικής ανεπάρκειας (INR >1.5)		2,5
Αριθμός αιμοπεταλιών, cells/L		4

Αιμορραγία 3 μήνες πριν την εισαγωγή		4
Ενεργο γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος		4,5

Οι διάφορες μελέτες έδειξαν ότι ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας λόγω χρήσης αντιπηκτικών κάθε χρόνο μπορεί να φτάσει το 2% έως 5%, από τις οποίες το 0,5% έως 1% είναι θανατηφόρες. Σήμερα η παγκόσμια χρήση των από του στόματος αντιπηκτικών είναι 0,65%. Τα συστήματα βαθμολόγησης επιτρέπουν την ανίχνευση των αιμορραγικών διαταραχών πριν από την εκτέλεση των εργαστηριακών εξετάσεων. Συνήθως οι παράγοντες που αξιολογούνται στα συστήματα βαθμολόγησης για κίνδυνο αιμορραγίας είναι η ηλικία, η νεφρική λειτουργία, η αναιμία και το ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας. Οι παράγοντες αυτοί φυσικά μπορεί να τροποποιηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιπηκτικά φάρμακα με αποτέλεσμα την ελάττωση του κινδύνου για αιμορραγία και την ευτυχέστερη έκβαση των ασθενών. Παρόλο που οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν τα συστήματα βαθμολόγησης στην κλινική πράξη, υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω βελτίωση και κριτική ανάλυση των υπαρχόντων συστημάτων.

Είδη αντιπηκτικών φαρμάκων

Τα αντιπηκτικά φάρμακα ταξινομούνται σε δύο ομάδες, με βάση με την οδό χορήγησης (παρεντερική ή εντερική).

Στα φάρμακα με παρεντερική χρήση ανήκουν η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (unfractionated heparin, UFH), οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (HMMB) και το Fondaparinux

Τα αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα περιλαμβάνουν τα κουμαρινικά, δηλαδή τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (Warfarin ή Acenocoumarol) και τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban και Edoxaban

Πινάκας 7 Ονομασία αντιπηκτικών ανά κατηγορία.

Κατηγορία	Ονομασία	Εμπορική ονομασία
Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA)	Ασενοκουμαρόλη Βαρφαρίνη Φαινπροκουμόνη	Sintrom Coumadin Marcumar
Ηπαρίνη μη κλασματοποιημένη (UFH)	Ενοξαπαρίνη Δαλτεπαρίνη Τινζαπαρίνη Ναδροπαρίνη	Clexane Fragmin Innohep Fraxiparine
Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH)	Έμμεσος: Fondaparinux	Arixtra
Αναστολείς παράγοντα Χα	Άμεσοι: Ριβαροξαμπάνη Απιξαμπάνη Εντοξαμπάνη	Xarelto Eliquis Lixiana
Αναστολείς παράγοντα IIa (Άμεσοι αναστολείς Θρομβίνης DTI)	Νταμπιγκατράνη Μπιβαλιρουδίνη Αργκατρομπανη	Pradaxa Angiomax Acova

2.3 ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

2.3.1 Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

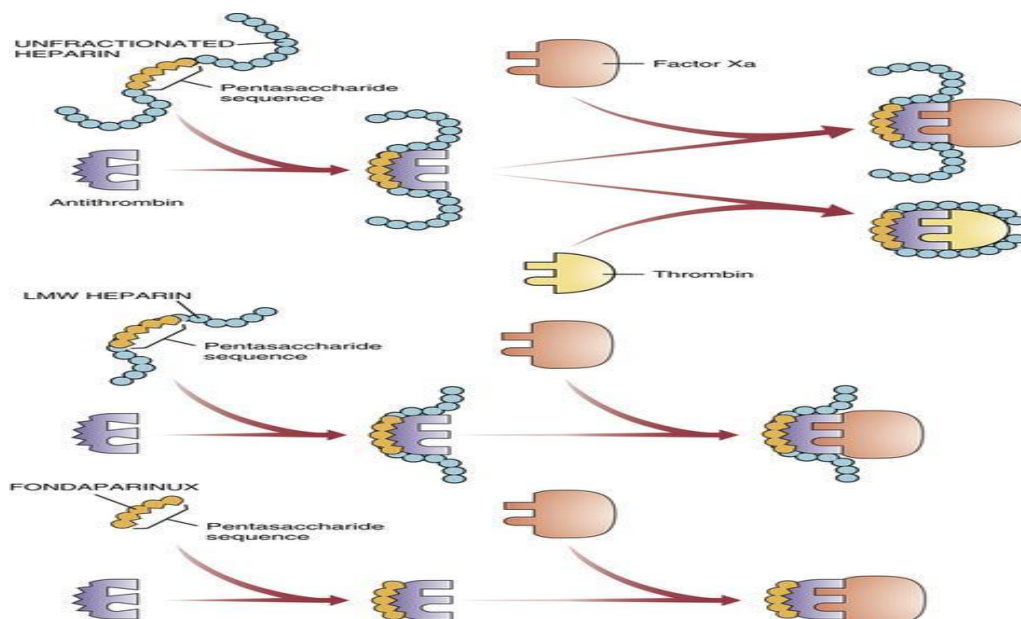
Η ηπαρίνη είναι ένα φυσικό αντιπηκτικό, το οποίο παίζει μεγάλο ρόλο στην ομοιοστάση της πήξης. Ονομάστηκε ηπαρίνη, από την ελληνική λέξη ήπαρ, γιατί παρασκευάστηκε για πρώτη φορά από το ήπαρ σκύλου το 1916 από τους McLean και Howell. Το 1937 για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε σε άνθρωπο που έπασχε από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ).

Φυσιολογία

Η ηπαρίνη είναι μια σουλφιδική γλυκοζαμινογλυκάνη (πολυσακχαρίτης) με έντονα αρνητικό φορτίο που παράγεται από τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα και βρίσκεται σε ποικίλους ιστούς (πνεύμονες, ήπαρ, έντερο). Χρησιμοποιείται για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των θρομβώσεων.

Η ηπαρίνη παίζει κυρίαρχο ρόλο στο πολύπλοκο δίκτυο της πρωτεάσης της σερίνης, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη μετατροπή των προενζύμων σε ενεργοποιημένη μορφή. Η θρομβίνη είναι η τελευταία πρωτεάση της σερίνης στον καταρράκτη της πήξης, η οποία μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινική, και μαζί με τα αιμοπετάλια θα σχηματίσουν το θρόμβο. Ο καταρράκτης πυροδοτείται από μια αγγειακή βλάβη, η οποία εκθέτει αυτές τις πρωτεάσες της σερίνης στον ιστικού παράγοντα (tissue factor) και στο κολλαγόνο, δίνοντας το έναυσμα για την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης. Εκτός από αυτά, στον οργανισμό υπάρχουν ενδογενείς πρωτεΐνες με αντιπηκτικές ιδιότητες που μπορούν να περιορίσουν σε τοπικό μόνο επίπεδο το σχηματισμό της ινικής και επομένως του θρόμβου. Αυτές οι πρωτεΐνες ονομάζονται σερπίνες (serpines, Serine Protease Inhibitors) και περιλαμβάνουν την αντιθρομβίνη, το συμπαράγοντα II της ηπαρίνης και τον αναστολέα της πρωτεΐνης C. Η φυσική ηπαρίνη βοηθά τις σερπίνες στις αντιπηκτικές τους διεργασίες και επιπλέον διεγείρει την απελευθέρωση αναστολέων του ιστικού παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Η ηπαρίνη δεσμεύεται στην αντιθρομβίνη (AT-III) μέσω του πεντασακχαρίτη, που βρίσκεται στο μόριό της, και έτσι προκαλεί αλλαγή στο σχήμα της AT-III.. σχηματίσετε τριμερούς σύμπλοκου που γίνεται μεταξύ θρομβίνης, AT και ηπαρίνης και κατόπιν οδηγεί σε αδρανοποίηση της θρομβίνης. Έτσι, η δράση της ηπαρίνης έναντι της θρομβίνης εξαρτάται από το μέγεθός της αλυσος και απαιτεί τουλάχιστον 18 μονάδες σακχαριτών. Μόρια ηπαρίνης με λιγότερο από 18 σακχαρίτες δεν μπορούν να κάνουν γεφύρωση μεταξύ της AT και της θρομβίνης, όμως για την αναστολή του παράγοντα Xα χρειάζονται πολύ μικρά θραύσματα ηπαρίνης που περιέχουν πεντασακχαρίτη



Εικόνα 4. Αντιπηκτική δράση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης , των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους και του Fondaparinux .

2.3.2 Ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (HMMB)

Οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (HMMB) είναι εξίσου αποτελεσματικές όπως η κλασική ηπαρίνη, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αποτέλεσμα της κλασματοποίησης της κλασικής ηπαρίνης είναι παρασκευή των HMMB, με χημικό (νιτρώδη οξύ, πχ tinzaparin) ή με ενζυμικό (με ηπαριναση, πχ dalteparin, enoxaparin) αποπολυμερισμό, μετατρέποντας μεγάλες αλυσίδες σε μικρότερες.

Η HMMB έχουν μέσο μοριακό βάρος 4500 -5000 Da(εύρος 1000-100000), ουσιαστικά το ένα τρίτο του μοριακού βάρους της κλασικής ηπαρίνης.

Όπως και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, έτσι και HMMB διαθέτουν απαραίτητο πεντασακχαρίτη και διευκολύνουν αντιθρομβωτική δράση της αντιθρομβίνης, όμως με σύγκριση με κλασική ηπαρίνη, η HMMB έχουν μειωμένη δραστηριότητα στο παράγοντα IIa, λόγω μικρού μήκος αλυσίδας σακχαριδίων(λιγότερο από 15). Όσο μικρότερος είναι ο αριθμός των σακχαριδίων, τόσο μειώνεται δράση αντι-IIa παράγοντα και αυξάνεται δράση αντι-Xa παράγοντα

2.3.3 Fondaparinux

Τα τελευταία χρόνια η εξέλιξη στη βιοτεχνολογία έδωσε την ευκαιρία να δημιουργηθεί αντιπηκτικό φάρμακο καινούργιας γενιάς, με προκαθορισμένο σκοπό, που ονομάστηκε Fondaparinux (Arixtra®). Είναι ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης, με MB 1728 Da, η οποίος έχει δημιουργηθεί σαν εκλεκτικός έμμεσος αναστολέας παράγοντα Χα.

Το Fondaparinux προκαλεί ταχεία και αναστρέψιμη δέσμευσή με την AT και την διαμόρφωση στη τελευταία, αυξάνοντας την αντιπηκτική δράση της AT κατά 300 φορές. Το σύμπλεγμα AT-Fondaparinux στη συνέχεια δεσμεύει και αναστέλλει δράση του ενεργοποιημένου FXa, και ακολούθως, μειώνει τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, εμποδίζοντας τη δημιουργία των θρόμβων. Στη συνέχεια το Fondaparinux απελευθερώνεται από τη AT και μπορεί να ενεργοποιήσει επιπλέον τα μόρια AT. Δεν απενεργοποιεί το FIIa και δεν επηρεάζει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Ενδείξεις χορήγησης των ηπαρινών

Οι κυριότερες ενδείξεις χορήγησης είναι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ), η πνευμονική εμβολή, το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, οι Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η εξωσωματική κυκλοφορία και η αιμοκάθαρση.

Η ισορροπία μεταξύ της θρόμβωσης και της αιμορραγίας είναι ιδιαίτερα εύθραυστη και αποτελεί πρόκληση για να διατηρηθεί..

Οι ηπαρίνες μπορούν να προκαλέσουν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, από τις οποίες η συχνότερη είναι η αιμορραγία. Ο κίνδυνος για αιμορραγία σχετίζεται με τη δοσολογία, τα συνοδά νοσήματα (ηπατική νόσος, αλκοολισμός) και τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων (π.χ. αντιαιμοπεταλιακά, αντιφλεγμονώδη). Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις μπορούν να εμφανιστούν ως εκχυμώσεις, οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα, αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα και ενδοκρανική αιμορραγία.

Με βάση πρόσφατες μελέτες, στους ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο που έγινε έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη, ο κίνδυνος μείζονας αιμορραγίας ήταν κάτω από 3%. Άλλη μεγάλη συγκεντρωτική μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος μείζονας αιμορραγίας από HMMB ήταν σημαντικά μικρότερος σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) (1,2% έναντι 2% αντίστοιχα, λόγος πιθανότητας 0,57). Από τις μελέτες που ασχολήθηκαν με αιμορραγικές εκδηλώσεις από τις ηπαρίνες, 26 περιέλαβαν ασθενείς με ΕΒΦΘ και 11 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (STEMI, NSTEMI, ασταθής στηθάγχη). Σε όλες τις μελέτες, η δόση της ενδοφλέβιας UFH τιτλοποιήθηκε ώστε τα επίπεδα APTT να είναι μεταξύ 1,5 και 2,5, ενώ οι ημερήσιες δόσεις της υποδόριας HMMB κυμάνθηκαν μεταξύ 90 και 300 anti-Xa U/kg. Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια TIMI για τον καθορισμό της μείζονος αιμορραγίας, η οποία ορίζεται ως η ενδοκρανιακή αιμορραγία ή η αιμορραγία με πτώση αιμοσφαιρίνης >5 g/dl ή η μείωση του αιματοκρίτη >15%. Η μείζων αιμορραγία σε αυτές τις μελέτες κυμάνθηκε από 0 έως 12,5% (μέσος όρος, 4,4%) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με HMMB και από 0 έως 11,5% (μέσος όρος, 4,4%) σε ασθενείς με θεραπεία με UFH. Η μέση συχνότητα εμφάνισης των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν χαμηλότερη στη ΕΒΦΘ (1,1% με HMMB και 1,9% με UFH), και μεγαλύτερη στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (5,8% με HMMB και 5,4% με UFH). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων HMMB.

Πίνακας 8. Επίπτωση σοβαρής αιμορραγίας από αντιπηκτικά σκευάσματα ανάλογα με την ένδειξη χορήγησής τους. *ΕΒΦΘ: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση*

Αντιπηκτικός παράγοντας	Ένδειξη	Επίπτωση σοβαρής αιμορραγίας (%)
Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)	Προφύλαξη ΕΒΦΘ	3.5 (69/1992)
	Θεραπεία ΕΒΦΘ	2.0 (17/748)
	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	4.5 (386/8606)
Ενοξαπαρίνη	Προφυλαξη ΕΒΦΘ	1,7 (63/3621)
	Θεραπεία ΕΒΦΘ	2.1 (16/754)
	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	4.7 (381/8044)
Δαλτεπαρίνη	Προφυλαξη ΕΒΦΘ	1.5 (15/983)
	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	3.3 (34/1049)
Τινζαπαρίνη	Θεραπεία ΕΒΦΘ	2.0(6/304)
Φονταπαρινοξη	Προφυλαξη ΕΒΦΘ	2.7(96/3616)
	Θεραπεία ΕΒΦΘ	1.2 (12/1098)
	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	2.2 (217/10.057)

ΟΙ

ΗΜΜΒ χορηγούνται ευρέως ως αντιπηκτική θεραπεία, λόγω της εύκολης χρήσης τους και της απουσίας υποχρεωτικής εργαστηριακής παρακολούθησής. Οι ΗΜΜΒ απεκκρίνονται εξ ολοκλήρου από τους νεφρούς και, κατά συνέπεια, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, επειδή μπορούν να συσσωρεύονται και να αυξάνουν το κίνδυνο της αιμορραγίας. Η UFH, ωστόσο, μεταβολίζεται, κυρίως από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα.

Στην περίπτωση εμφάνισης μείζονας αιμορραγίας από την ηπαρίνες, χρησιμοποιείται ως αντίδοτο η θειική πρωταμίνη. Συνιστάται δόση 1 mg πρωταμίνης ανά 100 μονάδες ηπαρίνης UFH). Όμως η θειική πρωταμίνη μπορεί να ανατρέψει μόνο το 60-80% της αντιπηκτικής δράσης των ΗΜΜΒ δεν συνδέεται με το μόριο χαμηλού μοριακού βάρους λόγω του μειωμένου θειικού φορτίου της fondaparinux, αρα δεν προκαλεί αντιστροφή της

αντιπηκτικής δράσης του. Ο παράγοντας VII (rFVIIa) είναι ο εκτενέστερα μελετημένος παράγοντας αναστροφής της δράσης του fondaparinux, και χορηγείται σε ενδοφλέβια έγχυση bolus 90 µg/kg 2 ώρες αργότερα.

2.4 Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Η ομάδα των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (vitamin K antagonists, VKA) εκπροσωπείται από τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, στα οποία περιλαμβάνονται η Warfarin, η Acenocoumarol, η Fenprocoumon και η Fluindione. Τα φάρμακα αυτά έχουν στενό θεραπευτικό παράθυρο που επηρεάζεται από γενετική ποικιλομορφία, φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και διατροφή. Στην Ελλάδα κυκλοφορεί μόνο η ασενοκουμαρόλη.

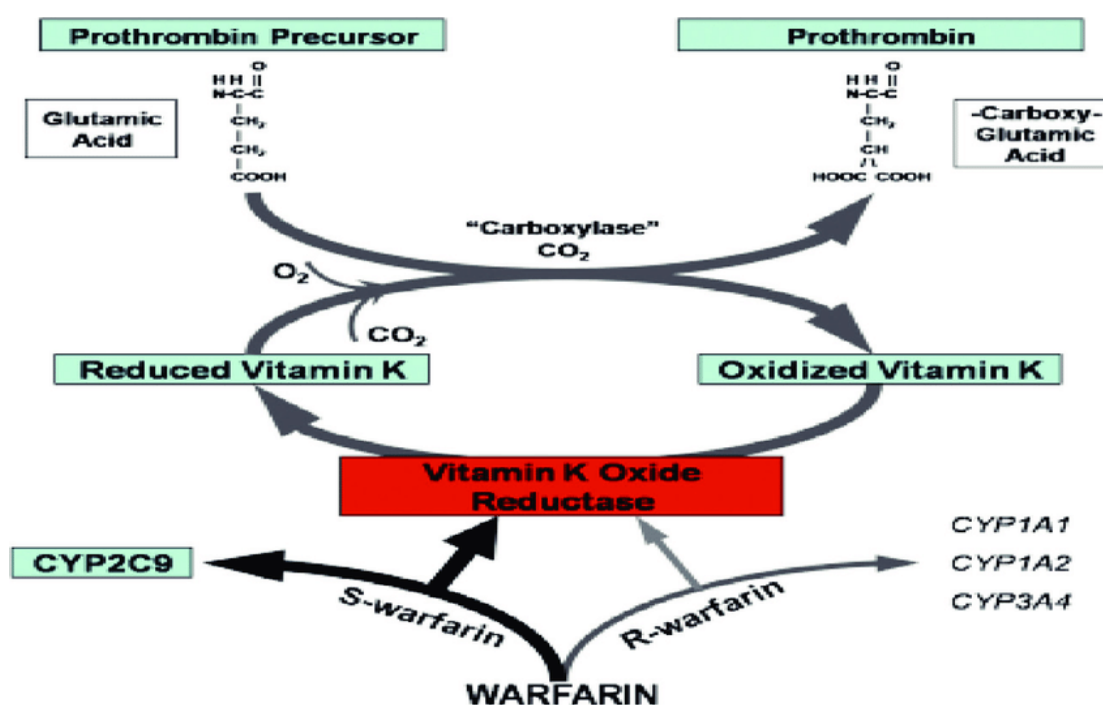
Στη δεκαετία του 1920, τα βοοειδή στις βόρειες πολιτείες των ΗΠΑ και στον Καναδά προσβλήθηκαν από μια ασυνήθιστη ασθένεια, με κύριο χαρακτηριστικό τη θανατηφόρα αιμορραγία, η αιτία της οποίας αποδόθηκε στο μouxλιασμένο ενσίρωμα από γλυκό τριφύλλι. Το 1921 ο κτηνίατρος LM Roderick στη Βόρεια Ντακότα έδειξε ότι περιείχε έναν αιμορραγικό παράγοντα που μείωνε τη δραστηριότητα της προθρομβίνης. Το 1940 ο Karl Link ανακάλυψε τον αντιπηκτικό παράγοντα 3,3'-methylenebis (4-υδροξυκουμαρίνη) στο γλυκό τριφύλλι, ενώ το 1948 κατόρθωσε να παρασκευάσει τη βαρφαρίνη. Η ονομασία Warfarin προέρχεται από το WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) και -arin από την κουμαρίνη. Η Warfarin είναι πλέον το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό στον κόσμο.

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα η Warfarin χρησιμοποιείται από τουλάχιστον 1% του συνολικού πληθυσμού του Ηνωμένου Βασιλείου, ενώ το 8% των ατόμων είναι ηλικίας άνω των 80 ετών. Παρ' όλα αυτά η χρήση της Warfarin μειώνεται συνεχώς σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες και στις ΗΠΑ, ενώ αυξάνεται η χρήση των DOACs.

Η Warfarin αναστέλλει την ικανότητα του ήπατος να χρησιμοποιεί τη βιταμίνη Κ, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για τη σύνθεση μερικών παραγόντων πήξης. Πιο συγκεκριμένα, η Warfarin αναστέλλει το σύμπλοκο της αναγωγάσης 2,3 εποξειδίου της βιταμίνης Κ (Vitamin K Oxide Reductase 1, VKORC1) (εικ.5) εμποδίζοντας τη μετατροπή της βιταμίνης Κ στην ενεργό μορφή της και επομένως την παραγωγή των παραγόντων πήξης που

εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ. Έτσι η αναστολή του VKORC1 μειώνει την παραγωγή των λειτουργικών παραγόντων της πήξης (II, VII, IX και X) και των πρωτεϊνών C, S και Z, με αποτέλεσμα την αντιπηκτική δράση της.

Η αντιπηκτική δράση εμφανίζεται μετά από 48-72 ώρες, μέχρι να εξαντληθούν οι παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ, οι οποίοι ενεργοποιήθηκαν πριν από την χορήγηση των VKAs. Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης, το πρώτο αντιπηκτικό αποτέλεσμα οφείλεται στη μείωση του ενεργού παράγοντα VII ο οποίος έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, περίπου 6 ώρες. Οι παράγοντες II, IX, X έχουν χρόνο ημίσειας ζωής 36-72 ώρες, οπότε απαιτούνται αντίστοιχες ώρες για την επίτευξη της αντιπηκτικής δράσης.



Εικόνα 5. Μηχανισμός δράσης της βαρφαρίνης

Ενδείξεις χορήγησης των VKA

Οι κυριότερες ενδείξεις είναι η πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή, η θεραπεία της ΕΒΦΘ και της πνευμονικής εμβολής, η παρουσία

μεταλλικών προσθετικών βαλβίδων και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

Η συνηθέστερη παράμετρος που χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι το INR το οποίο πρέπει να κυμαίνεται από 2-3 με βάση την υποκείμενη νόσο.

Μελέτες παρατηρήσεις έδειξαν ότι ο κίνδυνος για μεγάλη αιμορραγία ήταν 4-9%. Ανάμεσα σ αυτές οι ενδοκρανιακές αιμορραγίες καταλαμβάνουν ιδιαίτερη θέση, λόγω της υψηλής νοσηρότητας και θνησιμότητας και η εμφάνισή τους μπορεί να φτάσει μέχρι ποσό 0,9% των ασθενών που λαμβάνουν σε ασθενείς με χρήση VKA, από τις οποίες το 0,6% είναι θανατηφόρες. Οι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία περιλαμβάνουν την ηλικία. Από την μελέτη του Landefeld, διαπιστώθηκε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είχαν 3,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονας αιμορραγίας. Το INR πάνω από 4 αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Άλλοι παράγοντες παράγοντες κινδύνου είναι τα επίπεδα της κρεατινίνης και τα γενετικά χαρακτηριστικά (μεταλλάξεις *VKORC1* και *CYP2C9*). Σε πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκε ότι οι παραλλαγές στους γονότυπους του *CYP2C9* συνδέονταν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγικές επιπλοκές ($P < 0,00001$), ενώ ο *VKORC1* δεν έδειξε παρόμοια συσχέτιση. Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων (π.χ. Acetylsalicylic acid) αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο κατά 2,5 , ενώ η τριπλή θεραπεία με Warfarin, Salospir και Clopidogrel κατά 3 φορές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με Warfarin Στο πλάσμα οι VKAs συνδέονται με την αλβουμίνη και έτσι εμποδίζεται η μεταφορά τους στο ΕΝΥ, τα ούρα και το μητρικό γάλα. Όμως, τα φάρμακα που έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με τη θέση δέσμευσης όπως π.χ. οι σουλφοναμίδες, μπορούν να απελευθερώσουν τους VKAs από τη λευκωματίνη και να οδηγήσουν σε παροδική υψηλή δραστηριότητά τους. Τέλος τρόφιμα(όπως πράσινα λαχανικά, λάχανο, σπαράγγι) μπορούν να μεταβάλλουν την αντιπηκτική τους δράση, είτε προκαλώντας χαμηλά επίπεδα INR και κίνδυνο θρόμβωσης, είτε με υψηλά επίπεδα INR και κίνδυνο αιμορραγίας

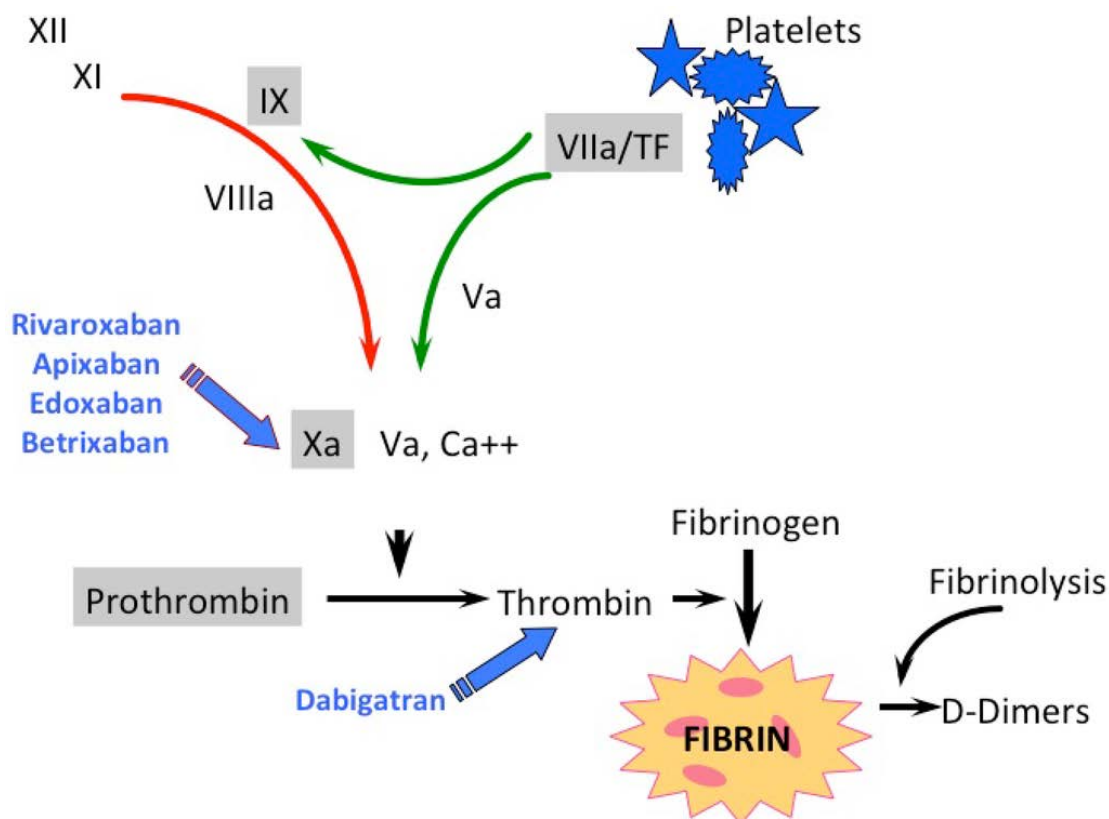
Όσον αφορά τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν Warfarin και χρειάζονται προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, στη μελέτη BRIDGE βρέθηκε ότι σοβαρή αιμορραγία εμφανίστηκε στο 1,3% των ασθενών (12 από τους 918) στην ομάδα που δεν έγινε γεφύρωση και στο 3,2% (29 από τους 895) στην ομάδα γεφύρωσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μη γεφύρωση ήταν ανώτερη από τη γεφύρωση όσον αφορά τη μεγάλη αιμορραγία. Είναι αξιοσημείωτο ότι σ αυτή τη μελέτη καμία από τις περιπτώσεις μεγάλης αιμορραγίας δεν ήταν θανατηφόρα.

2.5 Νεότερα από του στόματος Αντιπηκτικά

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν γίνει πολλές προσπάθειες παρασκευής αντιπηκτικών που χορηγούνται από το στόμα με σκοπό να αντικαταστήσουν τις ηπαρίνες και τις VKAs στην πρόληψη και τη θεραπεία των θρομβοεμβολικών παθήσεων και της κολπικής μαρμαρυγής. Ετσι δημιουργήθηκε ο πρώτος DOAC, (Ximelagatran) που ήταν άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, ο οποίος αποσύρθηκε το 2006, λόγω ηπατοτοξικότητας κατά τη διάρκεια των δοκιμών.

Από το 2008 και μετά κυκλοφορούν τα DOAC, μετά από έγκριση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, στα οποία περιλαμβάνονται οι αναστολείς της θρομβίνης (Dabigatran- Pradaxa 2008) και οι αναστολείς του παράγοντα Xa που είναι η Rivaroxaban (Xarelto) 2011, Apixaban και Edoxaban (Lixiana 2015), το οποίο δεν διατίθεται στην Ελλάδα.

Τα πλεονεκτήματα των DOACs έναντι των VKA περιλαμβάνουν την επίτευξη ταχύτερης αντιπηκτικής δράσης εντός 1-4 ωρών μετά την πρώτη δόση, την επίτευξη παρόμοιας και σε ορισμένες περιπτώσεις ανωτέρας αποτελεσματικότητας, την έλλειψη ανάγκης «γεφύρωσης» με ηπαρίνες, και παρακολούθησης του INR, την εμφάνιση λιγότερων αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα και τέλος τη βελτίωση της ικανοποίησης των ασθενών.



Εικόνα 6 Μηχανισμός δράσης των DOACs (Heike Schwarb, 2016)

Ένδείξεις χορήγησης των DOACs

Οι συχνότερες είναι η πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή και η πρόληψη και θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης.

Όπως σε κάθε αντιπηκτική αγωγή, έτσι και στα DOACs έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες, με πιο συχνή την αιμορραγία. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, τα DOACs, έχουν μειώσει τον κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας, ενώ για τις μείζονες και άλλου είδους αιμορραγίες τα αποτελέσματα ποικίλουν. Η ετήσια επίπτωση αιμορραγίας κατά την θεραπεία με DOACs είναι 2-5% για μείζονες, 0,5-1% για θανατηφόρες και 0,2-0,4% για ενδοκρανιακές αιμορραγίες.

2.5.1 Αναστολείς της Θρομβίνης

Dabigatran

Η ετεξιλική Dabigatran είναι ένα μη δραστικό μικρομοριακό προφάρμακο. Μετά από χορήγηση από το στόμα απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε Dabigatran μέσω υδρόλυσης, καταλυόμενης από την εστεράση στο πλάσμα και το ήπαρ. Είναι ένας αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, η οποία κατά την διεργασία της πήξης μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες. Έχει χρόνο ημιζωής 12-17 ώρες, βιοδιαθεσιμότητα 6.5% και αποβολή από τους νεφρούς κατά 80%[65].

Το 2009 δημοσιεύτηκε η πρώτη μεγάλη μελέτη των νέων από του στόματος αντιπηκτικών. Στη μελέτη φάσης III RE-LY, έγινε σύγκριση μεταξύ δύο δόσεων Dabigatran etexilate (110 ή 150 mg BID) με Warfarin σε 18.113 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι το Dabigatran ήταν μη κατώτερο της Warfarin και στις 2 δόσεις, όσον αφορά τα ΑΕΕ και τη συστηματική εμβολή. Το κύριο σημείο ασφάλειας αυτής της μελέτης ήταν η μείζων αιμορραγία, που ορίζεται ως η μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 2,0 g/dL, μετάγγιση τουλάχιστον 2 μονάδων αίματος ή συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο. Την εποχή δεν υπήρξε διαθέσιμο αντίδοτο για τη Dabigatran. Είναι αξιοσημείωτο ότι Dabigatran μπορεί να αποβληθεί από τον οργανισμό με αιμοκάθαρση (περίπου 60% του φαρμάκου σε διάστημα 2-3 ωρών). Από την μελέτη RE-LY βρέθηκε επίσης ότι με το Dabigatran παρουσιάστηκε μείωση των ενδοκρανιακών αιμορραγιών κάτω του ενός τρίτου σε σύγκριση με τη Warfarin (ελάττωση κατά 0,12%/έτος στην ομάδα με Dabigatran 110 mg, 0,10% /έτος με Dabigatran 150 mg, έναντι 0,38%/έτος στην ομάδα με Warfarin). Αναφορικά με τις μεγάλες αιμορραγίες το Dabigatran σε δόση 110 mg σε σύγκριση με τη Warfarin παρουσίασε χαμηλότερα ποσοστά (2,71%/έτος στην ομάδα με Dabigatran 110 mg σε έναντι 3,36% /έτος της ομάδας της Warfarin). Αντίθετα, το Dabigatran που χορηγήθηκε σε δόση 150 mg παρουσίασε παρόμοια ποσοστά μείζονος αιμορραγίας 3,11% /έτος έναντι της Warfarin[67].

Σε ό που αφορά τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας , μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης έδειξε αυξημένο κίνδυνο κατά 18% στην ομάδα με Dabigatran 150 mg σε σύγκριση με τη Warfarin.[66]

Σχετικά με τη θνησιμότητα δε βρέθηκαν μεγάλες διαφορές μεταξύ των ομάδων (3,75%/έτος με 110 mg Dabigatran (P=0,13), 3,64%/έτος με 150 mg Dabigatran (P=0,051) έναντι 4,13%/έτος με τη Warfarin).[.

Μια άλλη μελέτη η Re-COVER έκανε σύγκριση της Dabigatran 150 mg δυο φορές την ημέρα με την Warfarin για την θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ. Τα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας ήταν (1,6% έναντι 1,9% αντίστοιχα) με την πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων στην ομάδα της Dabigatran να αφορούν το γαστρεντερικό ή το ουρογεννητικό σύστημα.

Η χορήγηση του Dabigatran έχει αντένδειξη στην σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της απέκκρισης του απο τα νεφρούς κατά 80-85%. Οι ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία, λόγω συσσώρευσης του. Ο χρόνος ημιζωής του Dabigatran αυξάνεται σε 13-23 ώρες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) έως και 22-35 ώρες με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl < 30 mL/min). Το ποσοστό μείζονος αιμορραγίας είναι 5,1% ανα 100 ασθενείς/έτος) , όμως η δράση του Dabigatran μπορεί να αναστραφεί με το ειδικό αντίδοτο Idarucizumab Το αντίδοτο αυτό χορηγείται στις σοβαρές αιμορραγίες , που απαιτούν χειρουργικές επεμβάσεις Η συνιστώμενη δόση Idarucizumab είναι 5 g, δηλαδή 2 φιαλίδια των 2,5 g, χορηγούμενα ενδοφλεβίως για 5 έως 10 λεπτά. Η χρήση την Idarucizumab είναι ασφαλής, με λίγες παρενέργειες όπως πονοκέφαλος, υπερευαισθησία, και άλγος στην πλάτη. Τα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά την χρήση του αντιδότη αναφέρεται ότι είναι πλέον χαμηλά και οφείλονται στην καθυστερημένη έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής.

2.5.2 Αναστολείς του παράγοντα Χα

Ο παράγοντας Χα αποτελεί ένα κομβικό σημείο στον καταρράκτη της πήξης , ένα μόριο FXa καταλύει το σχηματισμό περίπου 1.000 μορίων θρομβίνης και έτσι η στόχευση του FXa θα μπορούσε να είναι πιο αποτελεσματική αντιπηκτική αγωγή απ' ότι η στόχευση της θρομβίνης

Rivaroxaban

Η Rivaroxaban είναι ένας επιλεκτικός άμεσος αντιστρεπτός αναστολέας του ενδογενούς παράγοντα Χα. Είναι μία οξαζολιδινονη, με χαμηλή διαλυτότητα και υψηλή διαπερατότητα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 7-11 ώρες, απορροφάται ταχέως και έχει βιοδιαθεσιμότητα περίπου 80%, η οποία αυξάνεται με την τροφή. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και στους νεφρούς. Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), τα επίπεδα του Rivaroxaban στο πλάσμα μπορούν να αυξηθούν κατά 1,6 φορές , οδηγώντας σε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.

Στη διπλή τυφλή μελέτη ROCKET AF[72,73,75], 14.264 ασθενείς με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Rivaroxaban (σε δόσεις 20 mg, και 15 mg (με CrCl: 30-49) και Warfarin και εξετάστηκε η μη κατωτερότητα του Rivaroxaban έναντι του Warfarin. Αιμορραγίες παρουσιάστηκαν στην ομάδα με Rivaroxaban σε 1475 άτομα έναντι 1449 στην ομάδα με Warfarin (ποσοστά 14,9% έναντι 14,5% αντίστοιχα). Τα ποσοστά της ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν χαμηλότερα στην ομάδα με Rivaroxaban έναντι εκείνης με Warfarin (0,5%/έτος έναντι 0,7%/έτος αντίστοιχα), ενώ παρουσιάστηκαν περισσότερες αιμορραγίες από το ΓΕΣ στους ασθενείς που έλαβαν Rivaroxaban σε σύγκριση με τη Warfarin, απόν τις οποίες οι θανατηφόρες αιμορραγίες ήταν λιγότερες (0,2% στη Rivaroxaban έναντι 0,5% στη Warfarin).

Apixaban

Η Apixaban(Eliquis) είναι ένας επιλεκτικός, από του στόματος άμεσος αναστολέας του ελεύθερου και δεσμευμένου σε θρόμβο παράγοντα Χα. Η Apixaban δεν έχει άμεση επίδραση στη συσσώρευση αιμοπεταλίων, αλλά αναστέλλοντας τον παράγοντα Χα, μειώνει έμμεσα το σχηματισμό θρόμβου

που προκαλείται από τη θρομβίνη. Μόνο σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση της κρεατινίνης 15-29 ml/min) η Apixaban θα πρέπει να χορηγηθεί σε μειωμένη δόση των 2,5mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως, αφού μόνο το 27% περίπου αποβάλλεται μέσω της νεφρικής οδού.

Η τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη ARISTOTELE,[82,83] που δημοσιεύτηκε το 2011, σύγκρινε την Apixaban (2 δόσεις των 5 mg δυο φορές την ημέρα και 2.5 mg δυο φορές την ημέρα) με τη Warfarin σε 18201 ασθενείς με ΚΜ μη βαλβιδικής αιτιολογίας. Η Apixaban απέδειξε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα στη πρόληψη ΑΕΕ . Τα επεισόδια ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν κατά 49% λιγότερα για την Apixaban έναντι της Warfarin (0,33%/έτος και 0,8%/έτος αντίστοιχα), ενώ οι μείζονες αιμορραγίες ήταν 2,13%/έτος με την Apixaban έναντι 3,09%/έτος με τη Warfarin (ελάττωση κατά 31%). Η ολική θνησιμότητα ήταν 3,52% για τη Apixaban έναντι 3,94% για τη Warfarin (μείωση κατά 11%).

.

Edoxaban

Το FDA ενέκρινε το 2014 τη χρήση του Edoxaban. Αναστέλλοντας τον παράγοντα Χα, μια βασική πρωτεΐνη στην αλληλουχία της πήξης, η Edoxaban αποτρέπει τη σταδιακή ενίσχυση των πρωτεϊνικών παραγόντων που απαιτούνται για το σχηματισμό θρόμβων αίματος. Η μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα επιτυγχάνονται σε 1–2 ώρες μετά την κατάποση. Το φάρμακο εκκρίνεται, κατά 62% από τα κόπρανα και κατά 35% από τα ούρα.

Στη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη ENGAGE-AF TIMI 48,[84] συγκρίθηκαν 21.026 ασθενείς με ΚΜ που έλαβαν Edoxaban (σε δόσεις 30 και 60 mg), με εκείνους που έλαβαν Warfarin. Βρέθηκε μη κατωτερότητα της Edoxaban έναντι του Warfarin. Ο ετήσιος κίνδυνος για αιμορραγικό ΑΕΕ ήταν 0,26% για τη Edoxaban σε δόση 60mg, 0,16% για Edoxaban σε δόση 30 mg και 0,47% για τη Warfarin. Αναφορικά με τις ενδοκρανιακές αιμορραγίες τα ποσοστά ήταν 0,85%, 0,39% και 0,26% για Warfarin, Edoxaban 60mg, Edoxaban 30mg αντίστοιχα.

Η πρώτη δημοσιευμένη μελέτη με τα αποτελέσματα του Andexanet Alfa έδειξε ότι σε 12 ώρες επιτεύχθηκε αιμόσταση στο 82% των ασθενών (85% στις γαστρεντερικές αιμορραγίες και 80% στις ενδοκρανιακές αιμορραγίες), όμως στις 30 μέρες το 10% των ασθενών παρουσίασε θρομβωτικό επεισόδιο. Ως εκ τούτου, ο FDA ζήτησε μια επιπλέον τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, η οποία δημοσιεύτηκε το 2024 . Στη μελέτη συμμετείχαν 530 ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που ήταν σε αντιπηκτική αγωγή με αναστολείς του παράγοντα Χα. Από αυτούς 263 έλαβαν Andexanet Alfa και 267 το συμπύκνωμα του συμπλέγματος της προθρομβίνης (prothrombin complex concentrate, PCC). Η αιμόσταση επιτεύχθηκε στο 67,0% στην ομάδα του Andexanet Alfa έναντι 53,1%, στην άλλη ομάδα. Θρομβωτικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε 10,3% έναντι 5,6% αντίστοιχα, ενώ Ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια στο 6,5% και 1,5% αντίστοιχα. Τελικά, αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς, με αιμορραγία από αναστολείς Χα, με τη χορήγηση του Andexanet Alfa είχαν καλύτερο έλεγχο της αιμόστασης σε σύγκριση με το PCC, αλλά με περισσότερα θρομβωτικά επεισόδια,

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Η αντιθρομβωτική θεραπεία πρέπει να τηρεί δύο βασικές αρχές. Πρώτον, τη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων και δεύτερον, τη μείωση των αιμορραγικών συμβάντων.

. Στις δυτικές χώρες περίπου 1-2% του πληθυσμού λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή με τα DOACs (68-79%) να έχουν υπερκεράσει τους VKA.. Το δεδομένο αυτό σχετίζεται με την πιο εύκολη δοσολογία το DOAC, τον μη απαιτούμενο εργαστηριακό έλεγχο για ρύθμιση της δόσης, τις ελαχιστες αλληλεπιδράσεις με τα φάρμακα, την ταχεία έναρξη δράσης και σύντομο χρόνο ημιζωής. Η ευρεία χρήση των αντιπηκτικών περιλαμβάνει κίνδυνο μείζονος και μικρής αιμορραγίας ,τα οποία έχουν ανοδική τάση, λόγω της

αυξανόμενης ηλικίας, των συννοσηροτήτων και της αυξανόμενης συχνότητας της εμφάνισης ΚΜ, από τους ανθρώπους άνω των 65 ετών φτάνει το 12,7%.

Από μελέτες παρατηρήθηκε ότι η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας στους ασθενείς με χρήση αντιπηκτικών από στόμα ήταν περίπου 2 με 3 φορές μεγαλύτερη, από αυτούς που δεν τα χρησιμοποιούσαν. Η πιο μεγάλη αύξηση βρέθηκε στα επεισόδια ελάσσονας αιμορραγίας, η οποία ήταν 26 φορές υψηλότερη, ακολουθούμενη από τη γαστρεντερική αιμορραγία, η οποία αυξήθηκε κατά 7,3 φορές. Το ποσοστό μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς με λήψη αντιπηκτικών φτάνει έως το 2-3,5% ετησίως και το ποσοστό της ενδοκρανιακής αιμορραγίας φτάνει έως 0,3-0,5%. Όσον αφορά την θνησιμότητα, σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία είναι περίπου στο 26-30% έναντι εκείνων με εξωκρανιακή αιμορραγία που είναι περίπου 15,4%. Με την είσοδο DOAC στην σημερινή ζωή, αναφέρονται χαμηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και σημαντική μείωση της ενδοκράνιας αιμορραγίας. Μια ανάλυση έδειξε ότι, στους ασθενείς που παίρνουν νέα αντιπηκτικά από το στόμα, το 1,8% εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία, και από αυτούς το 61% παρουσίασαν αιμορραγία του ΓΕΣ και μόνο 0,2% ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν DOACs μπορούν να εμφανιστούν οι τρεις πιο συχνές μείζονες αιμορραγίες που οδηγούν σε νοσηλεία, η ενδοκρανιακή και η γαστρεντερική αιμορραγία ή η αιμορραγία που σχετίζεται με το τραύμα. Η γρήγορη και αποτελεσματική υποστήριξη, καθώς και η αναστροφή της επίδρασης των αντιπηκτικών φαρμάκων είναι ζωτικής σημασίας για την καλή έκβαση των ασθενών. Οι παράγοντες αναστροφής, όπως το Idarucizumab και το Andexanet Alfa, αποτελούν πλέον διαθέσιμα εργαλεία για την διαχείριση αιμορραγίας από τα DOACs. Το ποσοστό αιμοστασης είναι αρκετά επιτυχημένο και ανέρχεται σε 78,5%. Είναι ευνόητο ότι η αδυναμία επίτευξης αιμόστασης σχετίστηκε με μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων. Όμως, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι μετά την αναστροφή με τη βοήθεια των αντιδότην αυξάνεται ο κίνδυνος θρόμβωσης σε ποσοστό 4,6%, ο οποίος ήταν ιδιαίτερα υψηλότερος με το Andexanet Alfa (10,7%).

3.1 Ορισμοί της αιμορραγίας

Η αξιολόγηση της αιμορραγίας περιλαμβάνει τις απειλητικές για την ζωή καταστάσεις, τα κρίσιμα συμβάντα, καθώς και το ρυθμό και τον όγκο απώλειας του αίματος. Η μαζική αιμορραγία καθορίζεται με βάση τον όγκο αιματος, με τον ρυθμό αιμορραγίας, τον αριθμό των μονάδων αίματός που χρειάστηκε για μετάγγιση. Στην κλινική πράξη οι ορισμοί της αιμορραγίας σχετίζονται με δεικτική σοκ, δηλαδή ένας λόγος καρδιακού ρυθμού προς αρτηριακή συστολική πίεση ≥ 1.0 , ακόμα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την Hb, σαν παράγοντας πρόβλεψης της απώλειας αιματος. Επίσης, κρίσιμη μπορεί να ονομάζεται η αιμορραγία, με μικρότερο όγκο σε μια κρίσιμη περιοχή (π.χ., ενδοκρανια)

Με βάση πολυκεντρικές μελέτες έχουν θεσπιστεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης της βαρύτητας των αιμορραγιών, από τα οποία τα ευρέως αποδεκτά είναι το ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), GUSTO, TIMI και BARS. Τα συστήματα ISTH, GUSTO, και TIMI περιλαμβάνουν τρία, ενώ το BARS πέντε επίπεδα σοβαρότητας της αιμορραγίας[3].

Πίνακας 9. Τα συστήματα ταξινόμησης της βαρύτητας της αιμορραγίας ISTH, GUSTO, TIMI και BARS (Piran S.,2019)

ταξινόμηση	ISTH	TIMI	GUSTO	BARS
μειζονος αιμορραγία	θανατηφόρα αιμορραγία ή συμπτωματική συν κρίσιμη αιμορραγία οργάνων ή πτώση αιμοσφαιρίνης $\geq 2\text{g/dL}$ ή	θανατηφόρα αιμορραγία ή ενδοκράνια με $\text{Hb} \geq 5\text{ g/dL}$ ή $\text{Ht} \geq 15\%$ απόλυτη τιμή	Σοβαρή ή απειλητική για την ζωή αιμορραγία που είναι ενδοκράνια ή με αιμοδυναμική αστάθεια και	<u>Τυπος 5α</u> Πιθανή Θανατηφόρα αιμορραγία <u>Τυπος 5β</u> Επιβεβαιωμένη Θανατηφόρα αιμορραγία

	μετάγγιση ≥ 2 μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων		απέτη παρέμβαση	<u>Τυπος 4</u> Σχετίζεται με CABG <u>Τυπος 3</u> Εμφανής αιμορραγία πτώση Hb ≥ 3 g/dL, οποιαδήποτε μετάγγιση ή που απαιτούν παρεμβάσεις για ενδοκρανιακή / ενδοφθαλμια αιμορραγία <u>Τυπος 2</u> εμφανές, εφαρμόσιμο σημάδι αιμορραγίας
κλινικά σημαντική μη μείζων αιμορραγία (CRNMB)	αιμορραγία που απαιτεί ιατρική παρέμβαση	Ελάσσων: κλινικά εμφανής αιμορραγία με πτώση Hb < 5 ή Ht: < 12% Δεν παρατηρείται	Μέτρια: απαιτείται μετάγγιση αίματος (χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση)	<u>Τυπος 2</u> εμφανές, εφαρμόσιμο σημάδι αιμορραγίας που απαιτούν παρέμβαση ή νοσηλεία

		απώλεια αίματος: Πτώση Hb ≥4g/dL ή πτώση Ht ≥ .12% Εμφανής αιμορραγία που απαιτεί παρέμβαση		
ελάχιστη	Δεν ορίζεται	εμφανής αιμορραγία συν αιμοσφαιρίνη <3 g/dL ή Ht < 10%	ήπια: αιμορραγία που δεν πληροί τα παραπάνω κριτήρια ούτε για σοβαρή, ούτε για μέτρια	<u>Τυπος 1</u> αιμορραγία που δεν απαιτεί αντιμετωπίσιμ η

Το σύστημα ISTH βαθμολογεί την αιμορραγία ανάλογα με την κλινική της σημασία σε μη χειρουργικούς ασθενείς και επίσης ορίζει μια προγνωστική ταξινόμηση για τη μείζονα αιμορραγία για την αξιολόγηση του κινδύνου βραχυπρόθεσμου θανάτου εντός 30 ημερών κατά τη διάρκεια της λήψης από του στόματος αντιπηκτικών.

Τα συστήματα GUSTO και TIMI είναι από τα περισσότερα ευρέως χρησιμοποιούμενα, που αναπτύχθηκαν στην καρδιολογία, σε ασθενείς με OEM με ανάσπαση ST που ελαβαν θρομβόλυση. Η ταξινόμηση TIMI βασίζεται στο εργαστηριακό έλεγχο (π.χ. αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), ενώ το

GUSTO περιλαμβάνει κυρίως αιμορραγίες απειλητικές για τη ζωή, όπως είναι η ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Το σύστημα BARC δημιουργήθηκε το 2010 και προέκυψε από την ανάγκη να καλυφθούν τα μειονεκτήματα των προηγούμενων συστημάτων αιμορραγίας. Αυτή η κλίμακα βοηθάει τους γιατρούς να αξιολογήσουν τη σοβαρότητα της αιμορραγίας και να επιλέξουν σωστά το απαραίτητο επίπεδο παρέμβασης και αξιολόγησης των κινδύνων αιμορραγίας στην κλινική πράξη. Οι ταξινομήσεις περιλαμβάνουν την αναγνώριση της αιτίας της αιμορραγίας, με άμεσο σκοπό τον περιορισμό της απώλειας αίματος και το τελικά την επαρκή αιμάτωση και οξυγόνωση των ζωτικών οργάνων. Τα συστήματα αυτά παρουσιάζουν ετερογένεια η οποία μπορεί τουλάχιστον εν μέρει να εξηγήσει τη μεταβλητότητα στο ποσοστό των αιμορραγικών επεισοδίων με τα αντιπηκτικά φάρμακα.

Δεδομένα αιμορραγιών

Η σοβαρή αιμορραγία είναι πολυ ανησυχητική επιπλοκή της αντιπηκτικής θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας από Warfarin εξέρχεται σε 15-20% ετησίως, με απειλεπτική για την ζωή να έρχεται σε 1-3% ετησίως. Τελευταίο καιρό, η χρήση των DOAC, αυξάνεται κάθε χρόνο, αυτά σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και ενδοκράνιας αιμορραγίας, η οποία συχνά γίνεται μοιραία. Παρόλο που DOAC μειώνουν κίνδυνο της αιμορραγίας σε σύγκριση με Warfarin, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας από DOAC φτάνει 2-4% και άλλο 10-12% των ασθενών εμφανίζουν κλινικά σημαντική μη μείζονα αιμορραγία.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση μελετών παρατήρησης στην κοιλιακή μαρμαρυγή, βρέθηκε ότι η σχετική μείωση κινδύνου για μείζονα αιμορραγία με το Apixaban ήταν 38% σε σύγκριση με τη Warfarin, 35% με το Dabigatran και 46% με το Rivaroxaban, ενώ ο απόλυτος κίνδυνος μειώσεων ήταν 1,7%, 1,4% και 1,2%, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο διαφέρουν σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία από τους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Σ'αυτούς τους ασθενείς η νεότερη ηλικία, και η περιορισμένη χρήση αντιαιμοπεταλιακών, φαρμάκων σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο για αιμορραγία, όμως το υψηλότερο ποσοστό

εμφάνισης καρκίνου και η εντονότερη αρχική αντιπηκτική αγωγή σχετίζονται με υψηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο.

Ο πιο συχνή από μείζονος αιμορραγίας με χρήση από του στόματος αντιπηκτικά είναι το γαστρεντερικό σύστημα , με πιο υψηλό κίνδυνο για σοβαρή γαστρεντερική αιμορραγία με Dabigatran και Rivaroxaban. Οτι αφορά το ICH, με χρήση DOAC παρουσιάστηκε μείωση κατά 50% σε σύγκριση με τα VKAs.

Πίνακας 10. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι μείζονος αιμορραγίας σε δοκιμές που συγκρίνουν VKA με DOACs.

Ένδειξη	Αριθμός δοκιμών	Τυπος μεγάλης αιμορραγίας	VKA	DOAC
Κολπική μαρμαρυγή	4	Ολες μεγάλες αιμορραγίες Σχετιζόμενη με αντιπηκτικά Ενδοκρανιακή	1769 583(33%)) 425(24%)	2091 1005(48%) 272(13%)
Θεραπεία VTE	7	Ολες μεγάλες αιμορραγίες Σχετιζόμενη με αντιπηκτικά Ενδοκρανιακή	263 83(32%) 45(17%)	161 50(31%) 17(11%)

3.2 ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ

Για κάθε ασθενή με αιμορραγία μετά από αντιπηκτική αγωγή το πρώτο βήμα είναι να αξιολογηθεί η τοποθεσία και η σοβαρότητα της αιμορραγίας, καθώς και η αιμοδυναμική σταθερότητα του ασθενούς. Οι κατευθυντήριες γραμμές τονίζουν την ανάγκη μείωσης του κινδύνου της αιμορραγίας στους ασθενείς που παίρνουν την αντιπηκτική αγωγή λαμβάνοντας υπόψιν σημαντικές πληροφορίες, όπως είναι το είδος του αντιπηκτικού, ο χρόνος της τελευταίας δόσης, οι συννοσηρότητες και η ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων .

Τα συμπτώματα της σοβαρής αιμορραγίας ποικίλλουν ανάλογα με την εντόπιση.

- Ανώτερο αναπνευστικό: αυτόματο αιμάτωμα, με κλινική εικόνα δυσφωνία, οίδημα του αυχένα και δύσπνοια.
- Ενδοκρανιακή αιμορραγία: Τα νευρολογικά συμπτώματα εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες όπως κεφαλαλγία, έμετοι, μείωση του επιπέδου συνείδησης και άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις.
- Καρδιαγγειακό σύστημα: μπορεί να εκδηλωθεί και ως καρδιακός επιπωματισμός.
- Γαστρεντερικό σύστημα: μέλαινες κενώσεις, καφεοειδείς έμετοι, συμπτώματα υποογκαιμίας
- Οπισθοπεριτοναϊκές περιοχές: ψηλαφητή μάζα και εκχυμώσεις στις πλευρές, στο όσχεο ή στο του μηρό.
- Θωρακας: ταχύπνοια, ακροαστική σιγή, ταχυκαρδία, υπόταση.

Η σοβαρή απώλεια αίματος οδηγεί σε ανεπαρκή έλλειψη O₂ σε κυτταρικό επίπεδο, δηλαδή η ζήτηση οξυγόνου γίνεται μεγαλύτερη από την παροχή οξυγόνου, αυτό οδηγεί σε αναερόβιο μεταβολισμό. Στο ιστικό επίπεδο, η υποογκαιμία και η αγγειοσύσπαση οδηγούν σε υποαιμάτωση και βλάβη σε σημαντικά όργανα προκαλώντας πολυοργανική ανεπάρκεια. Η υποαιμάτωση του εγκεφάλου οδηγεί σε εγκεφαλική ανοξία και του μυοκαρδίου σε ισχαιμία, καταστάσεις που συχνά οδηγούν σε θάνατο.

Η βασική αντιμετώπιση των αιμορραγικών συμβάντων από τα αντιπηκτικά ακολουθούν τις ίδιες αρχές όπως και για τις αιμορραγίες από άλλες αιτίες.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΜΙΚΡΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

- Συνέχιση των αντιπηκτικών και παρακολούθηση.
- Επιβεβαίωση της σωστής δόσης με βάση την ένδειξη, την ηλικία, το ΒΣ, τη νεφρική λειτουργία και τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων.
- Μέτρηση Hb, αιμοπεταλίων, παρακολούθηση νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΗ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

- Διακοπή θεραπείας με αντιπηκτικά φάρμακα
- Εργαστηριακός έλεγχος: Hb, αιμοπετάλια, PT/INR, aPTT, κρεατινίνη, ηπατικές δοκιμασίες
- Εξέταση της συγκέντρωσης των DOACs στο πλάσμα
- Μετάγγιση, αν υπάρχουν ενδείξεις
- Αντιμετώπιση της αιμορραγίας, με τη βοήθεια ενδοσκοπησης, ή της επεμβατικής ακτινολογίας, με χειρουργική επέμβαση αν υπάρχουν ενδείξεις.

Διαχείριση σοβαρής αιμορραγίας

Τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν είναι :

- Διακοπή θεραπείας με τα αντιπηκτικά φάρμακα
- Τοπική αιμόσταση
- Απεικονιστικός έλεγχος, ανάλογα με το σημείο της αιμορραγίας, καθώς και η χειρουργική διερεύνηση, αν χρειαστεί.
- Εργαστηριακός έλεγχος: Hb, αιμοπετάλια, κρεατινίνη, ηπατικές δοκιμασίες
- Λήψη εργαστηριακών πήξης: INR για τα κουμαρινικά, aPTT και PT μπορούν να δώσουν σχετική ποιοτική αξιολόγηση της δράσης του Arixaban και του Edoxaban. Αντίθετα, ο χρόνος θρομβίνης είναι πολύ ευαίσθητος στο Dabigatran, ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα του φαρμάκου.,
- Εξέταση της συγκέντρωσης των DOACs στο πλάσμα

- Επίτευξη επαρκούς οξυγόνωσης: προσπάθεια νορμοξαιμίας 90 mmHg<PaO₂<100 mmHg, στην ανάγκη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.
- Ενδοφλεβια υγρά, ινóτροπα φάρμακα ,με στόχο διατηρησης ΣΑΠ 80-90 mmHg (εκτός από την ενδοκρανιακή αιμορραγία που στόχος πρέπει να είναι 130-140 mmHg)
- Η διατήρηση τιμών αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7-9 g/dL, με τη χορήγηση παραγόντων αίματος , για την καλύτερη ιστική οξυγόνωση
- Μείωση των ανισορροπιών μεταξύ του πλάσματος, των αιμοπεταλίων και των ερυθρών αιμοσφαιρίων για τη βελτίωση της αιμόστασης.
- Λήψη πληροφοριών σχετικά με το χρόνος χορήγησης της τελευταίας δόσης και το χρόνος ημιζωής του φαρμάκου σε σχέση με την κάθαρση της κρεατινίνης (πιν.11). Η τελευταία λήψη DOAC λιγότερο από 2-4 ώρες απαιτεί τη χορήγηση άνθρακα ή/και τη γαστρική πλύση.
- Αναστροφή δράσης των αντιπηκτικών παραγόντων (Προσοχη! τα PCC, Idarucizumab, Andexanet είναι θρομβογόνοι παράγοντες και δεν πρέπει να χορηγούνται μαζί λόγω της αυξημένης δυνατότητας παραγωγής θρομβίνης)

Πίνακας 11. Χρόνος ημιζωής των DOACs με σχέση με τη κάθαρση της κρεατινίνης

DOAC	CrCl ≥ 50mL/min	CrCl : 30-49 mL/min
Apixaban	8-12 ώρες	8-12 ώρες
Dabigatran	7-17 ώρες	17-20 ώρες
Edoxaban	10-14 ώρες	
Rivaroxaban	7-11 ώρες	7-11 ώρες

3.3 ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ICH ΑΠΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Η ICH ορίζεται ως οποιαδήποτε πρωτοπαθής αιμορραγία στην κρανιακή κοιλότητα με κλινικά εμφανή συμπτώματα ή σημεία και παράλληλη απεικονιστική επιβεβαίωση (αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου). Η ICH κατηγοριοποιείται ανάλογα με την εντόπιση της αιμορραγίας: εγκεφαλική αιμορραγία 46-86%, υποσκληρίδιος 13-45% και υπαραχνοειδής αιμορραγία 1-8%. Η εγκεφαλική αιμορραγία αντιπροσωπεύει περίπου 15% όλων των ΑΕΕ, με μεγάλη θνησιμότητα της τάξης του 37-47%/έτος, ενώ στο 1/3 των περιπτώσεων αφήνει αναπηρία. Οι ασθενείς με αντιπηκτική αγωγή διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ICH και χειρότερη έκβαση. Για την αξιολόγηση της ICH θα πρέπει να ακολουθείται η τυπική προσέγγιση με βάση ABCDE, GCS και την NIHSS

Ο κύριος προγνωστικός παράγοντας είναι ο όγκος της αιμορραγίας. Η επέκταση του αιματώματος εμφανίζεται στο 20-40% των ασθενών με ICH και εκτιμάται ότι για κάθε αύξηση 1 mL στον όγκο του αιματώματος, οι πιθανότητες θανάτου αυξάνονται κατά 7%.

Όσον αφορά την επιδημιολογία ο κίνδυνος ICH από τα αντιπηκτικά φάρμακα κυμαίνεται από 0,25 έως 1,1% και είναι 7-10 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τους ανθρώπους που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά. Η θνησιμότητα στις πρώτες 30-90 μέρες μπορεί να φτάσει 40-65%. Η εισαγωγή των DOACs έχουν σχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο ICH σε σύγκριση με τους VKA, μειώνοντας την εμφάνιση της ICH κατά 40%–65% σε σύγκριση με τη Warfarin. Διάφορες μελέτες κατέδειξαν επίσης μείωση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας σε ασθενείς με ICH που έλαβαν DOACs σε σύγκριση με VKAs.

Οι κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για ICH που σχετίζονται με αντιπηκτικά είναι η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, ο πηκτικός μηχανισμός, το ιστορικό (προηγούμενο ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και η γενετική προδιάθεση (τα αλληλόμορφα APO ε2 και ε4).

Προς το παρόν, με τη βοήθεια μοντέλων γίνεται προσπάθεια να προβλεφθεί ο κίνδυνος για ICH. Στην καθημερινή πρακτική είναι το σύστημα βαθμολόγησης PANWARDS (platelets, albumin, no congestive heart failure, Warfarin, age, race, diastolic blood pressure, stroke) εφαρμόζεται στην καθημερινή πρακτική και αξιολογεί τον κίνδυνο για ICH σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή υπό αντιπηκτική θεραπεία, αλλά όχι σ' εκείνους που λαμβάνουν αντιπηκτικά για την ΕΒΦΘ και την πνευμονική εμβολή. Το σύστημα HAS-BLED, όπως αναφέρθηκε παραπάνω περιλαμβάνει τη μείζονα αιμορραγία, δηλαδή τη γαστρεντερική αιμορραγία και τη ICH. Όμως αυτά τα συστήματα δεν συμπεριλαμβάνουν όλους τους παράγοντες που σχετίζονται με την εγκεφαλική αιμορραγία. Επομένως, η δημιουργία ενός νέου μοντέλου ICH που σχετίζεται με αντιπηκτικά φάρμακα είναι πολύ σημαντική. Σε νέες προσπάθειες που έγιναν για προβλεπτικό μοντέλο της ICH, προστέθηκαν έξι παράγοντες, όπως το φύλο (άνδρες), η λευκοαραιώση, ο υψηλότερος κίνδυνος πτώσης, ο $aPTT \geq 45,4$ s και το ινωδογόνο $\geq 4,2$ g/L, οι οποίοι σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για ICH.. Η συνολική βαθμολογία αυτού του μοντέλου είναι 0–39. Η βαθμολογία είναι $\geq 14,5$, 21, 24,5, 28,5 και 34,5, και η πιθανότητα για ICH είναι 10%, 30%, 50%, 70% και 90%, αντίστοιχα. Αυτό το μοντέλο μπορεί να είναι αποτελεσματικό εργαλείο για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης ICH σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή. Αξίζει να τονιστεί ότι οι β αποκλειστές σχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας.

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι αν οι ασθενείς αντιμετωπίζονται νωρίτερα με έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής, τότε η πρόγνωση είναι καλύτερη και τα ποσοστά επέκτασης του αιματώματος χαμηλότερα.

Όσον αφορά την αρτηριακή πίεση, οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, με στόχο την συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) να είναι 140 mmHg. Επίσης, η επέκταση της ICH από κουμαρινικά εξαρτάται από την άμεση ομαλοποίηση του INR (λόγος πιθανοτήτων, 1,5 για $INR < 2,0$, 2,0 για $INR 2,0 - 3,0$ και 3,7 για $INR > 3,0$) και τη ΣΑΠ. Όσον αφορά τα DOACs η αντιμετώπιση της ICH βασίζεται στην χορήγηση αντιδότην .

Σε όλους ασθενείς με ICH που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως το φάρμακο και να αξιολογείται η δυνατότητα αναστροφής της αντιπηκτικής δράσης . Η επιλογή του παράγοντα αντιστροφής εξαρτάται από το αντιπηκτικό, που λαμβάνει ο ασθενής.

Το 4F-PCC είναι ένας αποτελεσματικός παράγοντας αναστροφής για τη ICH που σχετίζεται με τους VKAs και θα πρέπει να προτιμάται έναντι του πλάσματος, καθώς αποκαθιστά την αιμόσταση ταχύτερα . Το PCC είναι επίσης ένας αποτελεσματικός μη ειδικός παράγοντας αναστροφής για αιμορραγίες που σχετίζονται με DOACs. Για την αντιστροφή των DOACs χρησιμοποιούνται τα ειδικά αντίδοτα, όπως η Andexanet Alfa για τη Rivaroxaban και Arixaban και η Idarucizumab για τη Dabigatran .

Ο χρόνος επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής μετά από ICH ποικίλλει σημαντικά από 72 ώρες έως 30 εβδομάδες .

3.4 ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΑΠΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Η γαστρεντερική αιμορραγία είναι η πιο συχνή μείζων αιμορραγία σε ασθενείς που λαμβάνουν τα DOACs και ευθύνεται για περισσότερο από το 50% όλων των μειζόνων αιμορραγιών. Η συχνότητα εμφάνισης μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας από αντιπηκτικά κυμαίνεται μεταξύ 0,5 και 1,6 ανά 100 ασθενείς /έτος στους ασθενείς με θεραπεία για ΕΒΦΘ και 0,8 έως 1,9 ανά 100/ έτος στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κολπική μαρμαρυγή. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν DOACs είχαν 1,3 φορές υψηλότερο κίνδυνο μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας έναντι εκείνων που έλαβαν VKAs. Επίσης από μια μετα-ανάλυση βρέθηκαν υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας με τη Dabigatran (αύξηση 40%), τη Rivaroxaban (αύξηση 47%) και την Edoxaban (αύξηση 22%), αλλά όχι με την Arixaban σε σύγκριση με τη Warfarin. Παρατηρήθηκε επίσης ότι ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας από τη Dabigatran ήταν δοσοεξαρτώμενος και μόνο οι υψηλές δόσεις του φαρμάκου (150mg δυο φορές την ημέρα) αύξησαν τον κίνδυνο της αιμορραγίας έναντι της Warfarin (1,51% και 1,02% αντίστοιχα). Απο τη μελέτη ROCKET βρέθηκε ότι η χρήση 20 mg Rivaroxaban επίσης προκάλεσε

αύξηση της γαστρεντερικής αιμορραγίας έναντι της Warfarin (2,0% και 1,24% αντίστοιχα). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η θνησιμότητα από η αιμορραγία του ανωτέρου και κατωτέρου ΓΕΣ κυμαίνονται από 3,5% έως 13% και από 1% έως 5% αντίστοιχα.

Οι παράγοντες κινδύνου για γαστρεντερική αιμορραγία από αντιπηκτικά είναι

- Η δοσολογία και το είδος των αντιπηκτικών φαρμάκων
- Η ηλικία
- Η νεφρική και ηπατική λειτουργία
- Η ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων
- Το ιστορικό πεπτικού έλκους

Η παθοφυσιολογία της αιμορραγίας ΓΕΣ από τα αντιπηκτικά παραμένει ασαφής. Όσον αφορά την αιμορραγία από την Warfarin πιθανολογείται η συστηματική ελάττωση των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ. Είναι γνωστό ότι το 95% της Warfarin απορροφάται από το ΓΕΣ και το υπόλοιπο 5% που δεν απορροφάται δεν έχει αντιπηκτική δράση. Όσον αφορά τους αναστολείς του παράγοντα Χα είναι άμεσα δραστικοί, δεν απορροφούνται πλήρως από το ΓΕΣ και το μη απορροφούμενο φάρμακο μπορεί να επιδράσει τοπικά και άμεσα στους γαστρεντερικούς ιστούς, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο αιμορραγίας. Το προφάρμακο Dabigatran έχει 6% βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα και το μη απορροφούμενο προφάρμακο πιθανολογείται ότι ενεργοποιείται περνώντας ενδοαυτικά μέσω του ΓΕΣ, το ταρταρικό οξύ ασκεί άμεση βλάβη στους βλεννογόνους. Τα αντιπηκτικά αναστέλλουν την επούλωση του βλεννογόνου και αυξάνουν τη δράση επί προϋπαρχουσών βλαβών.

Η αντιμετώπιση της αιμορραγίας από ΓΕΣ μετά τη λήψη αντιπηκτικών περιλαμβάνει τη χορήγηση υγρών, τη μετάγγιση, αν Hb είναι κάτω 7gm/dL (8-9gm/d στους καρδιολογικούς ασθενείς), την έγκαιρη πραγματοποίηση ενδοσκόπησης για τον έλεγχο της εστίας αιμορραγίας.

Από το 2022 τέθηκαν νέες συστάσεις από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Γαστρεντερολογίας και Καναδική Ένωση Γαστρεντερολογίας :

- Για ασθενείς που λαμβάνουν Warfarin δεν πρέπει να χορηγείται FFP και βιταμίνη Κ. Προτείνεται η χορήγηση PCC έναντι της χορήγηση FFP (σύσταση υπό όρους, πολύ χαμηλή βεβαιότητα αποδεικτικών στοιχείων).
- Αναφορικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν DOAC, προτείνεται η μη χορήγηση Idarucizumab σε ασθενείς που λαμβάνουν Dabigatran και η μη χορήγηση Andexanet alfa σε ασθενείς που λαμβάνουν Rivaroxaban και Apixaban (υπό όρους σύσταση, πολύ χαμηλή βεβαιότητα αποδεικτικών στοιχείων).
- Οι ασθενείς υπό αγωγή με DOACs που νοσηλεύονται ή βρίσκονται υπό παρακολούθηση με οξεία γαστροοισοφαγική λοίμωξη, προτείνεται η μη χορήγηση PCC (σύσταση υπό όρους, πολύ χαμηλή βεβαιότητα αποδεικτικών στοιχείων).
- Τα DOAC πρέπει να διακοπούν προσωρινά.

Από τη μελέτη ANNEXA-4 συνιστάται η χρήση της Andexanet alfa σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης και εκείνης από το ΓΕΣ), οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία είτε με Apixaban είτε με Rivaroxaban.

Μια προοπτική μελέτη, μετά την εξέταση όλων των οφελών και των κινδύνων, από την επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετά από γαστρεντερική αιμορραγία, πρότείνει την επανέναρξη την αντιπηκτικής αγωγής εντός 2 εβδομάδων μετά το συμβάν.

ΤΡΑΥΜΑ

Το τραύμα ευθύνεται για το 8% των συνολικών θανάτων ετησίως. Η μετατραυματική αιμορραγία σχετιζόμενη με διαταραχές της πήξης συνεχίζει να είναι η κύρια αιτία αποτρέψιμης πολυοργανικής ανεπάρκειας και θανάτου. Σε μια πρόσφατη μελέτη σχετική με τους θανάτους από αιμορραγία μετά το τραύμα, το 34,5% ήταν δυνητικά αποτρέψιμο με την έγκαιρη διακοπή της αιμορραγίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά παρουσιάζουν 2,20 φορές περισσότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με αυτούς που δε λαμβάνουν. Η διαχείριση της αιμορραγίας που σχετίζεται με το τραύμα αντιμετωπίζεται όπως η μείζονα αιμορραγία. Οι ευρωπαϊκές οδηγίες για το τραύμα του 2023

προτείνουν την έναρξη μηχανικής διαλείπουσας συμπίεσης των κάτω άκρων (Intermittent Pneumatic Compression, IPC), όσο ο ασθενής παραμένει ακίνητος και έχει κίνδυνο αιμορραγίας. .

3.5 ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΗΠΑΡΙΝΗΣ

Οι αιμορραγικές επιπλοκές από την ενδοφλέβια χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) κυμαίνονται περίπου στο 5,5%. Η UFH συνδέεται με την ATIII με αποτέλεσμα τη μεταβολή της μορφής του μορίου της. Μετά γίνεται σύνδεση του συμπλόκου αυτού με τον παράγοντα II, αναστέλλοντας μη αναστρέψιμα την προπηκτική δράση του παράγοντα II, καθώς και με τους παράγοντες πήξης Xa, IXa, XIa και XIIa. Η UFH έχει σύντομο χρόνο ημιζωής περίπου 30-90 λεπτά. Η αντιθρομβωτική δράση της εξαντλείται 4 ώρες μετά τη διακοπή της, επομένως η χορήγηση ενός παράγοντα αναστροφής μπορεί να αποφευχθεί στις περισσότερες περιπτώσεις. Όταν όμως υπάρχει ένδειξη αναστροφής της UFH συνιστάται η θειική πρωταμίνη., η οποία την αναστρέφει πλήρως. Απαιτείται 1 mg θειικής πρωταμίνης ανά 100 μονάδες ηπαρίνης ενδοφλέβια. Η πρωταμίνη χρησιμοποιείται περισσότερο στην καρδιοχειρουργική. Συνιστάται αργή χορήγηση 1 mg πρωταμίνης IV <5mg/min, με αραίωση στο φυσιολογικό όρο, ανά μονάδα κλασικής ηπαρίνης ,αν η τελευταία χορήγηση ήταν εντός 3 ωρών, με μέγιστη δόση τα 50 mg. Αιμορραγία μετά από ενδοφλέβια bolus χορήγηση 5000 μονάδων UFH απαιτεί 50 mg πρωταμίνης. Η θειική πρωταμίνη έχει μικρότερο χρόνο ημιζωής σε σύγκριση με την ηπαρίνη (περίπου 7 λεπτά), ως εκ τούτου χρειάζεται επανάληψη της δόσης, αν η UFH χορηγείται υποδόρια.

Ο aPTT χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της αναστροφής της UFH. Η δόση της πρωταμίνης (mg) για την εξουδετέρωση 100 μονάδων UFH εξαρτάται από την τελευταία δόση της και είναι 1-1,5 mg/100 μονάδες UFH αν η διακοπή της έγινε άμεσα, 0,5-0,75 mg/100 μονάδες UFH αν έγινε μέσα σε 30-60 λεπτά και 0,25-0,375 mg/100 μονάδες UFH, αν έγινε > 2 ώρες.

3.5.1 ΗΠΑΡΙΝΕΣ ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

Οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (HMMB) παρασκευάζονται με αποπολυμερισμό της ηπαρίνης. Η HMMB απενεργοποιούν κυρίως τον παράγοντα Χα μέσω της αντιθρομβίνης. Επίσης έχουν επίδραση και στον παράγοντα ΙΙ, με αναλογία αντι-Χα προς αντι-ΙΙ που κυμαίνεται από 3:1 έως μεγαλύτερη από 5:1. Ο χρόνος ημιζωής τους μέσω της υποδόριας ένεσης είναι 3-6 ώρες. Για την αντιμετώπιση της αντιπηκτικής δράσης των HMMB προτείνεται η χρήση της πρωταμίνης. Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι η θειική πρωταμίνη αντιστρέφει μόνο εν μέρει (περίπου 60%-80%) την δραστικότητα των HMMB. Είναι επίσης σημαντικό να παρακολουθούνται τα επίπεδα του παράγοντα Χα, διότι αν είναι 0,3-0,5 U/ml, η πρωταμίνη μπορεί να διακοπεί.

Η δόση πρωταμίνης για αναστροφή HMMB.

Dalteparin: 1mg πρωταμίνης ανα 100 μονάδες Dalteparin, Αν η αιμορραγία συνεχίζεται και ο APTT είναι παρατεταμένος, τότε χορηγείται δεύτερη δόση πρωταμίνης 0,5 mg ανά 100 μονάδες Dalteparin.

Enoxaparin: 1 mg πρωταμίνης ανα 1 mg Enoxaparin, εντός 8 ωρών. Μετά τις 8 ώρες χορηγείται 0.5 mg πρωταμίνης ανά 1 mg Enoxaparin και μετά 12 ώρες δεν απαιτείται πρωταμίνη, όμως αν η αιμορραγία συνεχίζεται και ο είναι APTT παρατεταμένος, τότε χορηγείται δεύτερη δόση πρωταμίνης 0,5 mg ανα 100 μονάδες Enoxaparin.

Στις απειλητικές για τη ζωή αιμορραγία, όταν η πρωταμίνη δεν μπορεί να την αναχαιτίσει προτείνεται η χορήγηση rFVIIa σε δόση 20-120 mcg/kg.

3.5.2 FONDAPARINUX

Το Fondaparinux είναι συνθετικός πεντασακχαρίτης, έμμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα. Έχει χρόνο ημιζωής 17-21 ώρες, και μπορεί να φτάσει τις 72 ώρες με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min.

Το Fondaparinux δεν έχει ειδικό αντίδοτο και δεν αναστρέφεται καθόλου από την πρωταμίνη. Υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα σχετικά με την αναστροφή του πεντασακχαρίτη. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι ο παράγοντας VII μπορεί να έχει κάποια δυνατότητα για μερική αναστροφή την αντιπηκτική του δράσης.

Μια μελέτη, σε εθελοντές χωρίς αιμορραγία, η χορήγηση Fondaparinux, έδειξε ότι οι χαμηλές δόσεις ενεργοποιημένου PCC ήταν αποτελεσματικές στην ομαλοποίηση του χρόνου παραγωγής θρομβίνης. Επομένως, σε κρίσιμη αιμορραγία που σχετίζεται με το Fondaparinux μπορούν να χρησιμοποιηθούν ο παραγοντας VII (NovoSeven) σε δόση 90 mcg/kg και το ενεργοποιημένο PCC σε δόση 50U/kg IV.

Η Andexanet alfa, η οποία χρησιμοποιείται τώρα ως αντίδοτο για την ανταστροφή των από του στόματος αναστολέων του παράγοντα Χα, ίσως είναι αποτελεσματική για την αναστροφή της δράσης του Fondaparinux. Χρειάζονται όμως περισσότερες κλινικές μελέτες για να τεκμηριωθεί αυτό το αποτέλεσμα.

3.6 ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ VKA

Η Warfarin αναστέλλει τη σύνθεση των εξαρτώμενων από τη Vit K παραγόντων πήξης (II, VII, IX και X) μέσω της αναστολής της αναγωγής του εποξειδίου της βιταμίνης K και της αναγωγής της βιταμίνης K1, και παράλληλης αναστολής της υδροκινόνης και της γ- καρβοξυλίωση των πρωτεϊνών C και S. Ο βασικός άξονας της αναστροφής των κουμαρινικών είναι η χορήγηση βιταμίνη K, FFP και PCC. Η θεραπεία για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας από AVK εξαρτάται από την ένταση της αιμορραγίας, τις τιμές του INR και τους παράγοντες κινδύνου (ηλικία >75 ετών, ιστορικό αιμορραγίας, ΧΝΑ, ηπατική νόσος). Τα κουμαρινικά μπορούν να προκαλέσουν απειλητικές για την ζωή αιμορραγίες όπως η είναι η εγκεφαλική, η ενδοφθάλμια, η ενδοπνευμονική και η περικαρδιακή. Η θεραπευτική τακτική για την αντιμετώπιση αιμορραγίας από VKA είναι συνάρτηση της κλινικής εικόνας και του INR.

Βιταμίνη K

Ως αντίδοτο, η Βιταμίνη K μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα, υποδόρια ή ενδοφλέβια. Η χορήγηση Βιταμίνη K από το στόμα διορθώνει το INR σε 24 ώρες, όμως η ενδοφλέβια χορήγηση μόνο σε 4-6 ώρες. Σε ασθενείς με αιμορραγία, οι κατευθυντήριες γραμμές του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ιατρών του Θώρακα προτείνουν τη χορήγηση βιταμίνης K ενδοφλεβίως, σε δόση 5-10 mg, μαζί με PCC. Από μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η μείωση του INR σε

επίπεδα < 2 μετά IV χρήση βιταμίνης K, ως μονοθεραπεία, βρέθηκε μόνο στο 50% όλων των ασθενών. Επιπλέον, σε σοβαρή αιμορραγία η βιταμίνη K, μπορεί να συγχορηγηθεί με PCC ή FFP με σκοπό τη διατήρηση του αποτελέσματος της αναστροφής Warfarin, καθώς ο χρόνος ημιζωής για τη Warfarin είναι 72 ώρες. Με άλλα λόγια η συγχορήγηση βιταμίνη K και PCC ή FFP βοηθά στην πρόληψη της όψιμης αιμορραγικής επιπλοκής της Warfarin μετά την εξασθένηση των επιδράσεων του PCC και του FFP. Επομένως, πρέπει να εφαρμόζεται συνδυαστική θεραπεία, αν απαιτείται άμεση διόρθωση της πήξης. Η βιταμίνη K χορηγείται IV αργά σε έγχυση 20 min για αποφυγή αναφυλαξίας.

Το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (Prothrombin Complex Concentrate, PCC)

Το PCC, με εμπορική ονομασία Beriplex, αποτελεί την πρώτη επιλογή σε επείγουσες αιμορραγίες. Είναι το σύμπλεγμα ανθρώπινης προθρομβίνης 4 παραγόντων II,VII,IX και X, καθώς και των πρωτεϊνών C και S. Παράγεται από το πλάσμα δοτών και αποστειρώνεται με διάφορους μεθόδους απο διάφορους ιούς (HIV, ηπατιτίδας κ.λ.π). Υπάρχουν δύο μορφές του μη ενεργοποιημένου PCC, το 3F- PPC και το 4F-PPC. Το 4F-PCC με σύγκριση με το 3F-PCC έχει υψηλότερες συγκεντρώσεις του παράγοντα VII και ως εκ τούτου η συγχορήγηση FFP και 4F-PCC δεν είναι απαραίτητη. Μία μετα-ανάλυση το 2022 έδειξε ότι η χορήγηση 4F-PPC, εναντι του 3F-PPC, είχε τρεις φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να πετύχει το στοχο του INR, ενώ δεν υπήρχε διαφορά στις πιθανότητες θρομβοεμβολικών επεισοδίων.[90]

Σε μια άλλη μελέτη διαπιστώθηκε κλινική αιμοστατική δράση στο 93% των ασθενών που έλαβα PCC μαζί με Vit K. Η δόση του PCC κυμαίνεται από 25 έως 50 μονάδες/kg, σχετίζεται με το INR, και μπορεί να φτάσει μέχρι 5000 μονάδες. Υπάρχει σε μορφή κόνεως και διαλύεται σε 25-50 ml διαλύματος NaCl 0,9%. Η αναστροφή του INR γίνεται σε 10-30 λεπτά και διαρκεί για 12-24 ώρες.

Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma, FFP)

Το FFP περιέχει όλους τους παράγοντες πήξης, ινωδογόνο, πρωτεΐνη C, vWF, προέρχεται από πλάσμα δότη και αποθηκεύεται στους -18°C. Κάθε μονάδα

FFP περιέχει όγκο 200-250 mL και η έναρξη δράσης του είναι 13-48 ώρες μετά τη χορήγηση. Η δοσολογία του FFP είναι 10-15 ml/Kg, που ισοδυναμεί με περίπου 4-5 μονάδες (800-1200 ml).

Σύγκριση PCC και FFP

- Το PCC επιτρέπει τη ταχεία χορήγηση σε σύγκριση με το FFP, το οποίο απαιτεί μεγαλύτερο χρόνο προετοιμασίας (περίπου 1 ώρα να ξεπαγώσει).
- Το PCC, έναντι του FFP, χορηγείται σε μικρότερους όγκους. Έτσι το FFP μπορεί να προκαλέσει υπερφόρτωση με υγρα, και ως εκ τούτου δεν προτείνεται στους ασθενείς με καρδιακά και νευρολογικά νοσήματα.
- Το PCC, σε σύγκριση με το FFP, αποθηκεύεται χωρίς κατάψυξη και έτσι είναι εύκολα διαθέσιμο σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης.
- Η μετάγγιση FFP σχετίζεται με μεγαλύτερος κίνδυνος για μετάδοση του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (1:2 εκατομμύρια) και της ηπατίτιδας C (1:1,5 εκατομμύρια), της ηπατίτιδας B (1:300.000) .
- Η χορήγηση FFP ενοχοποιείται για οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τη μετάγγιση (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI)
- Στη χορήγηση PCC δεν χρειάζεται να αντιστοιχιστεί προς ομάδα αίματος
- Η FFP είναι σχετικά φθηνή και ευρέως διαθέσιμη.

Πίνακας 12. Αναστροφή δράσης των VKA ανάλογα με τη βαρύτητα της αιμορραγίας και τα επίπεδα του INR

Αιμορραγία απειλητική για την ζωή και σχέση INR	1. 4F-PCC: Στρατηγική: INR και δοσολογία με βάση ΒΣ • INR 2-4: 25 IU/kg • INR $\geq$4-6: 35 IU/kg • INR > 6: 50 IU/kg Στρατηγική: Δοσολογία βάση INR • INR < 5: 500 IU • INR $\geq$ 5: 1000IU Στρατηγική: σταθερή δόση • 1500IU Στην ICH χορηγείται 25-50 IU/kg, με έλεγχο INR μετά 15 λεπτά, αν INR είναι $\geq$ 1,5 ξαναδίνουμε 4F-PCC Ελλειψη 4F-PCC χορήγηση FFP 2 μονάδες , σε ταχεία έγχυση , έλεγχος INR σε 15 λεπτά , αν INR είναι $\geq$ 1,5 ξαναδίνουμε 2 μονάδες FFP. 2. Vit.K 10 mg IV σε 10-20 λεπτά 3. Διακοπή VKA
INR > 10, χωρίς αιμορραγία	1. Vit.K 2,5-5 mg από το στόμα 2. Διακοπή VKA
INR 4,5-10, χωρίς αιμορραγία	1. Διακοπή VKA 2. Όχι Vit. K

3.7 ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ DOACs

Από τη στιγμή που τα DOACs μπήκαν στην καθημερινή ιατρική πράξη, άλλαξε ριζικά η εικόνα για τους κλινικούς ιατρούς και τους ασθενείς, χωρίς να υπάρχει η ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης της πήξης, , χωρίς την προσαρμογή της δόσης και την αλληλεπίδραση με τρόφιμα καθώς και με λιγότερες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Παρόλα αυτά η πιο σημαντική επιπλοκή των DOACs, όπως και των άλλων αντιπηκτικών, είναι η αιμορραγία που μπορεί να είναι απειλητική για την ζωή και απαιτεί αιμοστατική παρέμβαση. Η αναστροφή των DOACs προτείνεται επίσης στις επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις (περίπου 10%/έτος ασθενείς). Η ειδική παρακολούθηση για τα DOACs είναι η μέτρηση των επιπέδων τους στο αίμα τους . Τιμή άνω των 50 ng/ml θεωρείται κλινικά σημαντική . Σε σοβαρές αιμορραγίες η αιμοστατική θεραπεία με χρήση μη ειδικών και ειδικών παραγόντων αναστροφής ξεκινάει χωρίς να περιμένουμε τα επίπεδα των DOACs.

3.7.1 ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ II

Υπάρχουν τρεις τύποι άμεσων αναστολέων της θρομβίνης (Direct Thrombin Inhibitors, DTI), ανάλογα με την αλληλεπίδρασή τους με το μόριο της θρομβίνης. Ο πρώτος τύπος είναι οι *δισθενείς* DTI (*Ιρουδίνη* , *Μπιβαλιρουδίνη* και ανάλογα) που συνδέονται με την ενεργή θέση και με την εξωσίδη . Ο δεύτερος τύπος είναι οι *μονοσθενείς* DTI οι οποίοι συνδέονται μόνο με την ενεργή θέση (*Αργκατρομπανή*, *Νταμπιγκατράνη*) και ο τρίτος τύπος είναι οι *αλλοστερικοί αναστολείς*, οι οποίοι απέκτησαν σημασία πρόσφατα.

Μιλώντας για τους παρεντερικούς άμεσους αναστολείς της θρομβίνης πρέπει να τονίσουμε ότι δεν υπάρχει παράγοντες αντιστροφής για αυτούς. Λόγω του σύντομου χρόνου ημιζωής τους μετά την ανακάλυψη της αιμορραγίας η διακοπή τους από μόνη της μπορεί να εξασθενήσει την αιμορραγία, ενώ σπάνια υπάρχει ανάγκη για άλλα μέσα αναστροφής τους.

Η Dabigatran (Pradaxa) είναι ένας αναστρέψιμος, ανταγωνιστικός, άμεσος αναστολέας θρομβίνης ο οποίος δεσμεύει και αναστέλλει την ελεύθερη θρομβίνη, καθώς και εκείνη που είναι συνδεδεμένη με τους θρόμβους. Επίσης, είναι ο μοναδικός από τους DTI που χορηγείται από το στόμα. Οι δύο κύριες ενδείξεις του είναι η πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και η πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη διαχείριση επείγουσας αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν τη Dabigatran περιλαμβάνουν :

- Τη διακοπή του φαρμάκου.
- Τη χορήγηση ενεργού άνθρακα σε μια δόση, αν η τελευταία δόση της Dabigatran δόθηκε σε λιγότερο από 2 ώρες (περιορίζει την πεπτική απορρόφησή της).
- Τη χορήγηση συμπυκνώματος του συμπλόκου προθρομβίνης (PCC).
- Την απομάκρυνσή του με αιμοδιάλυση.
- Την αναστροφή δράσης της Dabigatran με το ειδικό αντίδοτο Idarucizumab.

Αιμοδιάλυση

Η Dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί από το πλάσμα με την αιμοδιάλυση , επειδή έχει χαμηλό μοριακό βάρος (628g/mol) και χαμηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 35%)[70]. Σε μικρές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από τους παρασκευαστές του φαρμάκου βρέθηκε, ότι η αιμοκάθαρση απομάκρυνε το 68% της συνολικής Dabigatran μετά 4 ώρες στους 6 ασθενείς με τελικό στάδιο ΧΝΑ. Μια άλλη μελέτη έδειξε μείωση κατά 49-59% της συνολικής Dabigatran στο πλάσμα , αν και πρέπει να τονιστεί ότι μπορεί να παρατηρηθεί μια μικρή ανακατανομή της Dabigatran (<16%) μετά τη συνεδρία. Γενικά τα αποτελέσματα δείχνουν, ότι η αιμοκάθαρση μπορεί να αποτελεί κατάλληλη μέθοδο για την αποβολή της Dabigatran από το πλάσμα στις έκτακτες περιπτώσεις, αν και δεν εφαρμόζεται ως στρατηγική πρώτης γραμμής.

Το συμπύκνωμα του συμπλόκου προθρομβίνης (PCC)

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, με 6 υγιείς άνδρες εθελοντές , που έλαβαν Dabigatran 150 mg επι δυο φορές την ημέρα στην διάρκεια 2,5 ημερών , χορηγήθηκε αμέσως μια δόση PCC. Παρατηρήθηκε αύξηση του aPTT , του χρόνου πήξης της εκαρίνης (ECT) και του χρόνου θρομβίνης . Το PCC που δόθηκε δεν ήταν επαρκές για την ομαλοποίηση οποιασδήποτε από αυτές τις παραμέτρους .

Το ενεργοποιημένο συμπύκνωμα του συμπλόκου προθρομβίνης (aPCC)

Το aPCC είναι παρόμοιο με το PCC, διαφέρει μόνο στους ήδη ενεργοποιημένους παράγοντες. Η aPCC αποδείχθηκε ότι βελτιώνει την επίδραση παραγωγής θρομβίνης της Dabigatran. Σε μια μελέτη 14 ασθενών που πραγματοποιήθηκε στον Καναδά χορηγήθηκε aPCC σε δόση 50 IU/kg για την αναστροφή της Dabigatran στην αιμορραγία, και βρέθηκε καλή (64%) και μέτρια (36%) αποτελεσματικότητα του aPCC. Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για ανεπιθύμητα θρομβωτικά επεισόδια μετά τη χρήση του aPCC. Επομένως, στην περίπτωση μη διαθεσιμότητας της Idarucizumab, μπορεί να χορηγηθεί aPCC (FEIBA)συνήθως σε δόση 50 IU/kg.

Idarucizumab

Η Idarucizumab είναι ένα θραύσμα του ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της Dabigatran, με μεγάλη συγγένεια σ'αυτη (περίπου 350 φορές μεγαλύτερη συγγένεια σε σύγκριση με τη θρομβίνη). Η Idarucizumab αναστρέφει πλήρως και γρήγορα την αντιπηκτική δράση της Dabigatran.

Η προοπτική πολυκεντρική μελέτη RE-VERSE AD[99,103] είχε σκοπό να διερευνήσει αν η ΕΦ χορήγηση 5 g Idarucizumab μπορούσε να ανατρέψει τη δράση της Dabigatran, σε ασθενείς που παρουσίασαν μη ελεγχόμενη αιμορραγία (ομάδα Α, η= 301) ή σ εκείνους που έπρεπε να υποβληθούν σε επείγουσα επέμβαση (ομάδα Β, η=202). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η μέγιστη % αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της Dabigatran μέσα

σε 4 ώρες από τη χορήγηση της Idarucizumab, με βάση το χρόνο της θρομβίνης ή το χρόνο πήξης της εκαρίνης. Βρέθηκε ότι η διάμεση μέγιστη αναστροφή της Dabigatran ήταν 100%. Από την ομάδα A 45,5% των ασθενών παρουσίαζε γαστρεντερική αιμορραγία και το 32,6% ενδοκρανιακή αιμορραγία, και διάμεσος χρόνος παύσης της αιμορραγίας ήταν 2,5 ώρες. Στην ομάδα B ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη της παρέμβασης ήταν 1,6 ώρες, ενώ η περι την επέμβαση αιμόσταση κρίθηκε φυσιολογική στο 93,4 % των ασθενών, ηπιώς διαταραγμένη στο 5,1% και μετρίως διαταραγμένη στο 1,5% . Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια εμφανίστηκαν στο 6,3% των ασθενών της ομάδας A και στο 7,4% στην ομάδα B στις 90 μέρες μετά τη χορήγηση της Idarucizumab, ενώ η θνησιμότητα ήταν 18,8% και 18,9% αντίστοιχα. Συμπερασματικά η μελέτης RE-VERSE AD έδειξε ότι σε επείγουσες καταστάσεις η Idarucizumab αναστρέφει ταχέως, αποτελεσματικά και με ασφάλεια την δράση της Dabigatran.

Μετα αξιολόγηση της μελέτης RE-VERSE AD, η Idarucizumab εγκρίθηκε από το EMA το 2016 ως αντίδοτο για την αναστροφή της Dabigatran.

3.7.2 ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Χα

Η Apixaban, η Rivaroxaban και η Edoxaban είναι άμεσοι ,αναστρέψιμοι και ανταγωνιστικοί αναστολείς του ελεύθερου και του συνδεδεμένου με το θρόμβο παράγοντα Χα. Χορηγούνται κυρίως για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ και στην εν τω βαθι θρομβοφλεβίτιδα (ΕΒΦΘ) και πνευμονική εμβολή. Η Apixaban, η Rivaroxaban χρησιμοποιούνται και στην πρόληψη της ΕΒΦΘ μετά από χειρουργική αντικατάσταση ισχίου και γόνατος. Η μέγιστη συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων είναι περίπου 2 ώρες. Η κλινική επίδραση μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και μετά 18 ώρες από την τελευταία λήψη του φαρμάκου, δεν χρειάζεται να γίνει αναστροφή.

Οι κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση επείγουσας αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν τους αναστολείς του παράγοντα Χα περιλαμβάνουν

Τη χορήγηση ενεργού άνθρακα σε μια δόση, αν χορηγήσει των DOACs ήταν :

Rivaroxaban < 6-8 ώρες

Apixaban < 6 ώρες

Edoxaban < 2 ώρες

Το 4F-PCC (Beriplex), σε δόση 25-50 U/kg ή 2000 μονάδες σταθερή δόση.

Την αναστροφή της δράσης τους με το ειδικό αντίδοτο Andexanet alfa.

Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι αυτά τα φάρμακα δεν απομακρύνονται με αιμοκάθαρση λόγω υψηλής δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

PCC.

Σε μια μονοκεντρική αναδρομική καναδική μελέτη εξετάστηκαν 105 περιπτώσεις χορήγησης PCC είτε για αιμορραγία είτε για επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Από αυτούς 66 ασθενείς έλαβαν Apixaban, 38 Rivaroxaban και ένας Edoxaban. Το διάστημα από της τελευταίας λήψης DOAC ήταν περίπου 9 ώρες. Αποτελεσματική αιμόσταση παρατηρήθηκε στο 66,7% των ασθενών που έλαβαν PCC για μείζονα αιμορραγία και το 95,5% των ασθενών αξιολογήθηκαν ως φυσιολογική αιμόσταση στην ομάδα που υποβλήθηκαν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Ο κίνδυνος θρομβοεμβολής στις 30 ημέρες ήταν 7,6% και το 22,9% των ασθενών απεβίωσαν.

Μια άλλη μελέτη σύγκρινε τη δόση του PCC με βάση το βάρος σώματος (25 και 50 U/kg) έναντι της σταθερής δόσης (1500-2000 μονάδες) με σκοπό την αναστροφή των επιδράσεων των αναστολέων του παράγοντα Χα. Η μετα-ανάλυση δεν διαπίστωσε διαφορές στην αιμοστατική αποτελεσματικότητα, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και την θνησιμότητα

μεταξύ των δύο στρατηγικών. Κατά συνέπεια τόσο η πρώτη όσο η δεύτερη μέθοδος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης των αναστολέων του παράγοντα Χα.

Andexanet Alfa

Η Andexanet Alfa είναι ένας τροποποιημένος ανασυνδυασμένος ανενεργός παράγοντας Χα, που συνδέεται με την ενεργή θέση των αναστολέων του παράγοντα Χα και αντισταθμίζει την αντι-Χα δράση τους, ώστε ο ενδογενής παράγοντας Χα να απελευθερώνεται και να συμμετέχει στην πήξη. Εγκρίθηκε από το FDA το 2018. Υπάρχουν δυο δοσολογικά σχήματα: η πρώτη είναι το σχήμα υψηλής δόσης 800 mg bolus, ακολουθούμενη με IV έγχυση με ρυθμό 8 mg/min για 120 λεπτά και η δεύτερη, είναι χαμηλής δόσης, 400 mg bolus ακολουθούμενη IV έγχυση με ρυθμό 4 mg/min για 120 λεπτά. Η επιλογή του κάθε σχήματος εξαρτάται από την δόση, από το είδος του αντιπηκτικού, και την ώρα της τελευταίας δόσης.

Μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη κοόρτης, τελευταία φάσης III, η ANNEXA-4, αξιολόγησε την Andexanet Alfa σε 479 ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία, εντός 18 ωρών. Το 81% από τους ασθενείς έλαβαν αναστολέα του Χα για κοιλιακή μαρμαρυγή και ο χρόνος από την λήψη της τελευταίας δόσης ήταν 11,4 ώρες. 245 ασθενείς (51%) έλαβαν Apixaban, 176 (37%) Rivaroxaban, 36 (8%) Edoxaban και 22 (5%) Enoxaparin. Όσον αφορά τις αιμορραγίες 69% ήταν κυρίως ενδοκρανιακές και 23% ήταν γαστρεντερικές. Στους 274 από τους 342 ασθενείς (80%) βρέθηκε άριστη ή καλή αιμόσταση. Τα σημαντικά αιμοστατικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία, συσχετίστηκε με χαμηλότερη θνητότητα, περισσότερα σε αυτούς που ήταν κάτω 75 ετών. Τα θρομβωτικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε 50 (10%) ασθενείς. Σε 16 ασθενείς, εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή που ξεκίνησε μετά το αιμορραγικό επεισόδιο. Δεν εμφανίστηκαν θρομβωτικά επεισόδια μετά την επανέναρξη της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής. Το ποσοστό της θνησιμότητας έφτασε 15,7%. Η μελέτη αυτή δεν έχει ιδιαίτερη

ισχύ διότι ήταν μελέτη παρατήρησης που δεν περιείχε ομάδα σύγκρισης.

Συγκριση PPC και Andexanet Alfa

- Μηχανισμός δράσης: Η Andexanet Alfa είναι μια τροποποιημένη ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη τον παράγοντα Χα, που απενεργοποιεί τα μόρια του Χα στο πλάσμα και αυξάνει την παραγωγή θρομβίνης, που προκαλείται από τον ιστικό παράγοντα. Αντίθετα, το PCC δεν επηρεάζει την αντι FXa δράση, όμως έχει υψηλές συγκεντρώσεις των διαφόρων παραγόντων πήξης, όπως οι παράγοντες II, IX, X και VII (4F PCC).
- Αιμοστατικά αποτελέσματα: η μελέτη UPRATE [138] έδειξε την αιμοστατική αποτελεσματικότητα του Andexanet Alfa ως αριστη στο 82% των ασθενών σε σύγκριση με εκείνη του PCC στο 66% των ασθενών.
- Θρομβωτικά επεισόδια : Παρατηρήθηκε συγκριτικά υψηλότερο ποσοστό θρομβωτικών επεισοδίων στους ασθενείς με τη χρήση Andexanet Alfa, περίπου στο 13%, έναντι 4% στους ασθενείς που έλαβαν PCC.
- Θνησιμότητα: Η θνησιμότητα είναι σημαντικός παράγοντας για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων. Οι διάφορες ανασκοπήσεις δεν βρήκαν στατιστικές διαφορές της θνησιμότητας στις δύο ομάδες .
- Διαθεσιμότητα και χρήση : Το PCC διαθέσιμο σε όλα τα νοσοκομεία, ενώ στο Andexanet Alfa υπάρχει σε περιορισμό. Το PCC χορηγείται μόνο μία φορά bolus σε 15-30 λεπτά, ενώ η Andexanet Alfa χορηγείται bolus, ακολουθούμενη από IV έγχυση για 2 ώρες.
- Κόστος: Η θεραπεία με Andexanet Alfa είναι ακριβή. Το κόστος υπολογίζεται ότι είναι 29 000 δολάρια για τη θεραπεία με τις χαμηλές δόσεις και 58 000 δολάρια για τη θεραπεία με τις υψηλές δόσεις. Όσον αφορά το PCC, το κόστος είναι περίπου 6.000 δολάρια, και φτάνει 16 300 δολάρια όταν χορηγείται στην υψηλότερη δόση.
- Το 4F-PCC είναι ο συχνότερα χορηγούμενος παράγοντας για την αναστροφή του παράγοντα Χα, εξαιτίας της εύκολης χορήγησης και διαθεσιμότητάς του, ωστόσο περιέχει ηπαρίνη που μπορεί να προκαλέσει HIT.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΩΤΩΝ

Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και πρόληψη φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων αυξάνεται συνεχώς. Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιπηκτικών είναι η αιμορραγία. Όπως γίνεται αντιληπτό η αναχαίτιση της μείζονας αιμορραγίας είναι ζωτικής σημασίας. Σήμερα για την αντιμετώπιση των αιμορραγικών συμβάντων, χρησιμοποιούνται τα ειδικά αντίδοτα, ενώ επί μη διαθεσιμότητάς τους και μπορούν να χορηγηθούν τα μη ειδικά αντίδοτα, όπως είναι το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (Prothrombin Complex Concentrate, PCC), το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma, FFP) και ο rFVII.

4.1 ΜΗ ΕΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΔΟΤΑ

Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma, FFP)

Περιέχει όλους τους παράγοντες πήξης εκτός από τα αιμοπετάλια, συμπεριλαμβανόμενου του ινωδογόνου (400-900 mg/μονάδα), της αλβουμίνης, της πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, της αντιθρομβίνης και των αναστολέων που περιέχονται στο μονοπάτι των ιστικών παραγόντων. Το FFP δεν περιέχει ερυθροκύτταρα και λευκοκύτταρα. Συχνά χρησιμοποιείται για την επείγουσα αναστροφή του INR, αν και δεν μπορεί να το πετύχει λόγω περιορισμένου όγκου. Μία μονάδα FFP κάνει διόρθωση στους παράγοντες πήξης κατά 2,5-5%. Έχει βρεθεί ότι για την επίτευξη ουσιώδους αλλαγής στο σύστημα πήξης, τα επίπεδα των παραγόντων πήξης πρέπει να αυξηθούν τουλάχιστον κατά 10%, που σημαίνει ότι πρέπει να χορηγηθούν 2- 4 μονάδες FFP. Όσον αφορά τη χορήγηση FFP για την αναστροφή των DOAC, τα δεδομένα είναι πενιχρά και χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να

διερευνήσουν εκτενέστερα την επίδραση του πλάσματος στις δοκιμασίες πήξης.

Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VII (recombinant factor VII)

Ο rFVII είναι ένας εξαρτώμενος από τη βιταμίνη Κ παράγοντας πήξης. Στο εμπόριο κυκλοφορεί το σκεύασμα NovoSeven. Ο rFVII μπορεί να ομαλοποιήσει τους χρόνους πήξης και την παραγωγή της θρομβίνης στην θεραπεία με Fondaparinux. Ο NovoSeven δεν συνιστάται ως παράγοντας αναστροφής της βαρφαρίνης. Διάφορες in vitro μελέτες έδειξαν ότι ο rFVII μπορεί να αποτρέψει τις δράσεις Rivaroxaban και Apixaban. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι υγιείς εθελοντές ο rFVII αντίστρεψε τον χρόνο προθρομβίνης από το Rivaroxaban, καθυστέρησε τη δημιουργία θρομβίνης και μείωσε το χρόνο πήξης του αίματος. Όμως, στους ασθενείς που χορηγήθηκε ο rFVII παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό (5,5%) αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (3,4%). Αντίθετα, σε ότι αφορά τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια τα ποσοστά ήταν περίπου ίδια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν rFVIIa και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5,3% έναντι 5,7%).

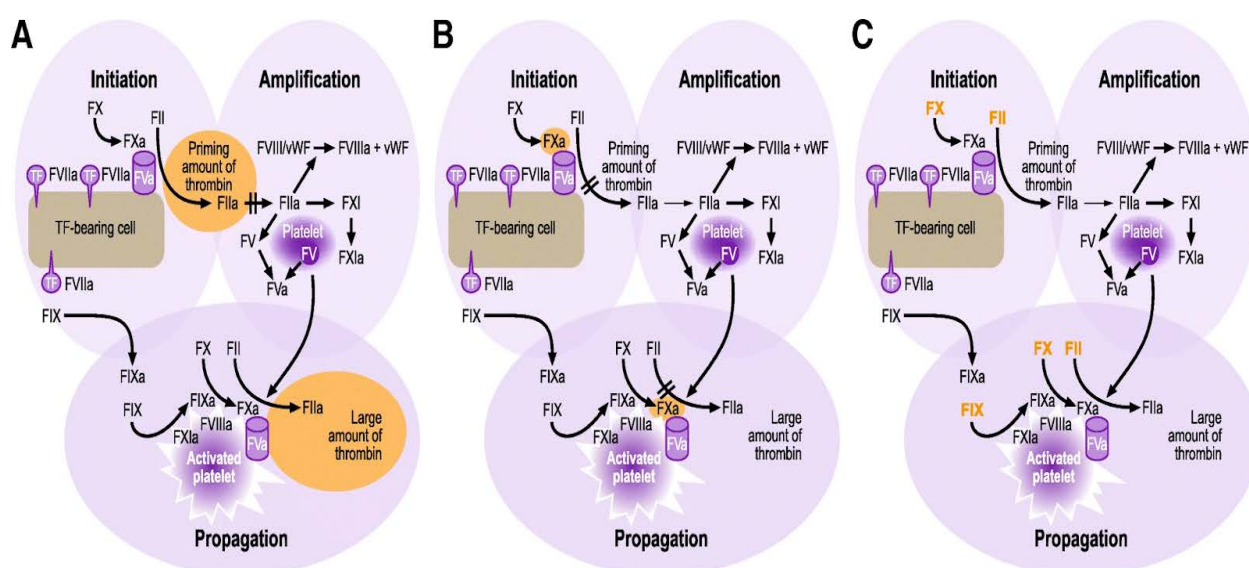
Το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (Prothrombin Complex Concentrate, PCC)

Το PCC περιέχει διάφορους παράγοντες πήξης, συγκεκριμένα τους παράγοντες II, IX και X μαζί με πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S (ονομάζεται ως PCC τριών παραγόντων, 3F-PCC), ενώ αν περιέχει επιπλέον τον παράγοντα VII, ονομάζεται PCC τεσσάρων παραγόντων (4F-PCC). Το 4F-PCC εγκρίθηκε από FDA το 2013. Τα περισσότερα PCC περιέχουν ηπαρίνη για την μείωση την θρομβογόνο ικανότητάς τους.

Κάθε αντιπηκτικός παράγοντας έχει το δικό του μηχανισμό δράσης. Για παράδειγμα, η Dabigatran αναστέλλει άμεσα τη θρομβίνη (εικ. 7 A), ενώ η Apixaban και η Rivaroxaban αναστέλλουν τον παράγοντα Xa (εικ.7B). Είναι γνωστό επίσης ότι η Warfarin αναστέλλει τους εξαρτώμενους από τη βιταμίνη Κ παράγοντες πήξης, όπως II, VII, IX και X, καθώς και των πρωτεϊνών

Αρχικά το PCC χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία για την αιμορροφιλία. Στις δικές μας μέρες χρησιμοποιείται πλέον ως θεραπεία, σε επείγουσες περιπτώσεις, για την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης που προκαλείται από τη Warfarin. Παρόλα αυτά πολλές φορές, λόγω μη διαθεσιμότητας των ειδικών αντιδότην, μπορεί να χορηγηθεί το PCC σε περιπτώσεις μείζονας αιμορραγίας που προκαλείται από τα DOACs (σύσταση από διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές).

- παραγοντας II : 60 ώρες,
- παράγοντας IX : 17-24 ώρες,
- παραγοντας X : 31 ώρες και
- παραγοντας VII : 4-6 ώρες



Repository - Library & Information Centre - University of Wroclaw
 2025-09-23 09:53 EEST - 216.73.216.156

ποσότητα της θρομβίνης που παράγεται μέσω του by FXa (**B**). Τα PCCs ελαττώνουν την αντιπηκτική δράση των αναστολέων των FXa or FIIa, αυξάνοντας τα επίπεδα με ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης, κυρίως των FII, FIX and FX, οι οποίοι μπορούν να ενεργοποιηθούν σε περιπτώσεις ενεργού αιμορραγίας (**C**). F, factor; FGN, fibrinogen; DOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; PCC, prothrombin complex concentrate; TF, tissue factor; vWF, von Willebrand factor

Σε πειραματικές μελέτες βρέθηκε ότι η χορήγηση 4F-PCC για την αντιστροφή του παράγοντα Χα, αλλά και γενικά η χορήγηση του PCC, μείωσε την απώλεια αίματος και το χρόνο της αιμορραγίας. Προς το παρόν δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες, που να εστιάζονται στην αποτελεσματικότητα του 4F-PCC σε ασθενείς με ενεργό μείζονα αιμορραγία μετά τη λήψη αναστολέων του παράγοντα Χα. Μέχρι σήμερα μελετήθηκαν μόνο υγιείς εθελοντές που χρησιμοποίησαν το PCC, μετά την θεραπεία με αναστολείς του παράγοντα Χα. Από τα δεδομένα τριών μελετών, έχει αποδειχθεί ότι το PCC βελτιώνει την παραγωγή θρομβίνης και το χρόνο προθρομβίνης σε ασθενείς με αιμορραγικές επιπλοκές που σχετίζονται με τη Rivaroxaban, αναστρέφει μερικώς τις αντιπηκτικές επιδράσεις του (περίπου στο 50%), ενώ αναστρέφει πλήρως τις επιδράσεις στην ETP εντός 30 λεπτών μετά την έγχυση. Η αιμόσταση επιτυγχάνεται στο 68,6-72,4% και οι θρομβωτικές επιπλοκές αναφέρονται μεταξύ 4-6,2%.

Σχετικά με την Edoxaban, υπάρχει αναφορά με συμμετοχή ενός μόνο υγιούς εθελοντή στον οποίο χορηγήθηκε το 3F-PCC, έχοντας ως αποτέλεσμα την ταχεία και πλήρη αναστροφή της επίδρασης του φαρμάκου. Από τις τρεις μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση των PCC σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν Apixaban, βρέθηκε ότι χορήγηση 4F-PCC αύξησε την ETP και ομαλοποίησε το χρόνο προθρομβίνης (prothrombin time, PT).

Σε πειραματικές μελέτες διαπιστώθηκε βελτιωμένο ποσοστό επιβίωσης στα ζώα που έλαβαν Dabigatran με ακολουθούμενη χορήγηση 4F-PCC ή ενεργοποιημένο PCC (aPCC) σε σύγκριση εκείνα που έλαβαν ελεγχόμενη θεραπεία. Ωστόσο, οι επιδράσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους ήταν μη πειστικές. Μια προοπτική μελέτη, με 14 ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία, που έλαβαν την Dabigatran και χρησιμοποιήθηκε το aPCC (FEIBA), για

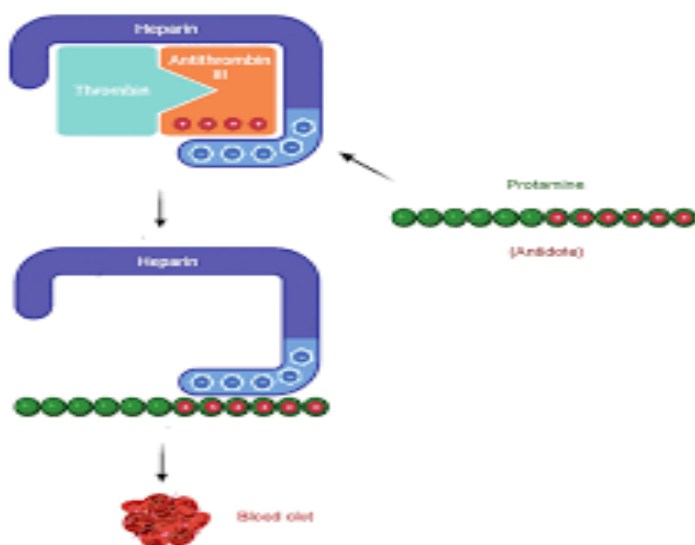
αναστροφή του φαρμάκου, έδειξε καλή αποτελεσματικότητα του aPCC σε 64% όλων των ασθενών και μέτρια σε ποσοστό 36%.Όσον αφορά το PCC για την αναστροφή της Dabigatran υπάρχουν μόνο in vitro μελέτες, σε ζώα και σε υγιείς εθελοντές, αλλά όχι σε ασθενείς με αιμορραγία .

Παρά την έλλειψη κλινικών δεδομένων από ασθενείς με αιμορραγικές επιπλοκές, υπάρχουν πολλά στοιχεία από προκλινικά μοντέλα, υγιείς εθελοντές και κλινικές αναφορές τα οποία υποδηλώνουν πιθανό θετικό ρόλο του PCC στη διαχείριση της αιμορραγίας που σχετίζεται με τα DOAC.

Τέλος, αξίζει να υπογραμμιστεί ότι τα PCC όχι μόνο δεν επηρεάζουν την ανασταλτική δράση των DOAC στους παράγοντες πήξης IIa και Xa, αλλά και τα επίπεδα τους στο αίμα. Επιπλέον, μπορούν να μειώσουν την αιμορραγία που σχετίζεται με τα DOAC παρέχοντας εξωγενώς μεγάλες ποσότητες παραγόντων II και X

4.2 ΕΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΔΟΤΑ

Πρωταμίνη



Εικόνα 8. Πρωταμίνη και ηπαρίνη στο πλαίσιο της αιμοστατικής διαδικασίας.

Η πρωταμίνη είναι μια ισχυρή αλκαλική πολυκατιονική πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους που βρίσκεται στο σπέρμα των ψαριών, συγκεκριμένα του σολωμού και είναι ικανή να συνδέεται με αρνητικά φορτισμένα μόρια ηπαρίνης. Η πρωταμίνη χρησιμοποιείται για την εξουδετέρωση της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη, την ελάττωση του κινδύνου για μετεγχειρητική αιμορραγία και την αιμορραγία από την ηπαρίνη κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

Η πρωταμίνη έχει ταχεία έναρξη δράσης (εξουδετερώνει την κλασική ηπαρίνη εντός 5 λεπτών), αλλά έχει σχετικά σύντομο χρόνο ημιζωής περίπου 10 λεπτών. Ο ρόλος της στην αναστροφή της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης έχει αποδεχτεί σε πολλές μελέτες εθελοντών, όμως σε ότι αφορά τις LMWH, η αποτελεσματικότητα της είναι χαμηλή. Ενώ η δράση της κατά του παράγοντα II αντιστρέφεται πλήρως, εκείνη κατά του παράγοντα X μόνο μερικώς (για παράδειγμα σε ποσοστό 60% για την ενοξαπαρίνη). Αξίζει να τονιστεί ότι η πρωταμίνη δεν αναστρέφει την αντιπηκτική δράση του Fondaparinux.

Η πρωταμίνη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αναφυλακτική αντίδραση (περισσότερο σε άτομα με αλλεργία στα ψάρια), η οποία εκδηλώνεται με υπόταση, πνευμονική αγγειοσυσπασση, βρογχόσπασμο και βραδυκαρδία. Η συχνότητα εμφάνισης αναφυλακτικών αντιδράσεων κυμαίνεται από 0,06% έως 10,6%. Οι ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη NPH στο παρελθόν, έχουν μεγάλο κίνδυνο να παρουσιάζουν αντίδραση στην πρωταμίνη. Στη συγκεκριμένη μορφή ινσουλίνης περιέχονται περίπου 2,8 χιλιοστόγραμμα πρωταμίνης ανά 100 μονάδες ινσουλίνης ψευδαργύρου πρωταμίνης και 0,5 χιλιοστόγραμμα πρωταμίνης ανά 100 μονάδες ινσουλίνης ισοφανίου (NPH). Πιθανολογείται ότι η χρήση αυτών των σκευασμάτων μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό αντισωμάτων έναντι της πρωταμίνης.

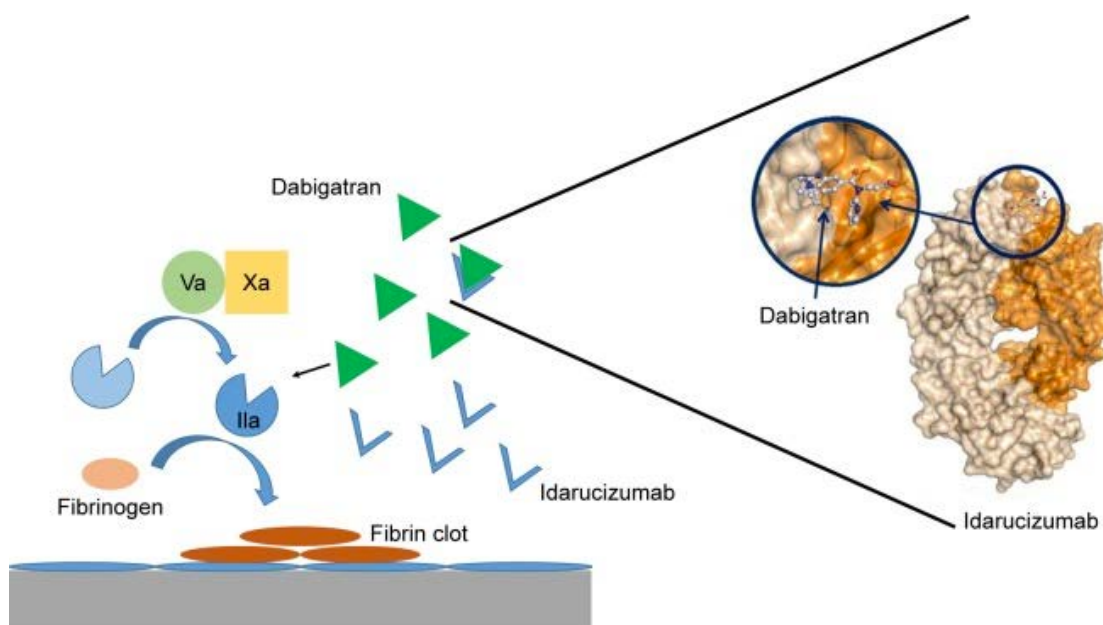
Η σωστή δοσολογία και η ταχύτητα έγχυσης της πρωταμίνης για την εξουδετέρωση των αντιπηκτικών δράσεων της ηπαρίνης θα πρέπει να ακολουθείται προσεκτικά. Αν μέχρι σήμερα συνεχίζονται οι έρευνες για νέα

φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιπηκτική αγωγή, αλλά για την αναστροφή της, η ηπαρίνη και η πρωταμίνη εξακολουθούν να είναι τα τρέχοντα πρότυπα όσον αφορά την αντιπηκτική αγωγή και την αναστροφή αυτής στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [95,96,97].

Idarucizumab

Μια ανεπιθύμητη αιμορραγία αποτελεί πάντα κίνδυνο κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε αντιπηκτικής αγωγής. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Dabigatran μπορούν να εμφανίζουν αιμορραγικά επεισόδια λόγω αυξημένων επιπέδων του φαρμάκου, στα πλαίσια μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Η αποτελεσματική διαχείριση σε αυτές περιπτώσεις απαιτεί άμεση αποκατάσταση της αιμοδυναμικής σταθερότητας και ενεργοποίηση της οδού πήξης του αίματος, συνυπολογίζοντας πάντα τον αιμορραγικό και το θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Τον Οκτώβριο του 2015, η Idarucizumab εγκρίθηκε από το FDA για την αναστροφή της δαβιγατράνης.[99]

Η προσπάθεια ανάπτυξης της Idarucizumab ξεκίνησε με την ανοσοποίηση ποντικών, δημιουργώντας συζευγμένα πρωτεΐνες-φορείς, με σκοπό την παραγωγή αντισωμάτων κατά της Dabigatran. Τελικά απομονώθηκαν τα θραύσματα δέσμευσης αντιγόνου (Fab) από αυτά τα αντισώματα, που στη συνέχεια αντικαταστάθηκαν με ανθρώπινες αλληλουχίες, δημιουργώντας ένα ανθρωποποιημένο Fab. Η Idarucizumab (εμπορική ονομασία Praxbind) είναι ένα θραύσμα μονοκλωνικού αντισώματος που μπορεί να ανατρέψει τις αντιπηκτικές επιδράσεις της Dabigatran. Συνδέεται με τη ελεύθερη ή τη συνδεδεμένη με τη θρομβίνη Dabigatran, ακόμα και με τους ενεργούς μεταβολίτες της. Η Dabigatran συνδέεται με την Idarucizumab περίπου με κατά 350 φορές ισχυρότερη συγγένεια σε σύγκριση με την θρομβίνη, ενώ ο σχηματισμός του συμπλέγματος μεταξύ Dabigatran και Idarucizumab είναι σχεδόν μη αναστρέψιμος (εικ.9). Η κατανομή όγκου της Idarucizumab είναι περίπου 0,06 L/kg, κυρίως στο πλάσμα (Dobesh et al., 2019) και αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς. Χορηγείται με 2 IV δόσεις των 2,5 g με διαφορά 15 λεπτών.[101]



Εικόνα 9. Idarucizumab και dabigatran στο πλαίσιο της αιμοστατικής διαδικασίας

Σε μελέτες φάσης I/II, η Idarucizumab ανέστρεψε ταχέως και πλήρως την αντιπηκτική δράση της Dabigatran στους νεαρούς υγιείς εθελοντές . Η αξιολόγηση έγινε με δοκιμασίες πήξης, όπως η dTT και η ECT, και με τη μέτρηση της μη δεσμευμένης Dabigatran.

Η προοπτική μελέτη REVERSE-AD αξιολόγησε 503 ασθενείς , από τους οποίους οι 301 (ομάδα A) χρειαζόνταν άμεση ιατρική παρέμβαση και οι 202 (ομάδα B) επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Τα αποτελέσματα έδειξαν μέσο ποσοστό αναστροφής της Dabigatran από 95 έως 100%, όπως προσδιορίστηκε με το χρόνο αραιωμένης θρομβίνης ή την ECT. Στην ομάδα A, ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη διακοπή της αιμορραγίας ήταν 2,5 ώρες και στην ομάδα B ήταν 1,6 ώρες. Θρομβωτικά επεισόδια παρουσιάστηκαν στο 6,3% των ασθενών στην ομάδα A και στο 7,4% στην ομάδα B, και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 18,8% και 18,9% αντίστοιχα. Από μια ενδιάμεση ανάλυση (Pollack, 2015), με 90 ασθενείς που έλαβαν Idarucizumab (51 ασθενείς στην ομάδα A και 39 στην ομάδα B) η αποτελεσματικότητα της αναστροφής ήταν 100%. Η Idarucizumab ήταν ασφαλής και σε υγιείς άνδρες, όπως διαπιστώθηκε στην πρώτη μελέτη που έγινε σε ανθρώπους (Glund S 2015).

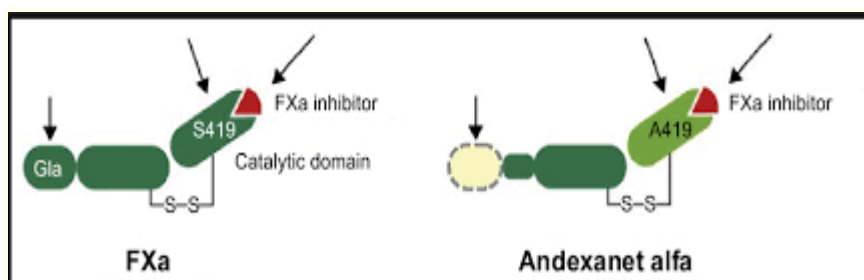
Σε όλες τις μελέτες ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξης της εκαρίνης (ECT) και ο χρόνος της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) ήταν ομαλοποιημένος. Ακολούθησαν πέντε ανασκοπήσεις που παρακολούθησαν τη χορήγηση της Idarucizumab σε ασθενείς με ενδοκρανιακή αιμορραγία. Μία από αυτές είναι η μετα-ανάλυση των Chaudhary et al στην οποία βρέθηκε ότι το ποσοστό αναστροφής της Dabigatran ήταν 82%, η θνησιμότητα 11%, και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια 5% μετά την λήψη του Idarucizumab. Μια πρόσφατη ανάλυση ιαπωνική μελέτη, με συμμετοχή 804 ασθενών επιβεβαίωσε τα δεδομένα από τις προηγούμενες μελέτες και έδειξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της Idarucizumab στους ασθενείς με ICH, οι οποίοι είχαν λάβει Dabigatran.

Ο χρόνος ημιζωής της Idarucizumab είναι περίπου 45 λεπτά(αρχικό); 10,3 ώρες (τελικό) και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, επιτρέπεται η επαναχορήγηση του Dabigatran εντός 24 ωρών, στους ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο. Μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν αύξηση των επιπέδων της μη δεσμευμένης Dabigatran περίπου 24 ώρες μετά τη χορήγηση της Idarucizumab. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την ανακατανομή της Dabigatran από το εξωαγγειακό διαμέρισμα . Επιπλέον πιθανολογείται η πρόκληση ανοσογονικότητας με τη Idarucizumab. Αντισώματα έναντι της Idarucizumab ανιχνεύθηκαν σε 5,6% των ασθενών. Από αυτούς προϋπάρχοντα αντισώματα με διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στην Idarucizumab βρέθηκαν σε ποσοστό 12 % και ενώ το 4% ανέπτυξαν τα αντισώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι τίτλοι αντισωμάτων ήταν γενικά χαμηλοί και δεν είχαν επίδραση στη δραστικότητα της Idarucizumab.

Andexanet alfa

Η Andexanet alfa είναι μια τροποποιημένη και ανασυνδυασμένη ανενεργή μορφή του παράγοντα Χα, οι οποία χρησιμοποιείται σαν δόλωμα που ενώνεται με την ελεύθερη Rivaroxaban και την Apixaban, ώστε οι παράγοντες αυτοί να μην είναι διαθέσιμοι για ένωση με τον παράγοντα Χα και να τερματίζεται με το τρόπο αυτό η αντιπηκτική τους δράση. Η διαφορά μεταξύ

της Andexanet alfa και του φυσικού παράγοντα FXa εντοπίζεται στην απουσία ενός θραύσματος 34 υπολειμμάτων που περιέχει την περιοχή Gla . Με αυτή τη τροποποίηση μειώνεται η αντιπηκτική δράση της Andexanet alfa (εικ.10).



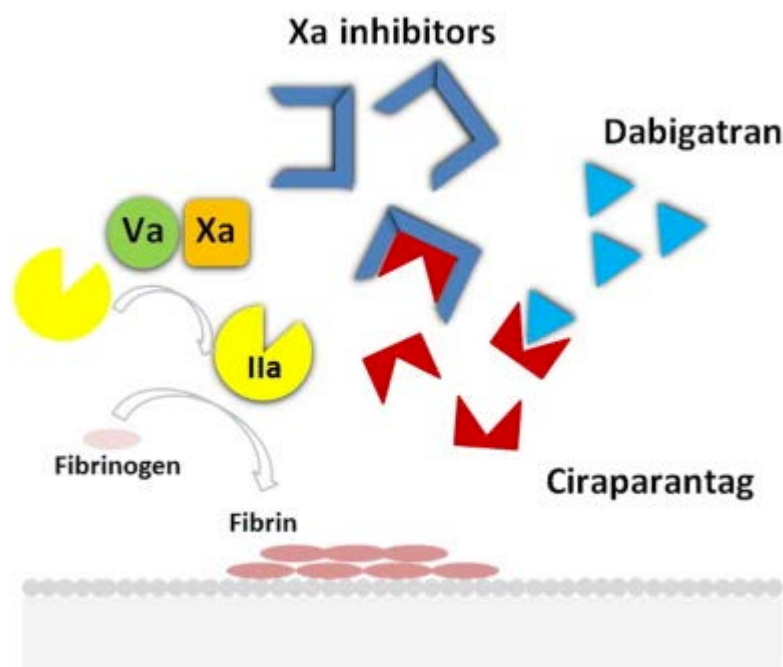
Εικόνα 10. Andexanet Alfa και αναστολέας παράγοντα X στο πλαίσιο της αιμοστατικής διαδικασίας.

Οι προκλινικές δοκιμές φάσης I και II έδειξαν καλό προφίλ ασφάλειας της Andexanet alfa και την απουσία σοβαρών ενεργειών. Το αντίδοτο εγκρίθηκε από το FDA το 2018 με βάση τα δεδομένα από δύο μελέτες φάσης III (ANNEXA -A και ANNEXA- R) σχετικά με την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης των αναστολέων FXa, Rivaroxaban(20mg) και Apixaban (5mg), σε υγιείς εθελοντές, έναντι εικονικού φαρμάκου. Επειδή ο χρόνος ημιζωής του Andexanet alfa είναι περίπου 1 ώρα, προτείνεται αρχική έγχυση bolus η οποία ακολουθείται από έγχυση διάρκειας 120 λεπτών (παραταση της δράσης του φαρμάκου). Βρέθηκε ότι η δράση του αντι Xa παράγοντα μειώθηκε κατά 92-94% έναντι 18%-20% στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. Συγκεκριμένα οι ασθενείς που έλαβαν Apixaban παρουσίασαν μείωση δράσης του αντι- παράγοντα Xa από 149,7 ng/mL κατά την έναρξη της χορήγησης σε 11,1 ng/mL, ενώ οι ασθενείς που είχαν λάβει Rivaroxaban, η μείωση ήταν από 211,8 ng/mL σε 14,2 ng/mL. Το FDA έλαβε υπόψη και τα αποτελέσματα μιας συνεχιζόμενης μελέτης ANNEXA 4 (352 ασθενείς υπό αντι FXa αντιπηκτική αγωγή , με σοβαρή αιμορραγία) η οποία έδειξε στα 82% καλή αποκατάσταση της αιμόστασης εντός 12 ωρών στο 82% των ασθενών και διάμεση μείωση του αντι Xa παράγοντα στο 92% εντός 18 ωρών.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια παρουσίασαν το 10% των ασθενών και ενώ απεβίωσαν 14%. [114,116]

Η διεθνής πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη ANNEXA-I, η οποία δημοσιεύτηκε το 2023, με συμμετοχή 23 χωρών, είχε ως στόχο να δείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της Andexanet alfa έναντι της συνήθους φροντίδας για την αντιμετώπιση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε ασθενείς που έλαβαν αντι Χα παράγοντα [139]. Τυχαιοποιήθηκαν 530 ασθενείς με ενδοκρανιακή αιμορραγία σε χορήγηση Andexanet alfa ή σε συνήθη θεραπεία (όπως PCC ή τίποτα). Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα, μετά την ενδιάμεση ανάλυση των πρώτων 452 ασθενών, διότι έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα στην αιμόσταση με τη χρήση Andexanet alfa έναντι της συνήθους θεραπείας (67% έναντι 53%). Είναι ενδιαφέρον ότι τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν με βάση τις μεταβολές στη βαθμολογία NIHSS (αύξηση λιγότερο από 7 μονάδες στις 12 ώρες) καθώς και την τοποθεσία, το μέγεθος και την επέκταση του αιματώματος (35% ή λιγότερο τις πρώτες 12 ώρες μετά την έναρξη της παρέμβασης). Όσον αφορά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, παρουσιάστηκαν σε 10,3% των ασθενών μετά από θεραπεία με Andexanet alfa έναντι 5,6% των ασθενών με τη συνήθη φροντίδα. Η θνησιμότητα εντός 30 ημερών δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων..

Ciraparantag



Εικόνα 11.Μηχανισμός δράσης της ciraparantag

Η Ciraparantag είναι ένα μικρό μόριο, που περιέχει 2 υπολείμματα αργινίνης, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με ένα δακτύλιο πιπεραζίνης. Αρχικά αναπτύχθηκε για συνδεσή της ειδικά με τη μη κλασματωμένη ηπαρίνη και τις HMMB, αλλά αποδείχθηκε ότι μπορεί να απενεργοποιεί και τα DOACs, μέσω μη ομοιοπολικών δεσμών υδρογόνου και αλληλεπιδράσεων φορτίου-φορτίου οι οποίες αναστέλλουν τη σύνδεση στις θέσεις-στόχους των FIIa και FXa. Το Ciraparantag (PER977) έχει σύνδεση, παρόμοια με αυτά τα DOACs. Για να αποδεχτεί η σύνδεση του με τις ηπαρίνες και τα DOAC εφαρμόστηκε μια μεθοδολογία σκέδασης του φωτός. Αναφέρεται ότι μπορεί να ανταγωνιστεί με όλα τα αντιπηκτικά, εκτός από τα VKA και την αργατροβανή. Δε συνδέεται με κανέναν παράγοντα πήξης ή με την αλβουμίνη και επομένως δεν έχει την προπηκτική δράση. Η μέγιστη συγκέντρωση της Ciraparantag επιτυγχάνεται μέσα σε λίγα λεπτά από τη χορήγησή της και ο χρόνος ημιζωής είναι 12-19 λεπτά. Υδρολύεται από τις πεπτιδάσες του ορού σε δυο μεταβολίτες και εκκρίνεται εξ ολοκλήρου από τα ούρα. Σε ζωικά μοντέλα αποδείχθηκε ότι η Ciraparantag μειώνει την αιμορραγία με δόσοεξαρτώμενο τρόπο σε αρουραίους που έλαβαν υπερβολική δόση DOAC.[126,127] Σε κλινικές

δοκιμές φάσης I η Ciraparantag χορηγήθηκε εφάπαξ σε δόση 5–300 mg, πριν από μία εφάπαξ από του στόματος δόση Edoxaban, σε 80 υγιείς εθελοντές και βρέθηκε ότι μια εφάπαξ δόση 100 – 300 mg Ciraparantag IV, αναστρέφει πλήρως την αντιπηκτική δράση εντός 10 λεπτών. Σε μελέτη φάσης II, η Ciraparantag χορηγήθηκε bolus IV, σε δόσεις από 30 έως 120 mg με σκοπό την αναστροφή της Apixaban και σε δόσεις από 30 έως 180 mg για την αντιστροφή της Rivaroxaban. Το κύριο αποτέλεσμα ήταν η πλήρης αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης των DOACs. Αναστροφή της δράσης της Apixaban παρατηρήθηκε στο 67% των ατόμων που έλαβαν δόση Ciraparantag 30 mg και στο 100% με δόση 60 και 120 mg. Η αναστροφή της Rivaroxaban παρουσιάστηκε στο 58% , 75%, 67% και 100% των ατόμων που έλαβαν δόση 30mg, 60mg, 120mg και 180 mg αντίστοιχα. Όλες οι δόσεις της Ciraparantag ήταν καλά ανεκτές από τους συμμετέχοντες στη δοκιμή. Επί του παρόντος σε εξέλιξη βρίσκεται μια κλινική μελέτη φάσης III που σκοπό έχει να αποδείξει την αποτελεσματικότητά του Ciraparantag

.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αιμόσταση είναι μια ρυθμιζόμενη ισορροπία μεταξύ αιμορραγίας και πήξης. Η χρήση των αντιπηκτικών φαρμάκων μπορεί να επιφέρει αιμορραγικές εκδηλώσεις , αλλά από την άλλη με τη χορήγηση των φαρμάκων που αντιστρέφουν δράση των αντιπηκτικών μπορούν να εμφανιστούν θρομβωτικές επιπλοκές. Στην περίπτωση αιμορραγίας από αντιπηκτικά , η προσπάθεια αντιστροφή τους απαιτεί βασική γνώση της φυσιολογίας της αιμόστασης, λεπτομερή λήψη ιστορικού και πληροφορίες σχετικά με για το τύπο του αντιπηκτικού καθώς και η χορήγηση της τελευταίας δόσης του. Η αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών, όσο και ο κίνδυνος για αιμορραγικές επιπλοκές, εξαρτώνται από το κλινικό προφίλ του ασθενούς, τις συννοσηρότητες, την αλληλεπίδραση των φαρμάκων και τη μακροχρόνια χρήση τους.

Η αιμορραγία που προκαλείται από τις ηπαρίνες αντιστρέφεται από τη θειϊκή πρωταμίνη, πλήρως στην περίπτωση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και ατελώς, περίπου στο 60%, σ εκείνη των LMWH από τον παράγοντα Χα.

Δυστυχώς δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με την αναστροφή της Fondaparinux . Μελέτες σε ανθρώπους εθελοντές και ζώα έδειξαν ότι ο ενεργοποιημένος παράγοντας VII πιθανώς να έχει την ικανότητα να ομαλοποιεί την αντιπηκτική δράση .

Στην περίπτωση μείζονας αιμορραγίας που σχετίζεται με VKA , η αναστροφή του φαρμάκου γίνεται με τη χορήγηση βιταμίνης K(10 mg) IV , η οποία επιτυγχάνεται μετά 12-24 ώρες, και με το PCC , το οποίο έχει περισσότερο ειδική και ταχεία επίδραση, με στόχο την ελάττωση του INR < 1,3-1,5. Το FFP δεν συνιστάται , όμως μπορεί να χορηγηθεί στην περίπτωση μη διαθεσιμότητας του PCC.

Η χορήγηση των DOAC προσφέρουν μια ασφαλή και αποτελεσματική αντιπηκτική προσέγγιση αντί των VKA σε διάφορες παθήσεις. Οι ασθενείς που λαμβάνουν DOAC παρουσιάζουν λιγότερες μείζονες αιμορραγίες και ελαττωμένο κίνδυνο για ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με τη Warfarin, κατά περίπου το μισό έως τα δύο τρίτα. **(Adam Cuker, MD, MS)**. Με βάση διάφορες μεγάλες μελέτες τα DOAC εμφανίζουν μη κατώτερη αντιπηκτική δράση έναντι των VKA στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Μέχρι πρόσφατα, τα υποστηρικτικά μέτρα ήταν οι μόνες επιλογές που είχε ο κλινικός γιατρός στη διάθεσή του για την αντιμετώπιση των αιμορραγικών επιπλοκών από τα DOAC.

Μετά τις αξιολόγηση διαφόρων ερευνών αξιολογήθηκαν aPCC (FEIBA) και PCC- 4 παραγοντων. Η χρήση aPCC στην αιμορραγία από την Dabigatran και 4F-PCC στην αιμορραγία απο αναστολέα του παράγοντα Χα υποδηλώνει καλή αιμοστατική αποτελεσματικότητα. Όμως τα τελευταία χρόνια η έγκριση των ειδικών αντιδότην έδωσε ελπίδα για βελτίωση των αποτελεσμάτων στις μείζονες αιμορραγίες από DOAC. Αν και έχουν λάβει έγκριση από τον FDA τόσο η Idarucizumab, λάβει για την αναστροφή της Dabigatran, όσο και η Andexanet Alfa για τους αναστολείς του παράγοντα Χα, μέχρι τώρα παραμένουν περιορισμοί όσον αφορά το κόστος και τη διαθεσιμότητα των ειδικών αυτών αντιδότην. Ο κλινικός ιατρός οφείλει να γνωρίζει τις ενδείξεις και τις αντενδείξεις τους, λαμβάνοντας πάντα υπόψιν τη σχέση κινδύνου και

οφέλους, περισσότερα στα θρομβοεμβολικά επεισόδια, τους παράγοντες αντιστροφής πρέπει να χρησιμοποιούμε μόνο σε σοβαρή αιμορραγία. Οι παράγοντες PCC, Idarucizumab και Andexanet alpha δεν πρέπει να χορηγούνται μαζί, διότι είναι θρομβογόνα φάρμακα. Συγκεκριμένα ο θρομβωτικός κίνδυνος για τη Idarucizumab ανέρχεται στο 6-7%, για το Andexanet alpha στο 10% . Σχετικά με την επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς που εμφάνισαν αιμορραγία από τα αντιπηκτικά φάρμακα, το τοπίο παραμένει σχετικά ασαφές και εξαρτάται από την εκτίμηση του αιμορραγικού και του θρομβωτικού κινδύνου. Συγκεκριμένα για την επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετά από επεισόδιο ενδοκρανιακής αιμορραγίας ιδανικό χρονικό διάστημα θεωρούνται οι 7-8 εβδομάδες, ενώ για την αιμορραγία από το ΓΕΣ , μια μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι είναι οι 3 έως 6 εβδομάδες .

Είναι ζωτικής σημασίας να διασφαλιστεί η διαθεσιμότητα και η προσβασιμότητα του αντιδότη σε κάθε νοσοκομείο με σκοπό τη μείωση των ανεπιθύμητων αιμορραγιών. Παρόλα αυτά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση τη χρήση των ειδικών αντιδότην. Στο κοντινό μέλλον διαφαίνεται ότι υπάρχει ελπίδα για την παρασκευή αντιδότην που θα είναι περισσότερο ασφαλή και εξειδικευμένα με εύκολη πρόσβαση σε συγκεκριμένες εξετάσεις θα έχουν γίνει πιο ασφαλείς και πιο εξειδικευμένη διαθέσιμα αντιπηκτικά, οι οποίοι με εύκολη πρόσβαση σε συγκεκριμένες εξετάσεις θα μπορέσουν να βοηθήσουν την χρήση αυτών των φαρμάκων.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Οι υπάρχουσες θεραπείες με αντιπηκτικά φάρμακα είναι αποτελεσματικές, όμως έχουν μεγάλο κίνδυνο αιμορραγιών. Τα τελευταία χρόνια εκδηλώνεται ενδιαφέρον για την ανάπτυξη θεραπευτικών αναστολέων των FXIIa, FXIa για τη θεραπεία ή την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι νεότεροι αναστολείς FXI και FXII περισσότερο δρουν στην αναστολή της παραγωγής θρομβίνης χωρίς να παρεμποδίζουν τη διαδικασία αιμόστασης. Αυτό

υποστηρίζεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια FXI έχουν χαμηλότερα ποσοστά εμβολικών επεισοδίων χωρίς αύξηση της σοβαρής αιμορραγίας.

Οι αναστολείς του παράγοντα FXIa (Abilacimab, Milvexian, Osocimab) έχουν ερευνηθεί περισσότερο από τους αναστολείς του παράγοντα FXIIa και του FXIIIa. Οι αναστολείς του FXIa έχουν χρόνο ημιζωής 30 έως 44 ημέρες, και έτσι μπορούν να δοθούν σε εφάπαξ IV χορήγηση με σκοπό την προφύλαξη από θρομβοεμβολικά συμβάντα. Η μελέτη FOXTROT φάσης 2 έδειξε μη κατωτερότητα της Osocimab σε δόση 0,6 mg/kg και 1,2 mg/kg και ανωτερότητά σε δόση 1,8 mg/kg έναντι της ενοξαπαρίνης στη μείωση της συχνότητας σχηματισμού θρόμβων και καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την αιμορραγία στους ασθενείς με πρόσφατη ολική αρθροπλαστική γόνατος. Τα αποτελέσματα της μελέτης CONVERT αναμένονται. Μια άλλη τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης 2, η AZALEA-TIMI 71, που αξιολόγησε το προφίλ αιμορραγίας της Abilacimab έναντι της Rivaroxaban διακόπηκε πρόωρα λόγω της σημαντικής μείωσης της μείζονος και κλινικά σημαντικής μη μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς που λάμβαναν Abilacimab έναντι αυτών που έλαβαν Rivaroxaban. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη, φάσης 3, η ASTER, που βρίσκεται σε εξέλιξη πρόκειται να αξιολογήσει την επίδραση της Abilacimab (150 mg ΥΔ), σε σύγκριση με εκείνη της Apixaban 10mg.[132,133]

Αξίζει να τονιστεί ότι οι αναστολείς του παράγοντα FXIIa υπόσχονται τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας, με βάση πειραματικές μελέτες σε ζώα. Εκπρόσωπος των αναστολέων του FXIIa αποτελεί η Garadacimab, η οποία είναι μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4 που συνδέεται με την ενζυμική ενεργό θέση του παράγοντα XIIa αναστέλλοντας τη λειτουργία του με αυτό το τρόπο. Η ανάλυση της πρώτης σε άνθρωπο φάσης I τυχαιοποιημένης μελέτης, έδειξε δοσοεξαρτώμενη αύξηση του aPTT, όμως χωρίς αύξηση της τάσης για αιμορραγία. Περαιτέρω μελέτες σε ανθρώπους αναμένεται να επιβεβαιώσουν την ασφάλεια κατά τη χορήγησή τους στον ανθρώπινο πληθυσμό.

Επίσης, πολυάριθμες εργαστηριακές έρευνες έχουν αποκαλύψει το ισχυρό αντιθρομβωτικό προφίλ της αναστολής του παράγοντα FXIIIa με περιορισμένους κινδύνους αιμορραγίας. Αναστολείς του FXIII είναι αναστολείς πολυπεπτιδίων και μικρά μόρια. Μέχρι στιγμής υπάρχουν μόνο προκλινικές δοκιμές και μελέτες in vitro.

Η συνεχιζόμενη πρόοδος των αναστολέων των παραγόντων FXIa, FXIIa και FXIIIa προσφέρει δυνατότητες αλλαγών στις στρατηγικές που εφαρμόζονται στην αντιπηκτική αγωγή, παρέχοντας περισσότερο ασφαλείς και στοχευμένες θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ:

ICH: intracerebral brain hemorrhage(Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία)

4 PCC: 4-factor Prothrombin Complex Concentrate(4 παραγόντων συμπυκνωμένο προθρομβινικό συμπλεγμα)

PCC: Prothrombin complex concentrate(συμπυκνωμένο προθρομβινικό συμπλεγμα)

complex FEIBA: Anti-Inhibitor Coagulant Complex (Αντιπηκτικό σύμπλεγμα)

rFVIIa Recombinant activated factor VII (Ανασυνδυασμένος Ενεργοποιημένος Παράγοντας VII)

VKA: Vitamin K antagonists(Ανταγωνιστές Βιτ. Κ)

DOAC: Direct oral anticoagulants(Απευθείας Δρώντα αντιπηκτικά)

CRNMBs:.. Clinical Relevant Non-Major Bleeding (Κλινικά μη σημαντικές αιμορραγίες)

HIT: Heparin-induced thrombocytopenia (Θρομβοπενία Επαγόμενη από την ηπαρίνη)

LMWH: Low-molecular-weight heparin(Ηπαρίνες Μικρου Μοριακού βάρους)

UFH: Unfractionated heparin(μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη)

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis bleeding scale
(Κλίμακα αιμορραγίας της Διεθνούς Εταιρείας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση)

GUSTO: Global Use of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (Παγκόσμια Χρήση Στρεπτοκινάσης και t-PA για Αποφραχθείσες Στεφανιαίες Αρτηρίες)

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction (Θρομβόλυση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου)

BARS: Bleeding Academic Research Consortium (Κοινοπραξία Ακαδημαϊκής Έρευνας Αιμορραγίας)

ETR: Ecarin clotting time (Χρόνος πήξης εκαρίνης)

FDA: Food and Drug Administration (Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων)

FFP: Fresh Frozen Plasma (Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα)

GCS: Glasgow Coma Scale (Κλίμακα κώματος Γλασκώβης)

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale (Κλίμακα Εγκεφαλικού Επεισοδίου των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας)

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Johnson AB, Burns B. Hemorrhage (Archived). *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2023 Aug 8.
2. Páramo JA. Prediction and treatment of bleeding in patients under anticoagulant treatment. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jan 8;156(1):20-25. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.065. Epub 2020 Nov 18.
3. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*. 2019 Jan 31;133(5):425-435. doi: 10.1182/blood-2018-06-820746. Epub 2018 Dec 17.
4. Konduru J, PA V. Review on Antiplatelet Drugs and Anticoagulants. *Advances in Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014;3(3).
5. Little DH, Sutradhar R, Cerasuolo JO, Perez R, Douketis J, Holbrook A, Paterson JM, Gomes T, Siegal DM. Rates of rebleeding, thrombosis, and mortality associated with resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related bleeding. *CMAJ*. 2021 Mar 1;193(9):E304-E309. doi: 10.1503/cmaj.201433.
6. Naoum JJ. Anticoagulation management post-pulmonary embolism. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2024 May 16;20(3):27-35. doi: 10.14797/mdcvj.1338. eCollection 2024.
7. Shee B, Anjum F, Sharma S, Rockoff BI. Pulmonary Hemorrhage. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2024 Aug 11.
8. Ribeiro L, Silva J, Pinto CS. Spontaneous pulmonary hematoma as a complication of anticoagulant therapy. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018 Oct;54(10):528-529. doi: 10.1016/j.arbres.2018.02.010. Epub 2018 Mar 22.
9. DiGregorio AM, Alvey H. Gastrointestinal Bleeding. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2023 Jun 5.
10. Ma F, Wu S, Li S, Zeng Z, Zhang J. Risk factors for anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med*. 2023 Dec 8;39(1):77-85. doi: 10.3904/kjim.2023.098.

11. Martin A-C, Benamouzig R, Gouin-Thibault I, Schmidt J. Management of gastrointestinal bleeding and resumption of oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: A multidisciplinary discussion. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023 Jul;23(4):407-418. doi: 10.1007/s40256-023-00582-9. Epub 2023 May 5.
12. Niu Q, Yang G, Liu P, Jiang Y. A review on increasing risk for gastrointestinal bleeding associated with dabigatran. *Signa Vitae*. 2024 Feb;20(2):13-21. doi: 10.22514/sv.2024.014.
13. Ravanshad S, Gandomi Sani F, Koohkan H, Bahrami P, Shoghi P, Mehrad Majd H. Comparative risk of gastrointestinal major bleeding with rivaroxaban and warfarin. *Journal of Iranian Medical Council*. 2024;8(2). doi: 10.18502/jimc.v8i2.17702.
14. O'Brien JW, Rogers M, Gallagher M, Rockall T. Management of massive gastrointestinal haemorrhage. *Surgery (Oxford)*. 2022 Sep;40(9):582-592.
15. Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, Srinath A, Romanos S, Awad IA, Sansing LH. Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circ Res*. 2022 Apr 15;130(8):1204-1229. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319949. Epub 2022 Apr 14.
16. Naidech AM. Intracranial hemorrhage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184(9):998-1006. doi: 10.1164/rccm.201103-0475CI.
17. Tenny S, Das JM, Thorell W. Intracranial Hemorrhage. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Feb 17.
18. Pezzini A, Grassi M, Paciaroni M, Zini A, Silvestrelli G, Del Zotto E, Caso V. Antithrombotic medications and the etiology of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):529-535. doi: 10.1212/WNL.000000000000108.
19. Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral intraparenchymal hemorrhage: A review. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1295-1303.
20. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants—current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost*. 2012;108:625-32.
21. Undas A, Drabik L, Potpara T. Bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Practical considerations. *Pol Arch Intern Med*. 2020 Jan 31;130(1):47-58. doi: 10.20452/pamw.15136. Epub 2020 Jan 14.

22. Al Aseri Z, et al. Evidence-based management of major bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants: An updated narrative review on the role of specific reversal agents. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2023 Oct;28(9). doi: 10.1177/10742484231202655.
23. Spyropoulos AC, Douketis JD. Standardized management of direct oral anticoagulants for elective procedures. *JAMA Netw Open.* 2025 Feb;8(2):e2458739. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.58739.
24. Nelson AJ, Alexander JH. Anticoagulation-related major bleeding in patients with atrial fibrillation: Looking behind the curtain. *Circulation.* 2019 Nov 26;140(22):1802-1804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043318. Epub 2019 Nov 25.
25. Cormier S, Siegal DM. Reverse, resume, reduce: A framework for managing severe DOAC-related bleeding. *Thrombosis Update.* 2024 Mar. doi: 10.1016/j.tru.2024.100165.
26. White K, Faruqi U, Cohen AT. New agents for DOAC reversal: A practical management review. *Br J Cardiol.* 2022 Jan 12;29(1):1. doi: 10.5837/bjc.2022.001.
27. Sauter TC, Eberle B, Willemin WA, Thiele T, Angelillo-Scherrer A, Exadaktylos AK, Erdoes G, Cuker A, Nagler M. How I manage patients with anticoagulation-associated bleeding or urgent surgery. *Swiss Med Wkly.* 2018 Mar 14;148:w14598. doi: 10.4414/smw.2018.14598.
28. Amaraneni A, Chippa V, Goldin J, Rettew AC. Anticoagulation safety. *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2024 Oct 6.
29. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Apr;35(3):312-319. doi: 10.1007/s11239-013-0899-7.
30. Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, Coluccio V, Marrazzo A, Athanasiou A, Di Girolamo M, Cappi C, Marietta M, Capitelli M. Risk and management of bleeding complications with direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: A narrative review. *Adv Ther.* 2023 Jan;40(1):41-66. doi: 10.1007/s12325-022-02333-9.

31. Hanigan S, Barnes GD. Managing anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism. *American College of Cardiology*. Oct 8, 2019.
32. Crawley RM, Anderson RL. Prevention and treatment of bleeding with direct oral anticoagulants. *Drugs*. 2020 Sep;80(13):1293-1308. doi: 10.1007/s40265-020-01345-5.
33. *Oral Anticoagulants: Elective Interruption & Emergency Reversal*. Effective Date: January 18, 2023. BCGuidelines.ca.
34. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the era of specific reversal agents. *Circulation*. 2016;134(3):e243-e260. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021831.
35. Plener I, Sadry S, Mozessohn L, Lee JY, Man D, Shehata N, Singh JM. Management of severe dabigatran-related hemorrhage: Case report, considerations for management, and recommendations. *Can J Hosp Pharm*. 2014 Jan-Feb;67(1):43-47. doi: 10.4212/cjhp.v67i1.1322.
36. Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, von Heymann C. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life-threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol*. 2024 May 1;41(5):327-350. doi: 10.1097/EJA.0000000000001968.
37. Qiu J, Grine K. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 1;96(7):465-466.
38. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT bleeding scores in atrial fibrillation patients using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Am J Med*. 2018 May;131(5):574.e13-574.e27. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.046.
39. Pastori D, Marang A, Bisson A, Herbert J, Lip GYH, Fauchier L. Performance of the HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA bleeding risk scores on a cohort of 399,344 hospitalized patients with atrial fibrillation and cancer: Data from the French National Hospital Discharge Database. *JAHA*. 2022 Nov 29.

40. Ezekowitz MD, Kamareddine M. Filling an important knowledge gap: The DOAC score. *Circulation*. 2023;148(12). doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066316.
41. Abu-Assi E, Lizancos Castro A, Cespón-Fernández M, González-Bermúdez I, Raposeiras Roubin S. Relative performance evaluation of four bleeding risk scores in atrial fibrillation patients. What does the new DOAC score provide? *Int J Cardiol*. 2024 Jul 15;407:132018.
42. Mei DA, Imberti JF, Bonini N, Romiti GF, Corica B, Proietti M, Vitolo M, Lip GYH, Boriani G. Performance of HAS-BLED and DOAC scores to predict major bleeding events in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants: A report from a prospective European observational registry. *Eur J Intern Med*. 2024 Oct;128:63-70. doi: 10.1016/j.ejim.2024.06.022.
43. Villiger R, Julliard P, Darbellay Farhoumand P, Choffat D, Tritschler T, Stalder O, Rossel JB, Aujesky D, Méan M, Baumgartner C. Prediction of in-hospital bleeding in acutely ill medical patients: External validation of the IMPROVE bleeding risk score. *Thrombosis Research*. 2023 Oct;230:37-44.
44. Djulbegovic B, Boylan A, Kolo S, Bowen Scheurer D, Anuskiewicz S, Khaledi F, Youkhana K, Madgwick S, Maharjan N, Hozo I. Converting IMPROVE bleeding and VTE risk assessment models into a fast-and-frugal decision tree for optimal hospital VTE prophylaxis. *Blood Adv*. 2024 Apr 16;8(12):3214–3224. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013166.
45. Wells GA, Elliott J, Kelly S, et al. Dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: Clinical and economic impact of standard versus extended duration. *CADTH Optimal Use Report, No. 9*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Mar.
46. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolotti L. Anticoagulants: A short history, their mechanism of action, pharmacology, and indications. *Cells*. 2022 Oct 13;11(20):3214. doi: 10.3390/cells11203214.

47. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 Apr;35(3):312-319. doi: 10.1007/s11239-013-0899-7.
48. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact, and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol*. 2011 Nov 26;3(11):351-358. doi: 10.4330/wjc.v3.i11.351.
49. Jeong J, Heo KN, Lee S, Ah YM, Min S, Han JM, Lee JY. Exploring bleeding in oral anticoagulant users: Assessing incidence by indications and risk factors in the entire nationwide cohort. *Front Pharmacol*. 2024 Sep 19;15:1399955. doi: 10.3389/fphar.2024.1399955.
50. Yee J, Kaide CG. Emergency reversal of anticoagulation. *West J Emerg Med*. 2019 Aug 6;20(5):770-783. doi: 10.5811/westjem.2018.5.38235.
51. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 14;76(3):594–622.
52. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*. 2019 Jan 31;133(5):425–35.
53. Di Biase L, Bonura A, Pecoraro PM, Di Lazzaro V. Real-world safety profile of direct oral anticoagulants (DOACs): Disproportionality analysis of major bleeding events. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2025 Feb;34(2):108173.
54. De Marco F, Valli G, Ancona C, Ruggieri MP. Management of bleeding in patients on direct oral anticoagulants in emergency department: where we are and where we are going. *Eur Heart J Suppl*. 2023 Apr;25(Suppl C):C15–C19.
55. Boutrous ML, Amankwah KS. Avoiding Bleeding Complications: Heparin Bolus or Weight Based – Does it Make a Difference Between the Sexes? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;64(5):566.

56. Costantino G, Ceriani E, Rusconi AM, et al. Bleeding risk during treatment of acute thrombotic events with subcutaneous LMWH compared to intravenous unfractionated heparin: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(9):e44553.
57. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):165–86.
58. Levi M. Epidemiology and management of bleeding in patients using vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost*. 2009 Jul;7 Suppl 1:103–6.
59. NHS Greater Glasgow and Clyde. Guideline for reversal of Warfarin with IV Vitamin K in Orthopaedic Trauma patients. Version 1.4 – Nov 2020.
60. Uygungül E, Ayrik C, Narci H, et al. Determining risk factors of bleeding in patients on warfarin treatment. *Adv Hematol*. 2014;2014:369084.
61. Kasperkiewicz K, Ponczek MB, Owczarek J, Guga P, Budzisz E. Antagonists of Vitamin K: Popular Coumarin Drugs and New Synthetic and Natural Coumarin Derivatives. *Molecules*. 2020 Mar 24;25(6):1465.
62. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of overanticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001;115(1):145–9.
63. Yates SG, Sarode R. New strategies for effective treatment of vitamin K antagonist associated bleeding. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1:S180–6.
64. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. PRADAXA (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use [package insert]. Ridgefield, CT; 2013 [cited 2015 Aug 7]. Available from: <http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>
65. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding

- complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol*. 2011 Dec;7(4):281–7.
66. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015 Jan;175(1):18–24.
 67. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
 68. Fries D, Giurea A, Gütl M, et al. Management of dabigatran-induced bleeding: expert statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2013 Nov;125(21–22):721–9.
 69. Labrador J, Lozano FS, González-Porras JR. Management of Bleeding Complications of Dabigatran. *J Hematol Thromb Dis*. 2014;2(1):1000127.
 70. Chang DN, Dager WE, Chin AI. Removal of dabigatran by hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2013 Mar;61(3):487–9.
 71. Böhm M, Brueckmann M, Eikelboom JW, et al. Cardiovascular outcomes, bleeding risk, and achieved blood pressure in patients on long-term anticoagulation with the thrombin antagonist dabigatran or warfarin: data from the RE-LY trial. *Eur Heart J*. 2020 Aug 7;41(28):2848–59.
 72. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
 73. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 11;63(9):891–900.
 74. Singh R, Emmady PD. Rivaroxaban. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Apr 17.
 75. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.

76. Jiang H, Jiang Y, Ma H, Zeng H, Lv J. Effects of rivaroxaban and warfarin on the risk of gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage. *Clin Cardiol.* 2021 Sep;44(9):1208–15.
77. Jiang H, Jiang Y, Ma H, Zeng H, Lv J. Effects of rivaroxaban and warfarin on the risk of gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2021 May;44(5):603–611. doi:10.1002/clc.23690
78. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2018 Jan;49(1):98–106.
79. Rutherford OCW, Jonasson C, Ghanima W, et al. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020 Jan;6(2):75–85.
80. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014 Aug 21;124(6):955–62.
81. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92.
82. Kumbhani DJ. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events: ARISTOTLE. *American College of Cardiology.* 2020 Mar 9.
83. Bristol-Myers Squibb Company. Eliquis (apixaban) prescribing information. Princeton, NJ; [cited 2015 Aug 7].
84. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
85. Liang X, Xie W, Lin Z, Liu M. The efficacy and safety of edoxaban versus warfarin in preventing clinical events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Anatol J Cardiol.* 2021 Jan;25(2):77–88.

86. Hoffman M, Goldstein JN, Levy JH. The impact of prothrombin complex concentrates when treating DOAC-associated bleeding: a review. *Int J Emerg Med*. 2018 Dec 3;11:55.
87. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus*. 2010;8(2):112–20.
88. Dickneite G, Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb Haemost*. 2014;11:189–198.
89. Bekka E, Liakoni E. Anticoagulation reversal (vitamin K, prothrombin complex concentrates, idarucizumab, andexanet-α, protamine). *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(3):604–614. doi:10.1111/bcp.16142.
90. Robinson D, McFadyen J, Merriman E, Tan CW, Baker R, Tran H. Updated recommendations for warfarin reversal in the setting of four-factor prothrombin complex concentrate. *Med J Aust*. 2025;222(1):49–51. doi:10.5694/mja2.52538.
91. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus*. 2010;8:149–154. doi:10.2450/2010.0149.09.
92. Pagano MB, Foroutan F, Goel R, Allen ES, Cushing MM, Garcia DA, et al. Vitamin K antagonist reversal strategies: systematic review and network meta-analysis from the AABB. *Transfusion*. 2022;62(8):1652–1661. doi:10.1111/trf.17010.
93. Puchstein D, Kork F, Schöchl H, Rayatdoost F, Grottke O. 3-Factor versus 4-Factor prothrombin complex concentrates for the reversal of vitamin K antagonist-associated coagulopathy: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2023;123(1):40–53. doi:10.1055/s-0042-1758653.
94. Abdoellakhan RA, Khorsand N, Ter Avest E, Lameijer H, Faber LM, Ypma PF, et al. Fixed versus variable dosing of prothrombin complex concentrate for bleeding complications of vitamin K antagonists—the PROPER3 randomized clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2022;79(1):20–30. doi:10.1016/j.annemergmed.2021.06.016.
95. Applefield D, Krishnan S. Protamine. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. [Updated 2023 May 8].

96. Levy JH, Ghadimi K, Kizhakkedathu JN, Iba T. What's fishy about protamine? Clinical use, adverse reactions, and potential alternatives. *J Thromb Haemost.* 2023;21(7):1714–1723. doi:10.1016/j.jtha.2023.04.005.
97. Crivellari M, Landoni G, D'Andria Ursileo J, Ferrante L, Oriani A. Protamine and heparin interactions: a narrative review. *RCCS San Raffaele Scientific Institute*, Milan, Italy. Published: 2024 Jul 4.
98. Sié P. Spotlight on idarucizumab and its potential for the reversal of anticoagulant effects of dabigatran. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1683–1689. doi:10.2147/DDDT.S94167.
99. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511–520. doi:10.1056/NEJMoa1502000.
100. Frol S, Pretnar Oblak J, Šabovič M, Ntaios G, Kermer P. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute stroke: a review and clinical update. *Front Neurol.* 2024;15:1389283. doi:10.3389/fneur.2024.1389283.
101. Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, Glund S, Stangier J. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11 Suppl):26–32.
102. Van der Wall SJ, Lopes RD, Aisenberg J, Reilly P, van Ryn J, Glund S, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal in the management of patients with gastrointestinal bleeding. *Circulation.* 2019;139(6). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036710.
103. Van der Horst SFB, Martens ESL, den Exter PL, Bos MHA, van Mens TE, Huisman MV, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal: a systematic review and meta-analysis of indications and outcomes. *Thromb Res.* 2023;228:21–32. doi:10.1016/j.thromres.2023.05.020.
104. Dai JW, Wang CH, Chu CL, Liao SC. Effectiveness and safety of dabigatran reversal with idarucizumab in the Taiwanese population: a comparison based on eligibility for inclusion in clinical trials. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(5):881. doi:10.3390/medicina59050881.

105. Morando E, Losso L, Carollo M, Costantini I, Bacchion M, Drezza L, et al. Reversal of dabigatran- and apixaban-induced coagulopathy using idarucizumab, fibrinogen, and prothrombin complex concentrate: a case report. *Heliyon*. 2024;10(21):e39347.
106. Yogaratnam D, Ditch K, Medeiros K, Doyno C, Fong JJ. Idarucizumab for reversal of dabigatran-associated anticoagulation. *Ann Pharmacother*. 2016;50(10):847–854. doi:10.1177/1060028016659504.
107. Simon A, Domanovits H, Ay C, Sengoelge G, Levy JH, Spiel AO. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7). doi:10.1111/jth.13706.
108. Rottenstreich A, Jahshan N, Avraham L, Kalish Y. Idarucizumab for dabigatran reversal – Does one dose fit all? *Thromb Res*. 2016;146:103. doi:10.1016/j.thromres.2016.09.006.
109. Vestal ML, Hodulik K, Mando-Vandrick J, James ML, Ortel TL, Fuller M, et al. Andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate for reversal of apixaban and rivaroxaban in patients with intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(1):167–175. doi:10.1007/s11239-021-02495-3.
110. Jaspers T, Shudofsky K, Huisman MV, Meijer K, Khorsand N. A meta-analysis of andexanet alfa and prothrombin complex concentrate in the treatment of factor Xa inhibitor-related major bleeding. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(4):e12518. doi:10.1002/rth2.12518.
111. White CM, Caroti KS, Bessada Y, Hernandez AV, Baker WL, Dobesh PP, et al. Andexanet alfa versus PCC products for factor Xa inhibitor bleeding: a systematic review with meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2024;44(5):394–408. doi:10.1002/phar.2925.
112. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413–2424. doi:10.1056/NEJMoa1510991.
113. Kaatz S, Bhansali H, Gibbs J, Lavender R, Mahan CE, Paje DG. Reversing factor Xa inhibitors – clinical utility of andexanet alfa. *J Blood Med*. 2017;8:141–149. doi:10.2147/JBM.S121550.

114. Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, Koch B, Demchuk A, Eikelboom JW, et al. Final study report of andexanet alfa for major bleeding with factor Xa inhibitors. *Circulation*. 2023;147(13). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057844.
115. Favresse J, Hardy M, van Dievoet MA, Sennesael AL, Douxfils J, Samama CM, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitors. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(5):387–397. doi:10.1080/14712598.2019.1599355.
116. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al; ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380:1326–1335. doi:10.1056/NEJMoa1814051.
117. Milling TJ, Clark CL, Feronti C, Song SS, Torbati SS, Fermann GJ, et al. Management of factor Xa inhibitor-associated life-threatening major hemorrhage: a retrospective multi-center analysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(3):396–402. doi:10.1016/j.ajem.2017.08.042
118. Buka RJ. Andexanet alfa: trials just leave us with more questions. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Nov 15;9(1):102628. doi:10.1016/j.rpth.2024.102628. eCollection 2025 Jan.
119. Costa OS, Connolly SJ, Sharma M, Beyer-Westendorf J, Christoph MJ, Lovelace B, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis. *Crit Care*. 2022;26(1):180. doi:10.1186/s13054-022-04043-8
120. Reed M, Tadi P, Nicolas D. Andexanet Alfa. 2023. *StatPearls* [Internet].
121. Andexxa--an antidote for apixaban and rivaroxaban. *Med Lett Drugs Ther*. 2018 Jun 18;60(1549):99–101. PMID: [PubMed]
122. Ferreira LO, Oldenburg RA, Leitão Filho JM, Cerveira RA, Vasconcelos VW, da Costa GE, et al. Andexanet Alfa versus Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate for the Reversal of Factor Xa (FXa) Inhibitor-Associated Intracranial Hemorrhage: A

- Systematic Review of Retrospective Studies. *J Clin Med*. 2024;13(11):3077. doi:10.3390/jcm13113077
123. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso MA, Brown K, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):238–45. doi:10.1160/TH16-03-0224
 124. Ansell J, Laulicht B, Bakhru S, Luo X, Villano S. Efficacy and safety of ciraparantag in reversing apixaban and rivaroxaban as measured by whole blood clotting time in healthy adults. *Ann Emerg Med*. 2020;76(4 Suppl):S4–5.
 125. Siegal DM. Ciraparantag: the next anticoagulant airbag? *Blood*. 2021 Jan 7;137(1):1.
 126. Leentjens J, Middeldorp S, Jung C. A short review of ciraparantag in perspective of the currently available anticoagulant reversal agents. *Drug Discov Today*. 2022 Oct;27(10):103344.
 127. Ansell J, Laulicht BE, Bakhru SH, et al. Ciraparantag, an anticoagulant reversal drug: mechanism of action, pharmacokinetics, and reversal of anticoagulants. *Blood*. 2021;137(1):115–25. doi:10.1182/blood.2020007116
 128. Harte JV, Buckley GT. Ciraparantag does not remove anticoagulant activities in vitro, but DOAC-Stop™ may mitigate ciraparantag-associated interferences in coagulation testing. *LabMed*. 2024;1(1):33–42. doi:10.3390/labmed1010006
 129. Arbit B, Nishimura M, Hsu JC. Reversal agents for direct oral anticoagulants: a focused review. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:244–50.
 130. Satpathy C, Mishra TK, Jha AK. Factor XI and XII inhibitors – Dawn of a new era. *Indian Heart J*. 2025;77(2):122–9.
 131. Tillman B, Gailani D. Inhibition of factor XI and factor XII for prevention of thrombosis induced by artificial surfaces. *Semin Thromb Hemost*. 2017;44(1):60–9. doi:10.1055/s-0037-1603937
 132. Prajapati S, Pradhan A, Mohta A, Sethi R. The third-generation anticoagulants: factors XI, XII, and XIII inhibitors. *Egypt Heart J*. 2024;76:137.

133. Weitz JI, Tankó LB, Floege J, et al. Anticoagulation with osocimab in patients with kidney failure undergoing hemodialysis: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2024;30:435–42. doi:10.1038/s41591-023-02794-7
134. Greco A, Laudani C, Spagnolo M, Agnello F, Faro DC, Finocchiaro S, et al. Pharmacology and clinical development of factor XI inhibitors. *Circulation.* 2023;147(11). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062353
135. Kluge KE, Seljeflot I, Arnesen H, Jensen T, Halvorsen S, Helseth R. Coagulation factors XI and XII as possible targets for anticoagulant therapy. *Thromb Res.* 2022 Jun;214:53–62. doi:10.1016/j.thromres.2022.04.013
136. Rijken DC, Uitte de Willige S. Inhibition of fibrinolysis by coagulation factor XIII. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1209676. doi:10.1155/2017/1209676. Epub 2017 Jul 6.
137. Tashchilova A, Podoplelova N, Sulimov A, Kutov D, Ilin I, Panteleev M, et al. New blood coagulation factor XIIa inhibitors: molecular modeling, synthesis, and experimental confirmation. *Molecules.* 2022 Feb 12;27(4):1234. doi:10.3390/molecules27041234
138. Andrew Micieli, MD,, Andrew M. Demchuk, 9, and Harindra C. Economic Evaluation of Andexanet Versus Prothrombin Complex Concentrate for Reversal of Factor Xa-Associated Intracranial Hemorrhage *Stroke* 2021MarcheVolume 52, Number 4<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031108>
139. . Eikelboom J , Sharma M, MD htX, Lizhen Xu , Beyer-Westendorf J, Falkenberg C, Per Ladenvall,, Rohit Narayan,, Robert C. Penland,Peter Verhamme,and Ashkan Shoamanesh,Association of Biomarkers With Intracerebral Hematoma Expansion and Arterial Thromboembolic Events in Patients With Acute Intracranial Hemorrhage: The ANNEXA-I Biomarker Substudy *Stroke* 2025 April Volume 56, Number 7<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.124.049966>

