



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΥΠΟ
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΕΛΑΒΑΝ
ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ
ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ"**

υπό

ΓΕΩΡΓΙΟΥ Ι. ΠΙΣΤΙΩΛΑ

Ειδικευόμενου Αναισθησιολογίας

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα),
2. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Αναστάσιος Χαλκιάς, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: “Perioperative management of patients receiving antithrombotic therapy that underwent surgery under regional anesthesia. Comparison of the perioperative management of the antithrombotic therapy to current guidelines.”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Το πρώτο άτομο που θέλω και πρέπει να ευχαριστήσω κατά την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής αυτής διπλωματικής εργασίας είναι η σύζυγός μου, Δέσποινα. Χωρίς αυτή δε θα είχε υπάρξει τέτοιο αποτέλεσμα μέσα στις αντίξοες συνθήκες που μας έφερε το 2020.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω για την καθοδήγηση την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα Ελένη Αρναούτογλου όπως επίσης και την διευθύντρια μου στο Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου» κα Ελένη Κοράκη. Οι συμβουλές τους και η βοήθεια υπήρξαν ανεκτίμητες.

Ευχαριστίες αξίζουν επίσης σε όλους τους συναδέλφους συνειδικευόμενους μου που υπέμειναν την απουσία μου κατά τις παρουσίες του μεταπτυχιακού προγράμματος αλλά και βοήθησαν σε σημαντικό βαθμό στην εκπόνηση αυτής της εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τον πατέρα μου Γιάννη και τον αδελφό μου Άρη των οποίων η υποστήριξη όλα αυτά τα χρόνια δε μπορεί να καλυφθεί μέσα σε λίγες μόνο γραμμές κειμένου.

Σας ευχαριστώ όλους!

Γεώργιος Ι. Πιστιώλας

Περίληψη

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία αποτελεί μια αναδρομική μελέτη καταγραφής. Διερευνήθηκε ο βαθμός συμμόρφωσης των ιατρών ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση αντιθρομβωτικής αγωγής. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς που λάμβαναν κάποιου είδους αντιθρομβωτική αγωγή και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση υπό περιοχική αναισθησία κατά το έτος 2019 στο Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου».

Στην καταγραφή περιλήφθηκαν 274 ασθενείς με την αντιθρομβωτική τους αγωγή να επιμερίζεται σε 88 ασθενείς υπό DOACs, 20 υπό VKAs και 196 να λαμβάνουν κάποιο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα. Η περιεγχειρητική διαχείριση της αγωγής αυτής πραγματοποιήθηκε κυρίως από τους θεράποντες χειρουργούς και από καρδιολόγους, ενώ κατά δεύτερο βαθμό από αναισθησιολόγους. Συνεπώς η συμμόρφωση εξετάστηκε με βάση τις πλέον επίκαιρες κατευθυντήριες οδηγίες περιεγχειρητικής διαχείρισης των παραγόντων αυτών κι όχι τις στοχευμένες στην περιοχική αναισθησία οδηγίες. Ακόμη, πραγματοποιήθηκε επανέλεγχος των ασθενών κατά τον ένα μήνα μετεγχειρητικά με σκοπό την εξακρίβωση πιθανών θρομβωτικών ή αιμορραγικών επεισοδίων.

Ως συμπέρασμα προκύπτει πως όσον αφορά την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής, περισσότερα σφάλματα συμβαίνουν σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικούς παράγοντες και πιο συγκεκριμένα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs). Τα λάθη αυτά αφορούν τόσο στη μεγάλη περίοδο διακοπής των φαρμάκων έως τη χειρουργική επέμβαση αλλά και στη γεφύρωση που συμβαίνει σχεδόν σε όλους τους ασθενείς ενώ δεν θα έπρεπε.

Δευτερευόντως, δεν παρουσιάζεται συσχέτιση μεταξύ της ορθής ή λανθασμένης διαχείρισης της αγωγής αυτής σε περιεγχειρητικό πλαίσιο και των θρομβωτικών επεισοδίων.

Λέξεις- Κλειδιά: περιοχική αναισθησία, αντιπηκτική αγωγή, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs), θεραπεία γεφύρωσης, επισκληρίδιο αιμάτωμα, ραχιαίο αιμάτωμα, συμμόρφωση με οδηγίες.

Abstract

This is a retrospective study. The main focus of the study is the degree of compliance to current guidelines for perioperative management of antithrombotic therapy. During the year 2019 any patients receiving antithrombotic therapy that underwent surgery in G.H.T. "G. Papanicolaou" with regional anesthesia were enrolled in this study.

A total of 274 patients were enrolled. 88 of them were under therapy with DOACs, 20 received VKAs and 196 were treated with some kind of antiplatelet agent(s). These drugs were managed perioperatively mostly by the respective surgeons or cardiologists and in a lesser degree by anesthesiologists. To this end, the degree of compliance was judged taking into account the most up to date guidelines regarding each specific antithrombotic agent. The recent guidelines regarding the perioperative management of antithrombotic therapy for patients about to receive regional anesthesia applied only for the few patients that the anesthesiologists were consulted about the management of these drugs. Follow-up was performed 1 month postoperatively in order to identify possible thrombotic or hemorrhagic complications.

The main conclusion of this study is that a lesser degree of compliance is evident between patients under DOACs. The management of these agents proves to be more challenging than that of antiplatelet agents or VKAs. The errors in the perioperative management lie both in the longer than suggested by the guidelines period of withdrawal before surgery and the bridging with LMWH that is prevalent when it should not be.

Finally, a correlation between the appropriate perioperative management of the antithrombotic agents and postoperative thrombotic complications was not observed in our sample.

Key words: regional anesthesia, antithrombotic therapy, anticoagulation, DOACs, bridging, epidural hematoma, spinal hematoma, compliance with guidelines.

Πίνακας Περιεχομένων

1.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
1.1. Εισαγωγή7	
1.2 Αντιθρομβωτική Αγωγή.....	8
1.2.1 Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή	8
1.2.2 Από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.....	13
1.3 Περιοχική αναισθησία και κίνδυνοι	16
1.3.1 Κεντρικοί νευραξονικοί αποκλεισμοί	16
1.3.2 Περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί - επιπολής κι εν τω βάθει	18
1.4 Περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής.....	19
1.4.1 Διαχείριση της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής.....	20
1.4.2 Διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.....	30
1.4.3 Εκτίμηση θρομβωτικού κι αιμορραγικού κινδύνου ασθενούς	35
1.4.4 Εκτίμηση θρομβωτικού κι αιμορραγικού κινδύνου χειρουργικής επέμβασης....	35
1.4.5 Θεραπεία γεφύρωσης - bridging	36
1.5 Σκοπός της Μελέτης.....	37
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	38
2.1 Σχεδιασμός της Μελέτης	38
2.2 Στατιστική ανάλυση δείγματος	39
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	40
3.1 Στοιχεία του μελετώμενου πληθυσμού	40
3.2 Διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής.....	42
4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	46
5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	49
6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	50
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	59

1.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Εισαγωγή

Η συχνότητα λήψης αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στο γενικό πληθυσμό είναι ιδιαίτερα υψηλή και συνεχώς αυξανόμενη.(1) Οι αντιπηκτικοί παράγοντες (ασενοκουμαρόλη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, νταμπικατράνη), χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη από θρομβωτικά επεισόδια που συσχετίζονται με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως η κολπική μαρμαρυγή και οι προσθετικές βαλβίδες.(2)(3) Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ανταγωνιστές P2Y12, ασπιρίνη ή και συνδυασμός αυτών) χρησιμοποιείται για την προφύλαξη ενάντια στη θρόμβωση προσθετικών ενδαγγειακών μοσχευμάτων (stent) αλλά και θεραπεία θρομβωτικών επεισοδίων ειδικά κατά την οξεία φάση.(4)

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ένα ή περισσότερα σκευάσματα αντιθρομβωτικής θεραπείας αποτελούν έναν ιδιαίτερο πληθυσμό, στα πλαίσια μιας επικείμενης χειρουργικής παρέμβασης.(5) Είναι αναγκαία η αξιολόγηση του εξατομικευμένου κινδύνου και οφέλους του καθενός ασθενή με σκοπό να αποφασιστεί η ιδανικότερη περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αυτής αγωγής. Η τροποποίηση της λήψης αυτών των φαρμακευτικών παραγόντων προεγχειρητικά αποσκοπεί στην ελάττωση του κινδύνου διεγχειρητικής αιμορραγίας αλλά και τη δυνατότητα εκτέλεσης παρεμβάσεων αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου (κεντρικοί νευραξονικοί αποκλεισμοί).

Η περιοχική αναισθησία περιλαμβάνει τεχνικές κεντρικών νευραξονικών αποκλεισμών (υπαραχνοειδής και επισκληρίδιος αναισθησία) αλλά και περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς με ή και χωρίς τη χρήση υπερήχων.(6) Η εφαρμογή τεχνικών περιοχικής αναισθησίας, όπου αυτό είναι κλινικά δυνατό, έχει φανεί ότι ελαττώνει τον κίνδυνο περιεγχειρητικών επιπλοκών, ενώ παρέχει συγκριτικά αποτελεσματικότερη αναλγησία.(7) (8)

Η διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής όσων ασθενών πρόκειται να λάβουν περιοχική αναισθησία διαφέρει από την αντίστοιχη διαχείριση στην περίπτωση της γενικής αναισθησίας.(9) Η συνεχής κλινική έρευνα στο συγκεκριμένο πεδίο έχει οδηγήσει σε συχνές τροποποιήσεις και επικαιροποιήσεις των κατευθυντήριων οδηγιών, κάτι που οδηγεί σε σύγχυση

μεταξύ των κλινικών ιατρών.(10) Αποτέλεσμα αυτής της εξελισσόμενης διαδικασίας είναι η περιορισμένη συμμόρφωση στις επίκαιρες οδηγίες για την περιεχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής.

1.2 Αντιθρομβωτική Αγωγή

Η ταχέως εξελισσόμενη φαρμακολογική αντιμετώπιση της θρομβοεμβολικής νόσου έχει προκαλέσει συνεχή προβληματισμό ως προς τη διαχείριση της αγωγής σε περιεχειρητικό επίπεδο. Εξαιτίας της συνεχούς ροής νέων επιστημονικών δεδομένων γύρω από τους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, ιδιαίτερα τους άμεσα δρώντες από το στόμα αντιπηκτικούς παράγοντες (Direct Oral Anti Coagulants – DOACs), οι διεθνείς εταιρείες κι επιστημονικοί φορείς που σχετίζονται με την επικαιροποίηση και δημοσίευση κατευθυντηρίων οδηγιών εκδίδουν συχνά αντικρουόμενες συστάσεις.(10)

1.2.1 Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή

Από του στόματος ανταγωνιστές του παράγοντα Χα

Οι άμεσα δρώντες από του στόματος ανταγωνιστές του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, κα), χρησιμοποιούνται στην πρωτογενή πρόληψη της εν τω βάθει θρομβοεμβολικής νόσου (πχ μετά από орθοπαιδικές χειρουργικές επεμβάσεις), ως θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που πάσχουν από μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή, όπως και στην πρόληψη ή και αντιμετώπιση της εμμένουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής. Οι φαρμακευτικοί αυτοί παράγοντες λογίζονται όχι μόνο εξίσου αποτελεσματικοί με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ αλλά και παρουσιάζονται ως ασφαλέστεροι όσον αφορά την πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών, έχουν βραχύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και δεν απαιτούν συχνό εργαστηριακό έλεγχο ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη τιτλοποίηση τους. (10)(11,12)

Ριβαροξαμπάνη (Rivaroxaban, Xarelto)

Η ριβαροξαμπάνη αποτελεί έναν από του στόματος αναστολέα του ενεργού κέντρου του παράγοντα πήξης Χα. Παρουσιάζει από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα 80-100% και πρόσδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 90%. Δύο με τέσσερις ώρες μετά τη λήψη, το φάρμακο θα επιτύχει τη μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα. Περίπου το ένα τρίτο υπόκειται σε νεφρική κάθαρση χωρίς μετατροπή ενώ τα υπόλοιπα δύο τρίτα μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται σε ισόποσο βαθμό από το ήπαρ και το γαστρεντερικό σωλήνα.(12–14) Ο χρόνος ημίσειας ζωής μέχρι την απέκκριση του φαρμάκου, όπως ορίζεται από την κατασκευάστρια εταιρεία, είναι 5 έως 9 ώρες σε υγιείς και 11 έως 13 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Αυξάνεται επίσης σε περίπτωση ήπιας, μέτριας ή σοβαρής νεφρικής νόσου κατά 1.4, 1.5, 1.6 φορές αντιστοίχα. ([https://www. Xarelto-us.com](https://www.Xarelto-us.com), <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/XARELTO-pi.pdf>, επικαιροποιημένο το Μάρτιο 2020)

Η συνήθης δοσολογία για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή, επαναλαμβανόμενα επεισόδια εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και σε περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, είναι 20mg δις ημερησίως. Αντίθετα, για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής, συστήνεται λήψη 15mg δις ημερησίως για τρεις εβδομάδες και συνέχεια με 20mg εφάπαξ ημερησίως. Ως προφύλαξη για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις, συστήνεται χορήγηση μιας δόσης 10mg εφάπαξ ημερησίως και σε χρόνο 6 με 10 ώρες μετά από την χειρουργική παρέμβαση. Όσον αφορά την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η κατασκευάστρια εταιρεία δε συστήνει αλλαγή της χορηγούμενης δοσολογίας για όλους τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) πάνω από 30ml/min, ενώ συστήνει την αποφυγή χρήσης του φαρμάκου σε ασθενείς με CrCl κάτω από 30ml/min εκτός από την περίπτωση με βαλβιδικής κολπικής μαρμαρυγής, όπου και συστήνεται τροποποίηση της δοσολογίας σε 15mg άπαξ ημερησίως. Τέλος, συστήνεται αποφυγή χρήσης του φαρμάκου σε περιπτώσεις ηπατικής νόσου που οδηγούν σε επηρεασμένο ηηκτικό μηχανισμό.

Η εργαστηριακή διερεύνηση των επιπέδων του φαρμάκου πραγματοποιείται ευχερέστερα με τη χρήση τεχνικών για την άμεση μέτρηση του παράγοντα Χα και των ανταγωνιστών αυτού. Η μέτρηση του INR και του aPTT δεν αποτελούν αξιόπιστα εργαστηριακά τεστ καθώς επηρεάζονται μεν αλλά όχι αντιπροσωπευτικά. Μέτρηση του PT μπορεί να δώσει κάποια ποιοτικά χαρακτηριστικά όσον αφορά τα επίπεδα του φαρμάκου. (15)

Απιξαμπάνη (Apixaban, Eliquis)

Η Απιξαμπάνη αποτελεί έναν ιδιαίτερα εκλεκτικό αντιστρεπτό αναστολέα του παράγοντα Χα. Ο παράγοντας αυτός παρουσιάζει βιοδιαθεσιμότητα 51-85% και προσδένεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 87%. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται 2 έως 4 ώρες μετά την από του στόματος λήψη. Το φάρμακο καθαίρεται κατά 27% δια της νεφρικής οδού, ενώ στον υπόλοιπο βαθμό υπόκειται σε μεταβολισμό στο ήπαρ ή τα χοληφόρα και απεκκρίνεται δια της γαστρεντερικής οδού. (13,16) Ο χρόνος ημίσειας ζωής έως την απέκκριση του φαρμάκου, όπως ορίζεται από την κατασκευάστρια εταιρεία, σε υγιείς ασθενείς ανέρχεται σε 10 έως 15 ώρες ενώ σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής νεφρικής νόσου αυξάνεται σε 17.5 ώρες. Συστήνεται η αποφυγή χορήγησης της απιξαμπάνης σε ασθενής με CrCl κάτω από 15ml/min όπως επίσης και σε ασθενείς που πάσχουν από ηπατοπάθεια τάξης B και C κατά Child-Pugh. (<https://www.eliquis.bmscustomerconnect.com> , https://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf , επικαιροποιημένο το Νοέμβρη του 2019)

Η απιξαμπάνη χορηγείται ως προφυλακτική αγωγή ενάντια σε θρομβωτικά επεισόδια σε ασθενείς που πάσχουν από μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή, στη συνήθη δόση των 5mg δις ημερησίως. Η δόση αυτή υποδιπλασιάζεται στα 2.5mg δις ημερησίως στην περίπτωση που συνταγογραφείται σε ασθενή άνω των 80 ετών, σε ασθενή με κρεατινίνη ορού άνω των 1.5mg/dL ή σε περίπτωση που το σωματικό βάρος του ασθενή δεν υπερβαίνει τα 60 kg. Ως θρομβοπροφύλαξη κατόπιν ορθοπαιδικών επεμβάσεων σε ισχίο ή γόνατο μπορεί να χορηγηθεί σε σχήμα 2.5mg δις ημερησίως αρχόμενο 12 έως 24 ώρες κατόπιν της χειρουργικής παρέμβασης. Τέλος ως θεραπεία στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή σε περίπτωση πνευμονικής εμβολής, μια αρχική δόση φόρτισης στα 10mg δις ημερησίως χορηγείται για 7 ημέρες και κατόπιν προσαρμόζεται στα 5mg δις ημερησίως.

Η εργαστηριακή διερεύνηση των επιπέδων του φαρμάκου πραγματοποιείται αποκλειστικά με τη χρήση εξειδικευμένων anti-factor Χα δοκιμασιών για τη μέτρηση των άμεσων αναστολέων του παράγοντα Χα ή την απευθείας ποσοτικοποίηση των επιπέδων της απιξαμπάνης. Εργαστηριακές δοκιμασίες πήξης όπως το PT και το aPTT παρουσιάζουν αναξιόπιστα αποτελέσματα. (17)

Από του στόματος αναστολείς της θρομβίνης

Νταμπιγκατράνη (Dabigatran, Pradaxa)

Η νταμπιγκατράνη αποτελεί έναν, από του στόματος χορηγούμενο, άμεσο ανταγωνιστικό αναστολέα της ελεύθερης αλλά και της προσδεμένης σε θρόμβο θρομβίνης. Παρουσιάζει βιοδιαθεσιμότητα περίπου 7% και προσδένεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 35%. (18) Η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα επιτυγχάνεται ανάμεσα σε 0.5 και 2 ώρες από τη λήψη. Η κύρια οδός απέκκρισης του φαρμάκου είναι η νεφρική, σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80%, το φάρμακο αποβάλλεται χωρίς να υποστεί μεταβολισμό. Παρουσιάζει χρόνο ημίσειας ζωής έως την απέκκρισή του τις 12 έως 17 ώρες σε υγιείς ενήλικες. Μια ήπια έως μέτρια νεφρική νόσος αυξάνει το χρόνο αυτό στις 18 ώρες, ενώ σε σοβαρή νεφρική νόσο μπορεί να ανέλθει ως και σε 28 ώρες. (19)

Η νταμπιγκατράνη χορηγείται σε δόση 150mg δις ημερησίως για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή και πνευμονικής εμβολής, την πρόληψη επαναλαμβανόμενων επεισοδίων φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής και τη συστηματική θρομβοπροφύλαξη σε περίπτωση μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή. Ελαττωμένη δόση 75mg δις ημερησίως συνίσταται στην περίπτωση σοβαρής ή και μέτριας νεφρικής νόσου. Όσον αφορά τη θρομβοπροφύλαξη μετά από ορθοπαιδική επέμβαση, συνίσταται η πρώτη δόση 110mg να χορηγείται 1 έως 4 ώρες μετά το χειρουργείο και να τροποποιείται σε 220mg δις ημερησίως τις ακόλουθες ημέρες. (<https://www.pradaxa.com/>, <https://docs.boehringer-ingenheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf> επικαιροποιημένο τον Ιούλιο του 2020)

Σχετικά μην εργαστηριακή διερεύνηση της νταμπιγκατράνης, το INR και το PT δεν αποτελούν αξιόπιστες μεθόδους παρακολούθησης των επιπέδων του φαρμάκου. Αντίθετα, το aPTT παρατείνεται με δόσοεξαρτώμενο αλλά όχι ανάλογο τρόπο. Δύναται να χρησιμοποιηθεί μόνον ως μια ταχεία εκτίμηση των επιπέδων του φαρμάκου στα πλαίσια επείγουσας διαχείρισης. (20) Ιδανικές μετρήσεις για την αξιολόγηση της νταμπιγκατράνης λογίζονται ο χρόνος θρομβίνης (TT) και dilute TT. Το τελευταίο εργαστηριακό τεστ μέσω της ειδικής αλληλουχίας για την αξιολόγηση αναστολέων της θρομβίνης. (21)

Ανταγωνιστές βιταμίνης K

Από του στόματος αντιπηκτικά αυτής της κατηγορίας, ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη και φενπροκουμόνη, ασκούν την αντιπηκτική τους δράση

επιηρεάζοντας τη σύνθεση των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ. Συγκεκριμένα των παραγόντων VII, IX, X και II (θρομβίνη). Τα αποτελέσματα της δράσης αυτών των φαρμάκων γίνονται εμφανή μόνον αφού μια σημαντική ποσότητα των παραγόντων πήξης είναι βιολογικά ανενεργοί και η δράση αυτών των φαρμάκων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τους χρόνους ημίσειας ζωής των συγκεκριμένων παραγόντων πήξης. (22) Αιμορραγικές επιπλοκές πιθανόν να εμφανιστούν εάν το επίπεδο κάποιου από τους παράγοντες αυτούς ελαττωθεί κάτω από το 20-40% της φυσιολογικής τους τιμής.

Της πρώτες ημέρες της αγωγής με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (κουμαρινικά αντιπηκτικά), το PT τροποποιείται πρώτο και αντικατοπτρίζει την ελάττωση του παράγοντα VII που έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 6 ώρες. Μετά από την αρχική χορήγηση του φαρμάκου και παρόλο που υπάρχουν ακόμη επαρκή επίπεδα ενεργών παραγόντων, μπορεί να παρατηρηθεί μια εμμένουσα παράταση του INR. Τέλος, μετά τη διακοπή της αγωγής με κουμαρινικά αντιπηκτικά, η επιστροφή στη φυσιολογική πήξη σηματοδοτείται με την επάνοδο του INR σε φυσιολογικές τιμές.(23)

Βαρφαρίνη (Warfarin)

Η δοσολογία της βαρφαρίνης δεν είναι σαφώς καθορισμένη καθώς η μετρούμενη απάντηση κάθε ασθενούς στην αντιπηκτική αγωγή στα αρχικά στάδια της θεραπείας έχει μεγάλο εύρος τιμών. Η αιτιολογία που προκαλεί αυτή την απάντηση μπορεί να αποδοθεί σε ποικιλία παραγόντων. Η ηλικία, το φύλο (θήλυ παρουσιάζει μεγαλύτερη ποικιλότητα από άρρεν), προϋπάρχουσα νεφρική, ηπατική ή καρδιακή νόσος, χαμηλό σωματικό βάρος, φυλή, αλλά και αλληλεπιδράσεις με ήδη λαμβανόμενη από τον ασθενή αγωγή μπορούν να ενοχοποιηθούν. (22) Ακόμη, έχει ταυτοποιηθεί αυξημένη ευαισθησία στη βαρφαρίνη σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική νόσο. (23)

Υπό μελέτη βρίσκεται η φαρμακογενετική καθοδήγηση για την αρχική δόση χορήγησης της βαρφαρίνης. Γενετικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια CYP2C9 και VKORC1 φαίνεται να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και συνεπώς πιθανώς χρειάζονται ελαττωμένη δοσολογία χορήγησης. Ωστόσο, ακόμη δεν έχουν προκύψει επαρκώς τυχαίοποιημένα δεδομένα που να καθοδηγούν υπέρ αυτής της στοχευμένης τροποποίησης της δοσολογίας. (24)(22)

Κατά τη διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών πριν από μια χειρουργική επέμβαση ή κάποια τεχνική κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού, πραγματοποιείται συνήθως υποκατάσταση της αντιθρομβωτικής αγωγής με τη χρήση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (HMMB). Αυτή η πρακτική αποκαλείται γεφύρωση (bridging). (25) Μια πιο πρόσφατη μελέτη από τους ίδιους ερευνητές, Douketis et al, ανέδειξε την έλλειψη οφέλους από την εφαρμογή τέτοιας πρακτικής. Συγκεκριμένα, ανάμεσα στις δύο ομάδες (με και χωρίς γεφύρωση), δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά τη συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Παρατηρήθηκε ωστόσο πως επεισόδια σοβαρής αιμορραγίας ήταν συχνότερα στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία γεφύρωσης με HMMB.(26) Πρέπει, βέβαια, να τονιστεί πως συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς με μηχανική καρδιακή βαλβίδα, εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 12 εβδομάδων από τη διενέργεια της μελέτης. Επίσης αποκλείστηκαν και ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο που παρουσίαζαν CrCl κάτω από 30 ml/min.

Συνολικά όσον αφορά τη θεραπεία γεφύρωσης, σύσταση αποτελεί η εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου για κάθε ασθενή και η μετέπειτα απόφαση για την υποκατάσταση με HMMB κατά τη διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο δεν πρέπει να λαμβάνουν HMMB, όσοι παρουσιάζουν ενδιάμεσο πρέπει να αξιολογούνται εξατομικευμένα ενώ όσοι παρουσιάζουν υψηλή πιθανότητα να εμφανίσουν θρομβοεμβολικό επεισόδιο πρέπει να καλύπτονται με θεραπεία γεφύρωσης. (27)

1.2.2 Από του στόματος αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Στην κατηγορία των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων περιλαμβάνεται ένα ευρύ φάσμα φαρμάκων. Αντιαιμοπεταλιακή δράση προκαλούν ουσίες όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), παράγωγα θειενοπυριδινών (ανταγωνιστές του ADP των αιμοπεταλίων) όπως η τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη, ανταγωνιστές της γλυκοπρωτεΐνης (GP) IIb/IIIa (αμπσιξιμάμπη, επιτιφιπατίδη, τιροφιμπάνη), ανταγωνιστές του υποδοχέα των αιμοπεταλίων P2Y12 όπως η τικαγρελόρη και τέλος ανταγωνιστές της φωσφοδιεστεράσης (PDE) IIIA των αιμοπεταλίων όπως η σιλοσταζόλη. Όλες αυτές οι ουσίες παράγουν αντιαιμοπεταλιακή δράση με διαφορετικό μηχανισμό. (28)

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Ασπιρίνη, Salospir)

Ο μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ αφορά την αναστολή της κυκλοοξυγενάσης (COX) των αιμοπεταλίων που παρεμποδίζει τη σύνθεση της A₂ θρομβοξάνης. Τα αιμοπετάλια ασθενών που λαμβάνουν τέτοια αγωγή παρουσιάζουν φυσιολογική πρόσδεση στο υπενδοθήλιο και φυσιολογική πρωτογενή δημιουργία του αιμοστατικού πλέγματος. Ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση του φαρμακευτικού παράγοντα, η ασπιρίνη (και άλλα ΜΣΑΦ) μπορεί να προξενήσουν αντίθετα αποτελέσματα στον αιμοστατικό μηχανισμό. Συγκεκριμένα, μικρές δόσεις ασπιρίνης (60-325mg/ημέρα) μπορούν να αποκλείσουν την COX των αιμοπεταλίων, ενώ μεγαλύτερη δοσολογία δύναται να προκαλέσει παράδοξο θρομβογενές αποτέλεσμα μέσω της αναστολής στην παραγωγή προστακυκλίνης (ενός ισχυρού αγγειοδιαστολέα και αναστολέα συσσώρευσης αιμοπεταλίων).

Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω, ασπιρίνη σε χαμηλή δοσολογία 75-160mg/ημέρα θεωρείται πως είναι η ιδανική ποσότητα για την πρόληψη μυοκαρδιακών επεισοδίων, εγκεφαλικών επεισοδίων, η αγγειακών θρομβωτικών επεισοδίων.(28) Ακόμη και με αυτή τη δοσολογία, έχουν παρατηρηθεί αυτόματα και μετεγχειρητικά αιματώματα στο σπονδυλικό σωλήνα, χωρίς όμως συσχέτιση με τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού.(29) Η δράση της ασπιρίνης στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων διαρκεί όσο και η ζωή του ίδιου του αιμοπεταλίου.

Θεινοπυριδίνες (Κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη)

Το αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας, προκύπτει από την αναστολή της επαγόμενης από ADP συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (πρωτογενούς και δευτερογενούς συσσώρευσης). Οι φαρμακευτικοί παράγοντες που ανήκουν στις θεινοπυριδίνες και μας απασχολεί η δράση τους, είναι η τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη. Επίσης οι ουσίες αυτές επηρεάζουν την πρόσδεση αιμοπεταλίου με ινοδωγόνο και της προκαλούμενες από αυτή αλληλεπιδράσεις μεταξύ αιμοπεταλίων.(30)

Και οι τρεις ουσίες αποτελούν προφάρμακα που υπόκεινται σε μεταβολισμό για να ενεργοποιηθούν. Αυτό γίνεται μέσω του ηπατικού συστήματος CYP450

μέσω του οποίου παράγονται εκείνοι οι μεταβολίτες που προκαλούν τον αποκλεισμό του υποδοχέα των αιμοπεταλίων P2Y₁₂. (28)

Η χορηγούμενη δοσολογία των θειενοπυριδινών ποικίλει αναλόγως του θεραπευτικού στόχου. Η θεραπευτική δόση της κλοπιδογρέλης που επιτυγχάνει σταθερό αποτέλεσμα είναι τα 75mg/ημέρα που σε βάθος εβδομάδος φτάνουν στο επιθυμητό επίπεδο. Παρόλα αυτά χρησιμοποιείται και η λεγόμενη φόρτιση με αυτού του είδους τις ουσίες. Μεγαλύτερη αρχική δόση 300 ή 600mg βοηθά στην επίτευξη του αναγκαίου επιπέδου αντιαιμοπεταλιακής δραστηριότητας σε 2 έως 15 ώρες από τη χορήγηση του παράγοντα.(31) (25)

Συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη παρουσιάζει ταχύτερη έναρξη δράσης. Εάν χορηγηθεί με δόση φόρτισης, εντός της πρώτης ώρας επιτυγχάνει ήδη το 50% της αναστολής στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Συνολικά η πρασουγρέλη εμφανίζει όχι μόνο ταχύτερη έναρξη αλλά και μεγαλύτερη δραστηριότητα σε σχέση με την κλοπιδογρέλη όπως επίσης και πιο συνεπή αποτελεσματικότητα αντιαιμοπεταλιακής κάλυψης. Παρουσιάζει ωστόσο, μεγαλύτερη πιθανότητα σοβαρής αιμορραγίας. (28)

Η ταυτόχρονη χορήγηση των αντιαιμοπεταλιακών αυτών φαρμάκων με την ασπιρίνη είναι συχνή αλλά οδηγεί και σε αυξημένη πιθανότητα αιμορραγικών επιπλοκών. Σοβαρές αιματολογικές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις εμφάνισε κατά τη χορήγησή της η τικλοπιδίνη κάτι που οδήγησε στην ουσιαστική πλήρη αντικατάστασή της από την κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη. (28)

Σιλοσταζόλη (Cilostazol, Claudiasil)

Η σιλοσταζόλη προκαλεί εκλεκτικό αποκλεισμό της PDE IIIA που έχει ως αποτέλεσμα μια αντιστρεπτή αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της περιφερικής αρτηριακής αγγειακής νόσου εξ αιτίας των αγγειοδιασταλτικών της ιδιοτήτων. Παρουσιάζει χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες, που παρατείνεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των ενεργών μεταβολιτών του φαρμάκου ανέρχεται στις 21 ώρες.

1.3 Περιοχική αναισθησία και κίνδυνοι

Με τον όρο περιοχική αναισθησία ορίζουμε την εφαρμογή τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού, υπαραχνοειδή και επισκληρίδιο αναισθησία, είτε περιφερικών, επιπολής και εν τω βάθει, νευρικών αποκλεισμών.

1.3.1 Κεντρικοί νευραξονικοί αποκλεισμοί

Η χρήση τεχνικών ιδιαίτερα κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού είναι ευρέως διαδεδομένη, ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών και χειρουργικών παρεμβάσεων. Συγκεκριμένα, ορθοπαιδικές και μαιευτικές – γυναικολογικές επεμβάσεις πραγματοποιούνται συνηθέστερα υπό υπαραχνοειδή είτε επισκληρίδιο αναισθησία και αναλγησία.(6)(7)(8)(32)

Ωστόσο, παρά τη συχνή εφαρμογή των τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού, αυτοί ενέχουν κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών, πιο συγκεκριμένα, αιμάτωμα στον υπαραχνοειδή ή επισκληρίδιο χώρο. Αυτή η κλινική εικόνα ορίζεται ως η συμπτωματική αιμορραγία εντός του σπονδυλικού σωλήνα και αποτελεί μια ιδιαίτερα σπάνια αλλά δυνητικά καταστροφική επιπλοκή. Η ακριβής πιθανότητα νευρολογικής βλάβης ως αποτέλεσμα ενός τέτοιου αιμορραγικού επεισοδίου δεν είναι διευκρινισμένη.

Ως αποτέλεσμα εκτενούς μελέτης της διεθνούς βιβλιογραφίας, η πιθανότητα εμφάνισης αιματώματος στον υπαραχνοειδή ή επισκληρίδιο χώρο υπολογίστηκε ως λιγότερο από 1 στους 150.000 επισκληριδίους και λιγότερο από 1 στους 220.000 υπαραχνοειδείς αποκλεισμούς. (33,34) Οι υπολογισμοί αυτοί αφορούν πληθυσμούς ασθενών που δε λάμβαναν κάποιο είδους αντιθρομβωτική αγωγή. Πιο πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα και σειρές κλινικών περιστατικών αναδεικνύουν αυξημένη, αλλά όχι σαφώς προσδιορισμένη, πιθανότητα. (35–37)

Η αιμορραγία στο σπονδυλικό σωλήνα επηρεάζεται από μία ποικιλία παραγόντων. Φαίνεται πως σχετίζεται περισσότερο με τον επισκληρίδιο χώρο, κάτι που δικαιολογείται από την πλούσια φλεβική αιμάτωση της περιοχής αλλά και τη χρήση μεγαλύτερου εύρους βελονών ή και την τοποθέτηση καθετήρα συνεχούς χορήγησης επισκληριδίως. (38,39) Αναδρομικά επίσης παρουσιάζεται συσχέτιση μεταξύ της επηρεασμένης για οποιοδήποτε λόγο

αιμοστατικής ικανότητας και της εμφάνισης αιματώματος στον επισκληρίδιο ή τον υπαραχνοειδή χώρο.(36)

Η εμφάνιση νευρολογικής σημειολογίας συνηθέστερα σχετίζεται με μια προοδευτική έκπτωση της κινητικότητας και αισθητικότητας όπως και αδυναμία σωστού ελέγχου των ούρων και των κοπράνων. Σπανιότερη κλινικά σχετιζόμενη σημειολογία αποτελεί ο οξύς πόνος στην ράχη. Όσον αφορά την έκβαση, βιβλιογραφικά αναφέρεται πως λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν καλή νευρολογική πορεία με χαρακτηριστική την καλύτερη εξέλιξη όσων περιστατικών αναγνωρίστηκαν έγκαιρα και υποβλήθηκαν στην απαραίτητη νευροχειρουργική παρέμβαση. (36)

Τα αιματώματα στο σπονδυλικό σωλήνα που οδηγούν σε μη αναστρέψιμη νευρική βλάβη αποτελούν, μάλιστα, αντικείμενο δικαστικής διαμάχης ως προς την ιατρική ευθύνη. Η ανάγκη για άμεση αναγνώριση της σημειολογίας και κατάλληλης αντιμετώπισης εμφανίζεται ως μονόδρομος για τη σωστή διαχείριση αυτής της επιπλοκής. (40,41)

Ο Lee et al, αναφέρει το 2004 πώς σε μελέτη των δικαστικών αγωγών σχετιζόμενων με νευρική βλάβη μετά από κεντρικό νευραξονικό αποκλεισμό την περίοδο 1980-1999, παρουσιάστηκαν 36 περιπτώσεις αιματώματος κυρίως σε αγγειοχειρουργικές και ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Τα τρία τέταρτα αυτών των ασθενών εμφάνιζαν κάποιου είδους διαταραχή πήξης, επίκτητη ή φαρμακευτική. (41)

Σε μια δεκαετή καταγραφή από τη Σουηδία η Moen et al, αναφέρει 33 περιστατικά αιματώματος, εκ των οποίων τα 11 σχετιζόμενα με κάποια διαταραχή του πήκτικού μηχανισμού. Από τη συγκεκριμένη μελέτη, λόγω ευχέρειας επεξεργασίας των δεδομένων, προέκυψαν συμπεράσματα και στη σύγκριση επιμέρους πληθυσμών όσων αφορά την πιθανότητα εμφάνισης επισκληρίδιου αιματώματος. Συγκεκριμένα ενώ στο γενικό πληθυσμό που υποβλήθηκε σε υπαραχνοειδή αναισθησία η πιθανότητα ανέρχεται σε 1 στα 480.000, σε γυναίκες που υποβάλλονται σε επέμβαση αποκατάστασης κατάγματος ισχίου αυτό το ποσοστό αυξάνεται σε 1 στα 22.000.(35) Αντίστοιχα ευρήματα ανέδειξε και ο Ehrenfeld et al, σε πιο πρόσφατη καταγραφή.(42)

Συνολικά, όλα τα παραπάνω στοιχεία, αναδεικνύουν την πολυπαραγοντική αιτιολογική συσχέτιση που οδηγεί σε ένα επισκληρίδιο αιμάτωμα. Η ύπαρξη υποκείμενης διαταραχής πήξης, αλλά και η λήψη φαρμακευτικής αγωγής που επηρεάζει το θρομβωτικό μηχανισμό του οργανισμού αποτελούν παράγοντες επιπρόσθετου κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της επικίνδυνης επιπλοκής.

Γί αυτό το λόγο κρίνεται αναγκαία η σωστή διαχείριση της αγωγής σε περιεγχειρητικό πλαίσιο(10)

1.3.2 Περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί - επιβολής κι εν τω βάθει

Όπως αναφέραμε εκτενώς ανωτέρω, ένα αιμάτωμα στο σπονδυλικό σωλήνα είναι η δυνητικά πιο σοβαρή επιπλοκή που πιθανόν να προκύψει απόρροια περιοχικής αναισθησίας. Αυτό σχετίζεται κυρίως με τη φύση της αιμορραγίας σε ένα κλειστό και μη συμπίεσιμο χώρο. Συγκριτικά, ο κίνδυνος της αιμορραγίας κατά την εφαρμογή τεχνικών περιφερικών νευρικών αποκλεισμών, επιβολής ή εν τω βάθει, παραμένει αδιευκρίνιστος.

Τα έως τώρα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα δεν επιτρέπουν επαρκή κατανόηση της συχνότητας και σοβαρότητας των αιμορραγικών επεισοδίων που μπορούν να προέλθουν από την εφαρμογή τέτοιων τεχνικών, ιδιαίτερα δε σε ασθενείς που λαμβάνουν κάποια μορφή αντιθρομβωτικής αγωγής. Τα δημοσιευμένα, στη βιβλιογραφία, στοιχεία, αφορούν μεμονωμένα περιστατικά στα οποία η εφαρμογή τεχνικών περιφερικών νευρικών αποκλεισμών σε ασθενείς που λάμβαναν κάποια αντιθρομβωτική αγωγή οδήγησε σε αιματώματα με σοβαρή νοσηρότητα.(43)

Σε μια στοχευμένη προοπτική μελέτη ο Idestrup et al, μελέτησε ασθενείς με καθετήρες συνεχούς χορήγησης αναλγησίας στο μηριαίο νεύρο που ως μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη έλαβαν ριβαροξαμπάνη ενώ έφεραν τον καθετήρα. Η χορήγηση του φαρμάκου ήταν καθημερινή και ο καθετήρας αφαιρούνταν 20 ώρες μετά από την πρώτη δόση του αντιπηκτικού. Κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίασε αιμάτωμα που να οδήγησε σε νευρολογική σημειολογία παρόλο που δερματικές αιμορραγικές εκδηλώσεις στην περιοχή ήταν συχνές. (44)

Από όλες τις αναφορές περιστατικών στη βιβλιογραφία παρατηρείται νευρολογική ανάκαμψη εντός 6 έως 12 μήνες από το επεισόδιο. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα πως παρόλο που η αιμορραγία εντός της θήκης ενός περιφερικού νεύρου μπορεί να είναι σημαντική, η φύση των δομών που δεν είναι περιορισμένες σε ένα κλειστό χώρο, αποτρέπει τη μη αναστρέψιμη νευρική ισχαιμία. (43,45)

Συνολικά, από τα διαθέσιμα στοιχεία, φαίνεται πως όσον αφορά τις αιμορραγικές επιπλοκές των περιφερικών νευρικών αποκλεισμών, η αιμορραγία αποτελεί πηγή νοσηρότητας και θνητότητας και όχι σε

αντίστοιχο βαθμό η νευρική βλάβη (ιδιαίτερα σε ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή).

Με βάση όλα τα ανωτέρω, η περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή που θα υποβληθούν σε τεχνικές περιφερικών νευρικών αποκλεισμών, συστήνεται να είναι η ακόλουθη (10):

- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τεχνικές περινευρικού αποκλεισμού, εν τω βάθει αποκλεισμού νευρικού πλέγματος, η εν τω βάθει περιφερικού νευρικού αποκλεισμού, συστήνουμε την εφαρμογή των οδηγιών που αφορούν την πραγματοποίηση τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού. (1C)
- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αποκλεισμό άλλων επιπολής πλεγμάτων ή τεχνικές επιπολής περιφερικού νευρικού αποκλεισμού, συστήνουμε τη διαχείριση (πραγματοποίηση της τεχνικής, διατήρηση και αφαίρεση καθετήρων συνεχούς χορήγησης αναλγησίας σε περιφερικό νεύρο) με βάση την δυνατότητα συμπίεσης της περιοχής, αγγειοβρίθειας της περιοχής και τη βαρύτητα των συνεπειών αιμορραγίας, εάν αυτή προκύψει. (2C)

1.4 Περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής

Συσχετίζοντας τα υποκεφάλαια 1.2 και 1.3 θα προσπαθήσουμε ακολούθως να παρουσιάσουμε την αναγκαία διαχείριση αυτών των παραγόντων σε περιεγχειρητικό πλαίσιο με γνώμονα την ασφαλέστερη προσέγγιση προς όφελος του ασθενή, με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Ανεξάρτητα, όμως, από την εφαρμογή τεχνικών περιοχικής αναισθησίας και τη σχετιζόμενη με αυτές αναγκαία διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής, κριτήριο για τη διαχείριση των αντιθρομβωτικών παραγόντων περιεγχειρητικά διαδραματίζει και το αίτιο για το οποίο λαμβάνει ο κάθε ασθενής την αγωγή αυτή.

Συγκεκριμένα, στο νοσοκομείο μας, ιδίως υπεύθυνοι για τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής των ασθενών σε περιεγχειρητικό πλαίσιο, είναι οι θεράποντες ειδικοί καρδιολόγοι, ειδικά στην περίπτωση των τακτικά προγραμματισμένων περιστατικών. Στις περιπτώσεις που ασθενείς εισάγονται στο νοσοκομείο για επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση, το ρόλο του υπεύθυνου για τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής διαδραματίζει ο

εκάστοτε θεράπων χειρουργός σε συνεννόηση με πληθώρα ειδικοτήτων όπως αναισθησιολόγοι, καρδιολόγοι κι αιματολόγοι.

Σε αυτό το πλαίσιο της ποικιλότητας, θα παρουσιαστούν ακολούθως οι οδηγίες που αφορούν τη διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής, συγκεκριμένα με γνώμονα την εφαρμογή τεχνικών περιοχικής αναισθησίας αλλά και οι πλέον επίκαιρες κατευθυντήριες οδηγίες με βάση τις οποίες κρίνουν την αναγκαία περίοδο διακοπής των φαρμάκων αυτών οι θεράποντες καρδιολόγοι ή ιατροί άλλων ειδικοτήτων.

1.4.1 Διαχείριση της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής

Οδηγίες για τη διαχείριση των από του στόματος αντιπηκτικών ανεξάρτητα από την εφαρμογή τεχνικών περιοχικής αναισθησίας

Οι πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά, διαχωρίζουν την περιεπεμβατική διαχείριση των παραγόντων αυτών ανάλογα με τον αιμορραγικό κίνδυνο της επερχόμενης επέμβασης. (46)

Συγκεκριμένα συστήνουν, τη συνέχιση της αγωγής στην περίπτωση της ελάχιστα αιμορραγικής επέμβασης ή σε επεμβάσεις που μια πιθανή αιμορραγία μπορεί να είναι πολύ εύκολα ελεγχόμενη. Συνιστούν ακόμη, την πραγματοποίηση τέτοιων επεμβάσεων 12 με 24 ώρες μετά από την τελευταία λήψη του φαρμάκου και τη συνέχιση της αγωγής 6 ώρες μετά από το πέρας της παρέμβασης.

Στην περίπτωση επεμβάσεων χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου συστήνουν τη διακοπή του παράγοντα για 24 ώρες για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ασθενείς που λαμβάνουν νταμπικατράνη κι έχουν CrCl<80mL/min συστήνεται μια πιο διαβαθμισμένη διακοπή.

Στην περίπτωση που η επερχόμενη επέμβαση παρουσιάζει υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, συστήνεται η λήψη της τελευταίας δόσης DOAC τουλάχιστον 48 ώρες πριν. Σε περιπτώσεις που η κάθαρση των αντιπηκτικών αυτών παραγόντων μπορεί να θεωρηθεί ασαφής, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων των φαρμάκων στο πλάσμα και η διαχείριση του ασθενή ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτού. Αναφέρεται ωστόσο, πως τα επιστημονικά

δεδομένα δεν είναι επαρκή για ασφαλή συμπεράσματα στο συγκεκριμένο σημείο.

Η θεραπεία γεφύρωσης κατά την περίοδο διακοπής των παραγόντων αυτών προεγχειρητικά δεν συνίσταται. (46)

Η μελέτη PAUSE

Πρόκειται για μια κλινική μελέτη που συνέλεξε στοιχεία σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή ο οποίοι λάμβαναν έναν από του στόματος άμεσα δρώντα αντιπηκτικό παράγοντα. Στόχος της ήταν η διερεύνηση, όσον αφορά την ασφάλεια, μιας τυποποιημένης περιεγχειρητικής στρατηγικής για τη διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν αυτούς τους φαρμακευτικούς παράγοντες.

Τα επερχόμενα αποτελέσματα της συγκεκριμένης πολυκεντρικής μελέτης αποτέλεσαν αντικείμενο αναφοράς σε κατευθυντήριες οδηγίες όταν η συλλογή των δεδομένων της ήταν ακόμη σε εξέλιξη.(46)

Ο Douketis et al, πρότεινε ένα απλοποιημένο μοντέλο για τη διαχείριση των DOAC περιεπεμβατικά. Συγκεκριμένα, πρότεινε τη διακοπή της απιξαμπάνης, ριβαροξαμπάνης και νταμπικατράνης (με CrCl>50mL/min), την ημέρα πριν το χειρουργείο εάν η επερχόμενη επέμβαση είναι χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου. Όσον αφορά τη νταμπικατράνη σε ασθενείς με CrCl<50mL/min πρότεινε τη διακοπή για 2 ημέρες πριν το χειρουργείο για επέμβαση χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου. Μετά την επέμβαση πρότεινε τη συνέχιση της αγωγής κατόπιν 24 ωρών.

Στην περίπτωση που η επερχόμενη παρέμβαση κρίνεται ως υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, ο Douketis et al, πρότεινε τη διακοπή της απιξαμπάνης, ριβαροξαμπάνης και νταμπικατράνης (με CrCl>50mL/min) για 2 ημέρες πριν το χειρουργείο, ενώ εάν ο ασθενής λάμβανε νταμπικατράνη με CrCl<50mL/min πρότεινε τη διακοπή για 4 ημέρες πριν το χειρουργείο. Μετά την επέμβαση πρότεινε τη συνέχιση της αγωγής κατόπιν 2 έως 3 ημερών με δεδομένη την επίτευξη επαρκούς αιμόστασης.

Ακόμη, δεν πραγματοποιήθηκε θεραπεία γεφύρωσης σε κανέναν από τους 3007 ασθενείς που αποτέλεσαν το μελετώμενο δείγμα.

Συμπερασματικά η μελέτη κατέληξε πως ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που χρήζουν διακοπής της αντιπηκτικής τους αγωγής με DOACs για την

πραγματοποίηση κάποιου είδους επέμβασης, παρουσίασαν χαμηλά ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και αρτηριακής θρομβοεμβολής όταν η περιεπεμβατική διαχείριση της αγωγής τους πραγματοποιήθηκε με το προτεινόμενο μοντέλο της μελέτης.(47)

Συσχέτιση της περιεπεμβατικής διαχείρισης των αμέσως δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών με τεχνικές περιοχικής αναισθησίας

Ριβαροξαμπάνη (Rivaroxaban, Xarelto)

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα που αφορούν ασθενείς που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη για οποιονδήποτε λόγο και υποβάλλονται σε κεντρικό νευραξονικό αποκλεισμό ως μέθοδο αναισθησίας, είναι πολύ περιορισμένα. Συγκεκριμένα, η κατασκευάστρια εταιρεία αναφέρει πως «επισκληρίδιο ή υπαραχνοειδές αιμάτωμα έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς υπό ριβαροξαμπάνη που υποβλήθηκαν σε τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού». Ως δυνητικοί παράγοντες κινδύνου αναφέρονται, η χρήση επισκληρίδιου καθετήρα, η ταυτόχρονη λήψη και άλλων φαρμακευτικών παραγόντων που επηρεάζουν τον πήκτικό μηχανισμό, ιστορικό τραυματικής ή επαναλαμβανόμενων τεχνικών υπαραχνοειδούς ή επισκληρίδιου αναισθησίας, ιστορικό χειρουργικής παρέμβασης στη σπονδυλική στήλη ή ύπαρξη παθολογίας σε αυτή ενώ τέλος διευκρινίζουν πως το ιδανικό χρονικό διάστημα που πρέπει να μεσολαβήσει από την τελευταία δόση του φαρμάκου και την εφαρμογή τεχνικής κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού παραμένει αδιευκρίνιστο. (https://www. Xarelto-us.com,

<http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/XARELTO-pi.pdf>, επικαιροποιημένο το Μάρτιο 2020)

Αναδρομική μελέτη της διαθέσιμης βιβλιογραφίας αναδεικνύει 7 περιπτώσεις αιματώματος στο σπονδυλικό σωλήνα σε ασθενείς που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη. Στα τρία από αυτά τα περιστατικά είχαν εφαρμοστεί τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού , με δύο εξ αυτών να είχαν λάβει και δεύτερο αντιθρομβωτικό παράγοντα στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. (48)(10)

Με βάση αυτά τα στοιχεία αλλά και τα δεδομένα που αφορούν στη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης προέκυψαν οι τελευταίες συστάσεις

που αφορούν στην περιεγχειρητική διαχείριση του φαρμάκου σε ασθενείς που θα λάβουν κεντρικό νευραξονικό αποκλεισμό(10):

- Συστήνεται διακοπή της ριβαροξαμπάνης 72 ώρες πριν τον κεντρικό νευραξονικό αποκλεισμό. Συστήνεται έλεγχος των επιπέδων της ριβαροξαμπάνης ή έλεγχος της δραστηριότητας anti-factor Xa εάν έχει γίνει διακοπή για λιγότερες από 72 ώρες. Το ακριβές αποδεκτό επίπεδο δραστηριότητας της υπολειπόμενης ριβαροξαμπάνης για την εφαρμογή τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού, δεν είναι ακόμη διευκρινισμένο. (2C)
- Συστήνουμε την αφαίρεση κεντρικών νευραξονικών καθετήρων 6 ώρες πριν από την πρώτη μετεγχειρητική δόση του φαρμάκου. (2C)
- Σε περίπτωση χορήγησης ριβαροξαμπάνης με την παρουσία κεντρικού νευραξονικού καθετήρα, συστήνεται η διακοπή του φαρμάκου για 22 έως 26 ώρες ή να πραγματοποιηθεί έλεγχος του anti-factor Xa σχετιζόμενου με τη ριβαροξαμπάνη πριν την αφαίρεση του καθετήρα. (2C)

Απιξαμπάνη (Abiaxaban, Eliquis)

Προοπτικά δεδομένα σε σχέση με την πραγματοποίηση τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού σε ασθενείς που λαμβάνουν απιξαμπάνη υπάρχουν ελάχιστα. Κατά τη μελέτη της βιβλιογραφίας ανευρέθηκαν 2 περιστατικά αιματώματος στο σπονδυλικό σωλήνα τα οποία όμως δε σχετιζόνταν με την εφαρμογή κάποιας τεχνικής νευραξονικού αποκλεισμού. (49,50)

Εξαιτίας της έλλειψης περαιτέρω επιστημονικών δεδομένων, αντλούμε στοιχεία από τη φαρμακοκινητική της απιξαμπάνης. Η κατασκευάστρια εταιρεία αναφέρει πως «επισκληρίδιο ή υπαραχνοειδές αιμάτωμα μπορεί παρουσιαστεί σε ασθενείς υπό απιξαμπάνη που υποβλήθηκαν σε τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού». Ως δυνητικοί παράγοντες κινδύνου αναφέρονται, η χρήση επισκληριδίου καθετήρα, η ταυτόχρονη λήψη και άλλων φαρμακευτικών παραγόντων που επηρεάζουν τον πήκτικό μηχανισμό, ιστορικό τραυματικής ή επαναλαμβανόμενων τεχνικών υπαραχνοειδούς ή επισκληριδίου αναισθησίας, ιστορικό χειρουργικής παρέμβασης στη σπονδυλική στήλη ή ύπαρξη παθολογίας σε αυτή ενώ τέλος διευκρινίζουν πως το ιδανικό χρονικό διάστημα που πρέπει να μεσολαβήσει από την τελευταία

δόση του φαρμάκου και την εφαρμογή τεχνικής κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού παραμένει αδιευκρίνιστο.

Με βάση τα ανωτέρω στοιχεία προέκυψαν οι τελευταίες συστάσεις που αφορούν στην περιεγχειρητική διαχείριση του φαρμάκου σε ασθενείς που θα λάβουν κεντρικό νευραξονικό αποκλεισμό(10):

- Συστήνεται διακοπή της απιξαμπάνης 72 ώρες πριν τον κεντρικό νευραξονικό αποκλεισμό. Συστήνεται έλεγχος των επιπέδων της απιξαμπάνης ή έλεγχος της δραστηριότητας anti-factor Χα εάν έχει γίνει διακοπή για λιγότερες από 72 ώρες. Το ακριβές αποδεκτό επίπεδο δραστηριότητας της υπολειπόμενης απιξαμπάνης για την εφαρμογή τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού, δεν είναι ακόμη διευκρινισμένο. (2C)
- Συστήνουμε την αφαίρεση κεντρικών νευραξονικών καθετήρων 6 ώρες πριν από την πρώτη μετεγχειρητική δόση του φαρμάκου. (2C)
- Σε περίπτωση χορήγησης απιξαμπάνης με την παρουσία κεντρικού νευραξονικού καθετήρα, συστήνεται η διακοπή του φαρμάκου για 26 έως 30 ώρες ή να πραγματοποιηθεί έλεγχος του anti-factor Χα σχετιζόμενου με την απιξαμπάνη πριν την αφαίρεση του καθετήρα. (2C)

Νταμπιγκατράνη (Dabigatran, Pradaxa)

Κατά τη μελέτη της βιβλιογραφίας δεν ανευρέθηκαν περιστατικά που να συσχετίζουν την εμφάνιση αιματώματος στο σπονδυλικό σωλήνα μετά από εφαρμογή τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού με τη λήψη νταμπιγκατράνης. Αντίθετα αναφέρονται στη βιβλιογραφία τρία περιστατικά αυτόματου αιματώματος στη σπονδυλική στήλη σε ασθενείς που τελούσαν υπό νταμπιγκατράνη.(51)(52,53)

Με βάση τα ανωτέρω δεδομένα, οι συστάσεις που εκδίδονται βασίζονται περισσότερο στη φαρμακοκινητική της νταμπιγκατράνης. Η κατασκευάστρια εταιρεία αναφέρει πως «επισκληρίδιο ή υπαραχνοειδές αιμάτωμα μπορεί παρουσιαστεί σε ασθενείς υπό νταμπιγκατράνη που υποβλήθηκαν σε τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού». Ως δυνητικοί παράγοντες κινδύνου αναφέρονται, η χρήση επισκληριδίου καθετήρα, η ταυτόχρονη λήψη και άλλων φαρμακευτικών παραγόντων που επηρεάζουν τον πήκτικό μηχανισμό, ιστορικό τραυματικής ή επαναλαμβανόμενων τεχνικών υπαραχνοειδούς ή

επισκληρίδιου αναισθησίας, ιστορικό χειρουργικής παρέμβασης στη σπονδυλική στήλη ή ύπαρξη παθολογίας σε αυτή ενώ τέλος διευκρινίζουν πως το ιδανικό χρονικό διάστημα που πρέπει να μεσολαβήσει από την τελευταία δόση του φαρμάκου και την εφαρμογή τεχνικής κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού παραμένει αδιευκρίνιστο.

Συνοψίζοντας όλα όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως, οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη περιεγχειρητική διαχείριση της νταμπγκατράνης σε ασθενή που θα υποβληθεί σε τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού, είναι(10):

- Συστήνεται διακοπή της νταμπγκατράνης 120 ώρες πριν τον κεντρικό νευραξονικό αποκλεισμό. Σε περίπτωση που η νεφρική λειτουργία του ασθενούς έχει καθοριστεί και δεν υπάρχουν περεταίρω παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (πχ. Ηλικία άνω των 65, υπέρταση, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή), μπορεί να αποφασιστεί και πιο σταθμισμένη προσέγγιση. (54)
- Συστήνεται διακοπή της νταμπγκατράνης για 96 ώρες σε ασθενείς με CrCl ανάμεσα σε 50 και 79mL/min. Σκεφτείτε τον εργαστηριακό έλεγχο πήξης (dTT ή ECT) εάν έχει διακοπεί για λιγότερο των 96 ωρών. Το ακριβές αποδεκτό επίπεδο δραστηριότητας της υπολειπόμενης νταμπγκατράνης για την εφαρμογή τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού, δεν είναι ακόμη διευκρινισμένο. (2C)
- Συστήνεται διακοπή της νταμπγκατράνης για 120 ώρες σε ασθενείς με CrCl ανάμεσα σε 30 και 49 mL/min. Σκεφτείτε τον εργαστηριακό έλεγχο πήξης (dTT ή ECT) εάν έχει διακοπεί για λιγότερο των 120 ωρών. Το ακριβές αποδεκτό επίπεδο δραστηριότητας της υπολειπόμενης νταμπγκατράνης για την εφαρμογή τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού, δεν είναι ακόμη διευκρινισμένο. (2C)
- Συστήνεται να μην πραγματοποιείται κεντρικός νευραξονικός αποκλεισμός σε ασθενείς με CrCl κάτω από 30mL/min. (2C)
- Συστήνεται την αφαίρεση κεντρικών νευραξονικών καθετήρων 6 ώρες πριν από την πρώτη μετεγχειρητική δόση του φαρμάκου. (2C)
- Σε περίπτωση χορήγησης νταμπγκατράνης με την παρουσία κεντρικού νευραξονικού καθετήρα, συστήνεται η διακοπή της νταμπγκατράνης για 34 έως 36 ώρες ή να πραγματοποιηθεί έλεγχος του dTT ή ECT πριν την αφαίρεση του καθετήρα. (2C)

Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ - Βαρφαρίνη, Ασενοκουμαρόλη (Sintrom)

Το 2017 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αναισθησιολογίας εξέδωσε οδηγίες σχετικές με την περιεγχειρητική διαχείριση σοβαρής αιμορραγίας στις οποίες περιλαμβάνει και συστάσεις για την περιεπεμβατική διαχείριση αντιπηκτικών παραγόντων κι εν προκειμένω ανταγωνιστών βιταμίνης Κ (VKAs). Ενώ στη διεθνή βιβλιογραφία παρατηρείται μια σαφής υπεροχή δεδομένων σχετιζόμενων με τη βαρφαρίνη, η ESA, εξέδωσε οδηγίες συνολικά για τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ χωρίς να πραγματοποιεί διαχωρισμό ανάμεσα στους επιμέρους παράγοντες. (55)

Οι συστάσεις που προκύπτουν σε αυτές τις οδηγίες αφορούν την γενικότερη διαχείριση αυτών των παραγόντων σε περιεπεμβατικό πλαίσιο, ανεξάρτητα από τις εφαρμοζόμενες τεχνικές αναισθησίας, χωρίς να υπάρχει συγκεκριμένη συσχέτιση ή αναφορά σε τεχνικές κεντρικών νευραξονικών αποκλεισμών.

Συγκεκριμένα οι οδηγίες είναι(55):

- Συστήνεται οι VKAs να μη διακόπτονται σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε επεμβάσεις χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου. (1C)
- Συστήνεται ότι σε χαμηλού και ενδιάμεσου θρομβωτικού κινδύνου ασθενείς που θα υποβληθούν σε επεμβάσεις που προϋποθέτουν $INR < 1.5$, οι VKAs θα πρέπει να διακόπτονται 3 έως 5 ημέρες πριν την επέμβαση, χωρίς την εφαρμογή θεραπείας γεφύρωσης. Συστήνεται η μέτρηση του INR την ημέρα της επέμβασης και η χορήγηση 5mg βιταμίνης Κ σε περίπτωση που η τιμή του INR υπερβαίνει το 1.5. (1C)
- Συστήνεται θεραπεία γεφύρωσης σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου με τον ακόλουθο τρόπο: βαρφαρίνη: τελευταία λήψη 5 ημέρες πριν την επέμβαση, 4 ημέρες πριν καθόλου ΗΜΜΒ, 3,2 και 1 ημέρα πριν ΗΜΜΒ (τελευταία δόση 24 ώρες πριν την επέμβαση) ή υποδόρια χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης δις ή τρις ημερησίως με την ημέρα 0 να είναι η ημέρα της επέμβασης. Ασενοκουμαρόλη: τελευταία λήψη 3 ημέρες πριν την επέμβαση, 2 και 1 ημέρα πριν την επέμβαση γεφύρωση με αντίστοιχο τρόπο με τη βαρφαρίνη. (1C)
- Συστήνεται η εξατομικευμένη χορήγηση της θεραπευτικής δόσης ΗΜΜΒ και μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης για κάθε ασθενή με βάση τον εκάστοτε θρομβωτικό κι αιμορραγικό κίνδυνο. (2C)

- Συστήνεται η επανέναρξη των VKAs τουλάχιστον 6 ώρες μετά την επέμβαση σε ασθενείς χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου. Χορήγηση θεραπευτικής δόσης ΗΜΜΒ πρέπει να πραγματοποιείται μετεγχειρητικά έως την επίτευξη του στόχου στο INR σε δύο διαδοχικές μετρήσεις. (1C)
- Συστήνεται η χορήγηση προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης τουλάχιστον 6 ώρες μετεγχειρητικά και για 48 έως 72 ώρες σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού θρομβωτικού κινδύνου και την ακόλουθη συνέχιση της θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής. Οι VKAs μπορούν να επαναχορηγηθούν σε αυτό το χρονικό πλαίσιο ή αργότερα, με δεδομένη την επίτευξη επαρκούς χειρουργικής αιμόστασης. (1C)
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν VKAs και πρόκειται να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση, συστήνεται η μέτρηση του INR κατά την εισαγωγή του ασθενή στο νοσοκομείο και τη χορήγηση Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate (four-factor PCC) για την αναστροφή του αντιπηκτικού αποτελέσματος των VKAs και όχι τη χορήγηση πλάσματος. (1B)
- Σε ασθενείς που αιμορραγούν και η επαγόμενη από VKAs διαταραχή της πήξης θεωρείται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, συστήνεται η χορήγηση four-factor PCC και 5-10mg βιταμίνης K. (1B)
- Εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμα four-factor PCC, σε ασθενείς που αιμορραγούν και η επαγόμενη από VKAs διαταραχή της πήξης θεωρείται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, συστήνεται η χορήγηση πλάσματος και 5-10mg βιταμίνης K. (1C)

Περιεπεμβατική διαχείριση ανταγωνιστών βιταμίνης K πριν από την εφαρμογή τεχνικών περιοχικής αναισθησίας

Η μακροχρόνια χρήση των από του στόματος κουμαρινικών αντιπηκτικών έχει επιτρέψει την πιο εκτενή συλλογή δεδομένων όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις με επεμβατικές τεχνικές όπως οι κεντρικοί νευραξονικοί αποκλεισμοί. Αιματώματα στο σπονδυλικό σωλήνα σε ασθενείς που λάμβαναν θρομβοπροφύλαξη με κουμαρινικά αντιπηκτικά έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

Η περιεγχειρητική διαχείριση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη μέτρηση της τιμής του INR. Το INR είναι περισσότερο ευαίσθητο στις μεταβολές των παραγόντων VII και X. Μια τιμή INR στο 1.5 υποδεικνύει ελάττωση της ενεργού ποσότητας παράγοντα VII στο 40% της βασικής. Συνεπώς μια τιμή κάτω από το 1.5 θα μπορούσε να συσχετιστεί με φυσιολογική πήκτικότητα. Ακόμη, η αφαίρεση επισκληρίδιου καθετήρα παρουσιάζεται ασφαλής όταν γίνεται εντός 24 ωρών από τη στιγμή που ξεκίνησε η χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών στον ασθενή. (56)(57)

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 5 ημέρες πριν την εφαρμογή τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού. Στο συγκεκριμένο σημείο παρουσιάζεται διαφοροποίηση μεταξύ κατευθυντήριων οδηγιών ανάμεσα σε Ευρώπη και Αμερική. Η American Society of Regional Anesthesia (ASRA) συστήνει την ύπαρξη φυσιολογικής τιμής INR, ενώ οι ευρωπαϊκές οδηγίες αποδέχονται τιμές από 1.4 και κάτω. Σε μια εργαστηριακή καταγραφή, ο Benzon et al, υποστήριξε πως οι τιμές των παραγόντων VII, IX, X και II ήταν φυσιολογικές με τιμή INR κάτω από 1.2. Συγκριτικά σε INR 1.3 οι τιμές ήταν 105%, 78%, 36% και 46% αντίστοιχα, ενώ με INR 1.4 ήταν 89%, 66%, 20% και 37% αντίστοιχα. (23)

Συνεπώς, ενώ υπάρχει διχογνωμία σχετικά με τη βέλτιστη διαχείριση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη περιεγχειρητική διαχείριση των κουμαρινικών αντιπηκτικών σε ασθενή που θα υποβληθεί σε τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού, είναι(10):

- Απαιτείται προσοχή κατά την εφαρμογή τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού σε ασθενείς που διέκοψαν πρόσφατα τη μακροχρόνια θεραπεία τους με βαρφαρίνη. Τις πρώτες 1 έως 3 ημέρες από τη διακοπή, η πήκτικότητα (απεικονίζεται κυρίως από τα επίπεδα των παραγόντων II και X) μπορεί να μην είναι επαρκής για επιτυχή αιμόσταση παρά την πτώση στην τιμή του INR (που υποδεικνύει επιστροφή δραστικού παράγοντα VII). Επαρκή επίπεδα παραγόντων II, VII, IX και X μπορεί να μην ανιχνευτούν έως την επάνοδο του INR σε φυσιολογική τιμή. Συστήνεται η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής (ιδανικά 5 ημέρες πριν την προγραμματισμένη επέμβαση) και την επάνοδο του INR σε φυσιολογική τιμή για την πραγματοποίηση κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού. (1B)
- Συστήνεται ενάντια στη παράλληλη χρήση φαρμακευτικών παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν άλλες πτυχές του πήκτικού μηχανισμού, χωρίς να μεταβάλλουν το INR, και πιθανώς να αυξήσουν το ρίσκο αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς που λαμβάνουν

κουμαρινικά αντιπηκτικά. Τέτοια φάρμακα περιλαμβάνουν την ασπιρίνη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, θεινοπυριδίνες, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και ΗΜΜΒ. (1A)

- Σε ασθενείς που είναι πιθανό να παρουσιάσουν αυξημένη απόκριση στη χορήγηση βαρφαρίνης, συστήνεται η χορήγηση ελαττωμένης δόσης. (1B)
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν μια αρχική δόση βαρφαρίνης πριν τη χειρουργική επέμβαση, συστήνεται το INR να ελεγχθεί πριν την πραγματοποίηση τεχνικής κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού εάν η πρώτη δόση χορηγήθηκε περισσότερο από 24 ώρες πριν ή χορηγήθηκε και δεύτερη δόση του αντιπηκτικού. (1C)
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαρφαρίνη σε χαμηλή δόση κατά τη διάρκεια επισκληρίδιου αναλγησίας, συστήνεται ο καθημερινός προσδιορισμός του INR. (2C)
- Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαρφαρίνη και δέχονται επισκληρίδιο αναλγησία, πρέπει να υπόκεινται σε συχνή νευρολογική αξιολόγηση. Για να υπάρχει η δυνατότητα ορθής νευρολογικής εξέτασης, συστήνεται η προσαρμογή του σχήματος επισκληρίδιου αναλγησίας ώστε να επιτυγχάνεται ελαχιστοποίηση του κινητικού και αισθητικού αποκλεισμού. (1C)
- Κατά την έναρξη θρομβοπροφύλαξης με βαρφαρίνη, συστήνεται η αφαίρεση των επισκληρίδιων καθετήρων όσο το INR είναι κάτω από 1.5. Ενώ η αφαίρεση του επισκληρίδιου καθετήρα 12 έως 24 ώρες μετά την χορήγηση της βαρφαρίνης δεν φαίνεται να παρουσιάζει κίνδυνο, το ρίσκο της αφαίρεσης επισκληρίδιου καθετήρα στις 48 ώρες δεν είναι ξεκαθαρισμένο.
- Σε ασθενείς με INR πάνω από 1.5 αλλά λιγότερο από 3, η αύξηση του ρίσκου με την προοδευτική παράταση του INR παραμένει άγνωστη. Συστήνεται η διατήρηση των επισκληρίδιων καθετήρων με προσοχή, με βάση τον έλεγχο του INR και τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη. (2C)
- Σε ασθενείς με INR μεγαλύτερο από 3, συστήνεται ότι η χορήγηση δόσης βαρφαρίνης πρέπει να διακοπεί ή να ελαττωθεί σε ασθενείς που φέρουν επισκληρίδιο καθετήρα. (1A) Δε μπορεί να γίνει συγκεκριμένη σύσταση όσον αφορά τη διαχείριση που απαιτείται για την αφαίρεση επισκληρίδιων καθετήρων σε ασθενείς που βρίσκονται εντός θεραπευτικών ορίων αντιπηξίας με κουμαρινικά αντιπηκτικά. (2C)

- Συστήνεται η συνέχιση της νευρολογικής αξιολόγησης για τουλάχιστον 24 ώρες μετά την αφαίρεση του επισκληρίδιου καθετήρα. (2C)
-

1.4.2 Διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Οδηγίες για διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ανεξάρτητα από την περιοχική αναισθησία

Αρχικά, θα παρουσιαστούν οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες που πηγάζουν από τη γενική διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε περιεγχειρητικό πλαίσιο για όσους ασθενείς πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Οι οδηγίες αυτές έχουν συνταχθεί λαμβάνοντας υπόψιν τη λήψη από τους ασθενείς διπλής ή μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στα πλαίσια πρόληψης θρομβωτικού επεισοδίου μετά από τοποθέτηση stent στα στεφανιαία αγγεία. Έτσι, συνυπολογίζουν ως παράγοντες που επηρεάζουν τις αποφάσεις για τη διαχείριση της αγωγής το ρίσκο θρόμβωσης του ίδιου του stent, τις συνέπειες από την καθυστέρηση στη χειρουργική επέμβαση και τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο περιεπεμβατικά στην περίπτωση που δεν διακοπεί η λαμβανόμενη αγωγή. (58)

Με βάση τους ανωτέρω προβληματισμούς, συστήνεται η διεπιστημονική αξιολόγηση του κάθε ασθενή εξατομικευμένα από ομάδα ειδικών, χειρουργού, αναισθησιολόγου, καρδιολόγου, αιματολόγου και εργαστηριακών ειδικοτήτων. Αυτό έχει ως σκοπό να αποφασιστεί η πλέον κατάλληλη διαχείριση με βάση τη στάθμιση του κινδύνου και οφέλους που προκύπτει για τον κάθε ασθενή ανάλογα με το θρομβωτικό κι αιμορραγικό κίνδυνο του ίδιου του αλλά και της επέμβασης στην οποία πρόκειται να υποβληθεί.

Το συμπέρασμα που προκύπτει οδηγεί στις ακόλουθες συστάσεις(58):

- Συστήνεται η συνέχιση λήψης ασπιρίνης περιεπεμβατικά, εάν το επιτρέπει ο κίνδυνος αιμορραγίας. Η συνέχιση της μετεγχειρητικά να πραγματοποιείται το συντομότερο δυνατό. (1B)
- Μετά από την τοποθέτηση stent στα στεφανιαία αγγεία, εκλεκτική επέμβαση που απαιτεί τη διακοπή των ανταγωνιστών P2Y12 συστήνεται να πραγματοποιείται μετά από τουλάχιστον ένα μήνα,

ανεξάρτητα από τον τύπο του stent που τοποθετήθηκε, με την προϋπόθεση πως η ασπιρίνη θα δύναται να συνεχιστεί περιεπεμβατικά. (2a-B)

- Η διακοπή των ανταγωνιστών P2Y12 θα πρέπει να πραγματοποιείται για τουλάχιστον 3 ημέρες πριν την επέμβαση για την τικαγρελόρη, 5 ημέρες για την κλοπιδογρέλη και 7 ημέρες για την πρασουγρέλη. (2a-B)
- Μια διεπιστημονική ομάδα ειδικών θα πρέπει να αξιολογεί κάθε ασθενή με ένδειξη για λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πριν από εκλεκτική επέμβαση για την εξατομικευμένη διαχείριση της αγωγής αυτού. (2a-C)
- Σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου ή άλλα ισχαιμικά επεισόδια που απαιτούν τη λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, εκλεκτικές επεμβάσεις μπορούν να παραταθούν για έως κι 6 μήνες. (2b-C)
- Εάν κρίνεται απαραίτητη η διακοπή και των δύο αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων προεγχειρητικά, γεφύρωση με ενδοφλέβιους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες μπορεί να εφαρμοστεί. Ιδιαίτερα σε περίπτωση που η επέμβαση πρέπει να πραγματοποιηθεί εντός του πρώτου μήνα μετά από την τοποθέτηση stent στα στεφανιαία αγγεία. (2b-C)
- Δεν συνίσταται η διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής εντός του πρώτου μήνα λήψης αυτής, για ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε εκλεκτική επέμβαση. (3B)

Συσχέτιση της περιεπεμβατικής διαχείρισης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με τεχνικές περιοχικής αναισθησίας

Οι παρελθούσες κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά την εφαρμογή τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ΜΣΑΦ κατέληξε πως δεν παρουσιάζεται σημαντική αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη αιματώματος. (59)

Συγκεκριμένα η ασπιρίνη έχει θεωρηθεί πως εμπλέκεται στην αύξηση του ρίσκου, όμως φαίνεται πως στη χορηγούμενη δόση 60 έως 325 mg/ημέρα (θεωρητικά οδηγεί στη βέλτιστη αντιαιμοπεταλιακή δράση συνεπώς θα εμφάνιζε τις περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές) δεν συσχετίζεται με

νευρολογική βλάβη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού. (60)(61)

Όσον αφορά τις θειενοπυριδίνες και τη συσχέτιση τους με αιμορραγικές επιπλοκές κατόπιν τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού, αυτές φαίνεται πως μπορεί να συσχετίζονται αν και οι αναφορές στη βιβλιογραφία είναι σχετικά περιορισμένες. (62,63)

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Ασπιρίνη, Salospir)

Η δράση της ασπιρίνης στη λειτουργική ικανότητα των αιμοπεταλίων διαρκεί όσο και η ζωή του κάθε αιμοπεταλίου. Η συνήθης δόση που χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη (75-160mg/ημέρα) παρόλο που είναι χαμηλή, έχει σχετιστεί με την εμφάνιση αυτόματων αιματωμάτων στο σπονδυλικό σωλήνα, χωρίς όμως συσχέτιση με τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού.

Ως εκ τούτου οι οδηγίες για την περιεγχειρητική διαχείριση της ασπιρίνης και των υπολοίπων ΜΣΑΦ καθορίζονται ως εξής(10):

- Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δε φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αιματώματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού. Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης και της ασπιρίνης, δε δημιουργούν τέτοιο ρίσκο ώστε η λήψη τους να επηρεάσει την πραγματοποίηση τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα σκευάσματα, δεν πρέπει να υπάρχει ανησυχία όσον αφορά το χρόνο εκτέλεσης των τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού (και της τοποθέτησης επισκληρίδιου καθετήρα) σε σχέση με τη δοσολογία των λαμβανόμενων ΜΣΑΦ, της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, ή του χρόνου αφαίρεσης του επισκληρίδιου καθετήρα. (1Α)
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ, συστήνουμε προσοχή στην πραγματοποίηση τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού εάν αναμένεται η σύγχρονη λήψη άλλων φαρμακευτικών παραγόντων (μη ΜΣΑΦ αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, από του στόματος αντιπηκτικά, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και ΗΜΜΒ) που επηρεάζουν τους μηχανισμούς πήξης στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο λόγω του αθροιστικά αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών. Οι αναστολές της κυκλοοξυγενάσης 2

έχουν ελάχιστη επιρροή στην λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν σε όσους ασθενείς έχουν ανάγκη αντιφλεγμονώδους θεραπείας εν τη παρουσία αντιπηκτικής αγωγής. (2C)

Θειενοπυριδίνες - Κλοπιδογρέλη (Clopidogrel, Plavix), Τικλοπιδίνη (Ticlopidine, Ticlid), Πρασουγρέλη (Prasugrel, Effient)

Οι κατασκευάστριες εταιρείες των θειενοπυριδινών συνιστούν τη διακοπή των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας σε ποικίλο χρόνο πριν τη χειρουργική επέμβαση εφόσον το αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα τους δεν είναι επιθυμητό. Η σύσταση των διαφόρων εταιρειών σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση αυτών των φαρμάκων ποικίλει. Η υπολειπόμενη δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση δοκιμασιών που αξιολογούν την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, αλλά μόνο το φυσιολογικό αποτέλεσμα μπορεί να αξιολογηθεί ως θετικό. (27)

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά αυτόματων αιματωμάτων στο σπονδυλικό σωλήνα σε ασθενείς που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη.(64) Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα πως η δραστηριότητα αυτών των παραγόντων είναι τέτοια που μπορεί αιτιολογικά να οδηγήσει σε αυτού του είδους τις επιπλοκές. Αυτά τα ευρήματα και σε συνδυασμό με την έλλειψη μεγάλης αξιοπιστίας από τις δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων οδηγούν στις ακόλουθες οδηγίες περιεγχειρητικής διαχείρισης των θειενοπυριδινών (10):

- Προεγχειρητικά. Με βάση τις οδηγίες από τις κατασκευάστριες εταιρείες και τη χειρουργική και περιεπεμβατική πείρα, συστήνουμε πως το χρονικό διάστημα μεταξύ της διακοπής της θεραπείας με θειενοπυριδίνες και της πραγματοποίησης τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού, να είναι 10 ημέρες για την τικλοπιδίνη, 5 έως 7 ημέρες για την κλοπιδογρέλη και 7 έως 10 ημέρες για την πρασουγρέλη. (1C)
- Μετεγχειρητικά. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Chest Physicians (ACCP), συστήνουμε την επανέναρξη της θεραπείας με θειενοπυριδίνες 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. (1A)
- Επισκληρίδιοι καθετήρες δεν θα πρέπει να διατηρούνται υπό πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη εξ αιτίας της ταχείας έναρξης δράσης

τους. Ωστόσο, επειδή η αντιαμοπεταλιακή δραστικότητα δεν είναι άμεση με την τικλοπιδίνη και την κλοπιδογρέλη, επισκληρίδιοι καθετήρες μπορούν να διατηρηθούν για 1 έως και 2 ημέρες, με δεδομένο πως δεν έχει χορηγηθεί δόση φόρτισης κατά την επαναχορήγηση του φαρμάκου. (2C)

- Η θεραπεία με θειενοπυριδίνες μπορεί να συνεχιστεί άμεσα μετά την τοποθέτηση της βελόνης ή την αφαίρεση του καθετήρα, με δεδομένο πως δεν χορηγείται δόση φόρτισης του φαρμάκου. Εάν πρόκειται να χορηγηθεί δόση φόρτισης, συστήνουμε την αναμονή 6 ωρών ανάμεσα στην αφαίρεση του καθετήρα και της χορήγησης της αγωγής. (2C)

Σιλοσταζόλη (Cilostazol, Claudiasil)

Η ύπαρξη επιστημονικών δεδομένων σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση της σιλοσταζόλης είναι ιδιαίτερα περιορισμένη. Υπάρχει ωστόσο, η αναφορά ενός περιστατικού αιματώματος στο σπονδυλικό σωλήνα που σχετιζόταν με την αφαίρεση επισκληρίδιου καθετήρα ενώ ο ασθενής ήταν σε θεραπεία με σιλοσταζόλη. (65) Ακόμη αναφέρεται κι ένα δεύτερο περιστατικό ασθενούς υπό σιλοσταζόλη που παρουσίασε αιμάτωμα μετά από εφαρμογή τεχνικών διαχείρισης πόνου. (29)

Ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας που σχετίζεται με τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού που πραγματοποιούνται ή διατηρούνται με τη μορφή καθετήρων εν τη παρουσία στην λαμβανόμενη αγωγή του ασθενούς της σιλοσταζόλης, είναι άγνωστο. Με βάση αυτό συστήνουμε τα ακόλουθα(10):

- Με βάση το χρόνο ημίσειας ζωής, συστήνουμε πως η πραγματοποίηση τεχνικών κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού πρέπει να αποφεύγεται για τις πρώτες 2 ημέρες μετά τη διακοπή χορήγησης σιλοσταζόλης. (2C)
- Συστήνουμε την αφαίρεση επισκληρίδιων καθετήρων πριν την επανέναρξη θεραπείας με σιλοσταζόλη σε μετεγχειρητικό πλαίσιο. (2C)
- Συστήνουμε η πρώτη μετεγχειρητική χορήγηση της σιλοσταζόλης να πραγματοποιείται 6 ώρες μετά από την αφαίρεση του επισκληρίδιου καθετήρα. (2C)

1.4.3 Εκτίμηση θρομβωτικού κι αιμορραγικού κινδύνου ασθενούς

Εκτίμηση θρομβωτικού κινδύνου ασθενούς

Ο εκτιμώμενος θρομβοεμβολικός κίνδυνος για κάθε ασθενή, πραγματοποιείται ευχερέστερα από τον εκάστοτε θεράπων ιατρό. Στον **πίνακα 1** παρουσιάζεται η διαστρωμάτωση κινδύνου για θρομβοεμβολικό επεισόδιο με βάση συγκεκριμένες συνιστώσες. Το CHADS₂ score που αναγράφεται σε αυτό τον πίνακα χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ετήσιου ρίσκου θρομβωτικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενή με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή που δε λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή. Προτιμάται η χρήση του CHADS₂ score αντί του CHA₂DS₂VASc score, καθώς ήταν το CHADS₂ score αυτό που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης θρομβωτικού εγκεφαλικού επεισοδίου στην μελέτη αναφοράς η οποία συνέκρινε το ρίσκο των ασθενών που λάμβαναν περιεγχειρητικά θεραπεία γεφύρωσης της αντιπηκτικής τους αγωγής με αυτούς που διέκοψαν απλά την αντιπηκτική τους αγωγή.(26)

Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου ασθενούς

Ο εκτιμώμενος αιμορραγικός κίνδυνος του ίδιου του ασθενή, πραγματοποιείται ευχερέστερα από τον θεράπων ιατρό του. Σχετίζεται άμεσα με πιθανή συνύπαρξη νόσων του αιμοποιητικού, νεφρική ή ηπατική νόσο, λήψη πολλαπλών αντιθρομβωτικών παραγόντων, αυξημένη ηλικία, ιστορικό αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης ή γνωστά αγγειακά εγκεφαλικά ή άλλου είδους μεγάλης βαρύτητας θρομβωτικά επεισόδια.

Στη δική μας μελέτη χρησιμοποιήθηκε το HAS-BLED score για την αδρή αξιολόγηση του προφίλ κάθε ασθενούς όσον αφορά τον εξατομικευμένο κίνδυνο αιμορραγίας. (66,67)

1.4.4 Εκτίμηση θρομβωτικού κι αιμορραγικού κινδύνου χειρουργικής επέμβασης

Θρομβωτικός κίνδυνος επέμβασης

Η αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου που σχετίζεται με συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση, παρουσιάζεται στον **πίνακα 2**. Στηρίζεται σε δεδομένα που δημοσιεύτηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες για περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, το έτος 2014 από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και την Ευρωπαϊκή Αναισθησιολογική Εταιρεία. (68)

Αιμορραγικός κίνδυνος επέμβασης

Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι ευχερέστερα αξιολογούμενος από τον ίδιο το χειρουργό ή επεμβατιστή. Στον **πίνακα 3** παρουσιάζονται συχνές επεμβάσεις στην καθημερινή πρακτική και διαχωρίζονται ως ήπιου, χαμηλού και υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Ο κίνδυνος αυτός αφορά και τη 2^η μετεγχειρητική ημέρα. (69)

1.4.5 Θεραπεία γεφύρωσης - bridging

Ασθενείς υπό ανταγωνιστές βιταμίνης K και γεφύρωση

Θεραπεία υποκατάστασης με HMMB σε όσους ασθενείς λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά ενδείκνυται εάν ισχύουν και τα δύο ακόλουθα(70):

- Είναι απαραίτητη η διακοπή του κουμαρινικού αντιπηκτικού καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας κατά την περιεγχειρητική περίοδο κρίνεται μεγαλύτερος από τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου.
- Ο ασθενής κρίνεται υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου (Πίνακας 1)

Σε αυτή την περίπτωση πραγματοποιείται γεφύρωση με HMMB. Συστήνεται διακοπή της βαρφαρίνης 5 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση, ακόλουθος έλεγχος του INR και όταν το INR είναι <2 (<2.5 για προθετική καρδιακή βαλβίδα) χορήγηση της συνιστώμενης δόσης HMMB. Η χορήγηση αυτή συνεχίζεται έως 24 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση.

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, συνέχιση της αντιθρομβωτικής αγωγής συνίσταται να πραγματοποιείται με συμβουλή του υπεύθυνου χειρουργού και θεράποντος ιατρού. Μετά από επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (Πίνακας 3) συστήνεται αντικατάσταση θεραπευτικής δοσολογίας ΗΜΜΒ με προφυλακτική για 48 έως 72 ώρες. Συστήνεται ακόμη η επανέναρξη της βαρφαρίνης στην προηγούμενη χορηγούμενη δόση συντήρησης εάν η χειρουργική αιμόσταση κριθεί ικανοποιητική. Στο μεσοδιάστημα έως την επίτευξη του επιθυμητού INR μπορεί να συνεχιστεί η χρήση ΗΜΜΒ.

Από του στόματος αναστολείς της θρομβίνης κι ανταγωνιστές του παράγοντα Χα

Θεραπεία γαφύρωσης με ΗΜΜΒ δε συνίσταται για όσους ασθενείς λαμβάνουν αναστολείς της θρομβίνης (νταμπικατράνη) ή ανταγωνιστές του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη).(70)

1.5 Σκοπός της Μελέτης

Κύριο σκοπό της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί η εξακρίβωση του βαθμού συμμόρφωσης των ιατρών, διαφόρων ειδικοτήτων, ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου, με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής όσων ασθενών τη λαμβάνουν και επίκειται η πραγματοποίηση χειρουργικής επέμβασης υπό περιοχική αναισθησία.

Επιπλέον θα εξεταστεί η πιθανή συσχέτιση της περιεγχειρητικής διαχείρισης αντιθρομβωτικής αγωγής ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση υπό περιοχική αναισθησία με την εμφάνιση θρομβωτικού ή αιμορραγικού επεισοδίου στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο (έως και ένα μήνα κατόπιν του χειρουργείου).

2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Σχεδιασμός της Μελέτης

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη καταγραφής. Από το αρχείο των διαγραμμάτων αναισθησίας τακτικών κι επειγόντων περιστατικών της Αναισθησιολογικής Κλινικής Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», αντλήθηκαν και καταγράφηκαν σε αρχείο τύπου excel, στοιχεία σχετιζόμενα με χειρουργεία ασθενών που λάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση υπό περιοχική αναισθησία κατά το χρονολογικό έτος 2019.

Συγκεκριμένα, συλλέχθηκαν δημογραφικά και σωματομετρικά στοιχεία των ασθενών, όπως επίσης και το είδος της αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που λάμβαναν. Αξιολογήθηκε για κάθε έναν ασθενή ο θρομβωτικός και ο αιμορραγικός κίνδυνος της επερχόμενης επέμβασης όπως επίσης και του ίδιου του ασθενή.(66,67,71) Καταγράφηκε η περίοδος της περιεπεμβατικής διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής (εάν υπήρξε), η υποκατάστασή της με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (εφόσον έγινε) και η δοσολογία αυτής (θεραπευτική ή προφυλακτική).

Ακολούθως, αξιολογήθηκε η συμμόρφωση στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά την περίοδο διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής, τη γεφύρωση και την αναγκαιότητά της αλλά και τη δοσολογία της ως θεραπευτική ή προφυλακτική.(10)

Τέλος, πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική επικοινωνία με σκοπό τον επανέλεγχο όλων των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην καταγραφή. Η επαφή με τους ασθενείς με σκοπό τον επανέλεγχο, διεξήχθη από τον κύριο ερευνητή στα χρονικά διαστήματα του ενός μηνός και του ενός έτους. Αντικείμενο του επανελέγχου ήταν η αποκομιδή πληροφοριών σχετικών με θρομβωτικό ή και αιμορραγικό επεισόδιο που συνέβη τον πρώτο μήνα κατόπιν της χειρουργικής επέμβασης. Επιπρόσθετα, καταγράφηκαν όλα τα συμβάντα που προκάλεσαν σημαντική έκπτωση της υγείας του κάθε ασθενή για έως κι ένα έτος κατόπιν της επέμβασης (συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου αυτών).

2.2 Στατιστική ανάλυση δείγματος

Η στατιστική ανάλυση του μελετώμενου δείγματος πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του προγράμματος στατιστικής επεξεργασίας δεδομένων SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Για κάθε έναν από τους μετρούμενους παράγοντες και ξεχωριστά σε κάθε ομάδα, έγινε περιγραφική ανάλυση. Για συνεχείς μεταβλητές (όπως η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, οι ημέρες διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής) σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής χρησιμοποιήθηκαν οι μη παραμετρικές μέθοδοι διάμεση τιμή και διατεταρτημοριακό διάστημα ενώ στην περίπτωση της κανονικής κατανομής χρησιμοποιήθηκαν οι παραμετρικές μέθοδοι μέση τιμή και σταθερή απόκλιση. Για κατηγορικές μεταβλητές (όπως το φύλο, οι μεταγγίσεις), υπολογίστηκαν τα ποσοστά με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Η καταλληλότητα των στατιστικών δοκιμασιών εξασφαλίζεται από την ορθή διάκριση των μεταβλητών σε ποσοτικές ή ποιοτικές και τον έλεγχο της κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών. Ο έλεγχος της κανονικότητας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των διαγραμμάτων P-P, Q-Q καθώς και με τις δοκιμασίες Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk.

3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Στοιχεία του μελετώμενου πληθυσμού

Στο δείγμα της συγκεκριμένης μελέτης εισήχθησαν 274 ασθενείς. Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση εντός του χρονολογικού έτους 2019 ενώ λάμβανε για οποιοδήποτε λόγο κάποιον παράγοντα αντιθρομβωτικής αγωγής. Οι ασθενείς ήταν κατά 59.5% θήλεα (n=163) και κατά 41.5% άρρενες (n=111). Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 79 έτη [43,99]. Ο διάμεσος δείκτης βάρους σώματος (Body Mass Index) των ασθενών ήταν BMI=27.49 Kg/m² [16.61 , 51.42].

Σε τακτικό χειρουργείο υποβλήθηκαν 221 ασθενείς ενώ σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση υποβλήθηκαν 53 ασθενείς. Οι 237 ασθενείς δέχτηκαν ορθοπαιδική χειρουργική παρέμβαση, οι 36 αγγειοχειρουργική ενώ 1 ασθενής υποβλήθηκε σε επέμβαση γενικής χειρουργικής. Κατά την προεγχειρητική εκτίμηση, οι ασθενείς του μελετώμενου δείγματος αξιολογήθηκαν κατά ASA score ως ASA 1 - 0.4% (n=1), ASA 2 - 9.5% (n=26), ASA 3 - 61.7% (n=169), ASA 4 - 27.7% (n=76) και ASA 5 - 0.7% (n=2). (Επεξήγηση της κατηγοριοποίησης κατά ASA παρουσιάζεται στον **Πίνακα 14**.(72))

Με βάση το ατομικό τους αναμνηστικό και ανεξάρτητα από την ύπαρξη η όχι Κολπικής Μαρμαρυγής, οι ασθενείς παρουσίασαν κατά μέσο όρο CHA₂DS₂-VASC score 4.03 (SD=1,492) και HAS-BLED score 2.12 (SD=0,984).

Το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής που λάμβαναν οι ασθενείς του δείγματος καταγράφεται στους **Πίνακες 4 & 5**.

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ		
Salospir	130	47,4%
Clopidogrel	43	15,7%
Salospir & Clopidogrel	18	6,6%
Cilostazol	2	0,7%

Triflusal	3	1,1%
Καμία αγωγή	78	28,5%
Σύνολο	274	100%

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ		
Acenocoumarol	20	7,3%
Rivaroxaban	31	11,3%
Apixaban	26	9,5%
Dabigatran	9	3,3%
Καμία αγωγή	188	68,6%
Σύνολο	274	100%

Τονίζεται πως στο δείγμα μας δεν υπήρξαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση εντός λιγότερο από 6 μηνών από την τοποθέτηση stent στα στεφανιαία αγγεία. Όσοι ασθενείς λάμβαναν DAPT για οποιοδήποτε λόγο δεν ευρίσκονταν εντός αυτών των πλαισίων.

Το είδος της περιοχικής αναισθησίας που έλαβαν οι ασθενείς του δείγματος καταγράφεται στον **Πίνακα 6**.

ΕΙΔΟΣ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ		
Υπαραχνοειδής	201	73,4%
Επισκληρίδιος	4	1,5%
Συνδυασμένη	14	5,1%
Επιπολής περιφερικός νευρικός αποκλεισμός	53	19,3%
Εν τω βάθει περιφερικός νευρικός αποκλεισμός	2	0,7%
Σύνολο	274	100%

3.2 Διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής

Η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής του μελετώμενου πληθυσμού και η συσχέτισή της με τις κατευθυντήριες οδηγίες παρουσιάζεται στους Πίνακες 7 & 8.

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ			
Διακοπή με βάση τις οδηγίες;			
	Ναι	Όχι	Σύνολο
Salospir	107	23	130
Clopidogrel	13	30	43
Salospir & Clopidogrel	7	11	18
Cilostazol	1	1	2
Triflusal	0	3	3
Σύνολο	128	68	196

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ			
Διακοπή με βάση τις οδηγίες;			
	Ναι	Όχι	Σύνολο
Acenocoumarol	5	15	20
Rivaroxaban	2	29	31
Apixaban	1	25	26
Dabigatran	0	9	9
Σύνολο	8	78	86

Οι ημέρες που κάθε αντιθρομβωτικό φάρμακο διακόπηκε πριν τη χειρουργική παρέμβαση παρουσιάζονται στους Πίνακες 9 & 10.

ΗΜΕΡΕΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ					
	1-3 ΗΜ.	4-5 ΗΜ.	6-7 ΗΜ	>8 ΗΜ.	Σύνολο
Acenocoumarol	1	13	3	3	20
Rivaroxaban	4	10	5	12	31
Apixaban	8	7	8	3	26
Dabigatran	0	5	4	0	9

ΗΜΕΡΕΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ						
	ΚΑΘΟΛΟΥ ΔΙΑΚΟΠΗ	1-3 ΗΜ.	4-5 ΗΜ.	6-7 ΗΜ.	>8 ΗΜ.	Σύνολο
Salospir	112	8	4	3	3	130
Clopidogrel	3	1	8	12	19	43
Salospir & Clopidogrel	4	2	3	3	6	18
Cilostazol	2	0	0	0	0	2
Triflusal	0	0	1	2	0	3

Η γεφύρωση κατά τη διακοπή της αγωγής πραγματοποιήθηκε με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους, προσαρμοσμένη ως δοσολογία στο σωματικό βάρος του κάθε ασθενή ανάλογα με την χορηγούμενη θεραπευτική ή προφυλακτική κάλυψη. Συγκεκριμένα, η συσχέτιση της γεφύρωσης με την αντιπηκτική αγωγή παρουσιάζεται στον Πίνακα 11 και με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στον Πίνακα 12.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ			
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	Σύνολο
Acenocoumarol	19	1	20
Rivaroxaban	30	1	31
Apixaban	25	1	26
Dabigatran	9	0	9

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ			
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	Σύνολο
Salospir	23	107	130
Clopidogrel	30	13	43
Salospir & Clopidogrel	9	9	18
Cilostazol	1	1	2
Triflusal	3	0	3

Δεν παρατηρήθηκε καμία αιμορραγική επιπλοκή σχετιζόμενη με τις εφαρμοσμένες τεχνικές κεντρικού νευραξονικού ή περιφερικών νευρικών αποκλεισμών στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο ή κατά τον επανέλεγχο των ασθενών (n=274).

Ο τηλεφωνικός επανέλεγχος των ασθενών και η συσχέτιση αυτού με την σύννομη με τις οδηγίες διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής παρουσιάζεται στον **Πίνακα 13**. Δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των συμβάντων εντός του πρώτου μετεγχειρητικού μήνα και της ορθής ή λανθασμένης διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής των ασθενών.

**ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ
ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

	Ορθή διαχείριση αγωγής	Λάθος διαχείριση αγωγής
Κανένα συμβάν	45	40
Θρομβωτικό επεισόδιο εντός 1 μήνα από το Χ/Ο	5	4
Θάνατος εντός 3 μηνών από το Χ/Ο	1	4
Θάνατος εντός 6 μηνών από το Χ/Ο	2	2
Σύνολο	53	50

4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής αποτελεί ένα ιδιαίτερος ενδιαφέρον ζήτημα. Συνιστά αντικείμενο στη σφαίρα επιρροής πολλών ειδικοτήτων και οι επιμέρους παράμετροι που επηρεάζουν αυτή καθαυτή τη διακοπή κι επανέναρξη του κάθε φαρμακευτικού παράγοντα είναι ποικίλοι και συχνά μεταξύ τους αντικρουόμενοι.

Η συσχέτιση της αγωγής αυτής με τεχνικές περιοχικής αναισθησίας είναι ένα θέμα που εγείρει μεγάλη συζήτηση.

Αφενός πρόκειται για τη στάθμιση των πιθανοτήτων για ανάπτυξη επιπλοκών σχετιζόμενων με αιμορραγία που ξεπερνούν το χειρουργικό αιμορραγικό κίνδυνο που είναι εμφανής και άμεσα διαχειρίσιμος. Αυτό έχει να κάνει με τη φύση των τεχνικών της περιοχικής αναισθησίας και κυρίως των κεντρικών νευραξονικών αποκλεισμών όπου ένα αιμάτωμα μπορεί δυνητικά να αποβεί καταστροφικό για την ποιότητα ή την ίδια τη ζωή ενός ασθενούς. Η αιμορραγία μέσα σε ένα τόσο περιγεγραμμένο χώρο και η πιθανότητα να μην γίνει άμεση αναγνώριση της είναι ένας επικίνδυνος συνδυασμός.

Από την άλλη, ο κίνδυνος ανάπτυξης θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι υπαρκτός. Ιδιαίτερα σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν για κάποιο λόγο αντιθρομβωτική αγωγή, η διακοπή αυτής για ένα μικρό διάστημα μπορεί να εκθέσει τον ασθενή σε αυξημένο ρίσκο θρόμβωσης. Ιδιαίτερα μάλιστα σε ένα περιπεριβατικό πλαίσιο όπου υπεισέρχονται κι άλλοι παράγοντες που επιτείνουν τη πιθανότητα θρομβωτικού επεισοδίου.

Τα δεδομένα αυτά δημιουργούν μια λεπτή ισορροπία. Η συνεχής επικαιροποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών μέσω των νέων επιστημονικών δεδομένων που έρχονται στο φως επιχειρεί να δώσει απαντήσεις ως προς την ασφαλέστερη για τον ασθενή μεταβολή στη λαμβανόμενη του αγωγή.

Έως τώρα αυτό φαίνεται πως είναι σαφέστερο όσον αφορά την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όπου υπάρχει και συμφωνία μεταξύ διαφορετικών εταιρειών, με την American Society of Regional Anesthesia(ASRA) να είναι σχετικά πιο συντηρητική συγκριτικά με τους Αυστραλούς. (70)(10)

Μεγαλύτερο αντικείμενο συζήτησης αποτελούν τα αντιπηκτικά φάρμακα και πιο συγκεκριμένα τα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά ή DOACs. Όντας παράγοντες σχετικά νέοι στον τομέα της αντιθρομβωτικής αγωγής (περίπου δεκαετής εμπειρία χρήσης), δεν υπάρχουν ακόμη εκείνες οι σαφώς τεκμηριωμένες μελέτες που να αποτελέσουν οδηγό ως προς την ευχερέστερη χρήση τους. Ο Douketis et al μέσω της μελέτης PAUSE επιχείρησε να δώσει απαντήσεις όσον αφορά την περιεγχειρητική διαχείριση των αντιπηκτικών αυτών φαρμάκων και τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. (47)

Τα δεδομένα που υπάρχουν στην επίκαιρη βιβλιογραφία και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε σχέση με την εφαρμογή τεχνικών περιοχικής αναισθησίας και ειδικά κεντρικών νευραξονικών αποκλεισμών είναι πολύ περιορισμένα και κυρίως αφορούν ενδιαφέροντα κλινικά περιστατικά που έχουν προκύψει αυτή τη δεκαετία. Δεν είναι επαρκή για τη δημοσίευση καλά τεκμηριωμένων κατευθυντήριων οδηγιών κι έτσι χρησιμοποιούνται και δεδομένα φαρμακοκινητικής. Οι πλέον επίκαιρες οδηγίες αποτελούν αυτές που δημοσιεύτηκαν το 2018 μετά από συνεργασία της ASRA και της Ευρωπαϊκής Αναισθησιολογικής Εταιρείας (ESA). (10)

Οι οδηγίες αυτές μπορούν να αποτελέσουν τις κατευθύνσεις αναφοράς σε ένα σύστημα όπου την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής αναλαμβάνει εξ ολοκλήρου ο αναισθησιολόγος. Στο νοσοκομείο μας εν προκειμένω, αυτό δεν είναι η συνήθης πρακτική. Η διαχείριση πηγάζει κυρίως από τους θεράποντες καρδιολόγους των ασθενών ή κατά περίπτωση από τη συνεργατική διαχείριση καρδιολόγων, χειρουργών κι αναισθησιολόγων ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επειγόντων περιστατικών.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στα πλαίσια της παρούσας μελέτης, η σύγκριση της περιεγχειρητικής διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής των ασθενών να πραγματοποιηθεί με τις εκάστοτε κατευθυντήριες οδηγίες που είναι πλέον επίκαιρες. Αυτές δε συμβαδίζουν με τις συστάσεις της ASRA για την διαχείριση της αγωγής εν όψει περιοχικής αναισθησίας, συστάσεις που είναι αυστηρότερες από όλες τις αντίστοιχες συστάσεις καρδιολογικών ή άλλων σχετιζόμενων εταιρειών. (46)(55)(58)

Από τη μελέτη του δείγματος των 274 ασθενών στο νοσοκομείο μας προκύπτουν κάποια ενδιαφέροντα στοιχεία. Αρχικά παρατηρεί κανείς εύκολα πως η περιεγχειρητική διαχείριση των DOACs είναι κατά πλειοψηφία σε λάθος βάση. Τόσο όσον αφορά την περίοδο διακοπής έως τη χειρουργική παρέμβαση όσο και τη γεφύρωση. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες αναφοράς η γεφύρωση θα έπρεπε να συμβαίνει σε περιορισμένα περιστατικά

στα οποία ο θρομβωτικός κίνδυνος των ασθενών εκείνων θα ήταν τόσο υψηλός που να δικαιολογεί τη χορήγηση ΗΜΜΒ έως την χειρουργική επέμβαση. (70) Αντίθετα, στη δική μας περίπτωση παρατηρούμε πως σε σύνολο 86 ασθενών που λάμβαναν ασενοκουμαρόλη ή DOACs πραγματοποιήθηκε γεφύρωση στους 83 εξ αυτών. Παρατηρήσαμε μάλιστα πως πραγματοποιήθηκε γεφύρωση και σε ασθενείς που λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κάτι που δε μπορεί να στηριχθεί από επίκαιρα δεδομένα.

Σημαντικό στοιχείο των μελετώμενων ασθενών αποτελεί επίσης η σύμφωνη με τη βιβλιογραφία απουσία κάποιας αιμορραγικής επιπλοκής σχετιζόμενης με τις τεχνικές περιοχικής αναισθησίας. Στο σύνολο των 229 ασθενών που εφαρμόστηκαν τεχνικές κεντρικού νευραξονικού αποκλεισμού δεν παρατηρήθηκε νευρολογική σημειολογία που να οδηγήσει σε διερεύνηση για την παρουσία αιματώματος στο σπονδυλικό σωλήνα.

Το δείγμα μας παρουσίαζε αρκετά υψηλή διάμεση ηλικία στα 79 έτη και το γενικό προφίλ των ασθενών όσον αφορά τα συνοδά νοσήματα ήταν επιβαρυνόμενο καθώς η πλειονότητα αξιολογήθηκε ως ASA score III και άνω.

Αυτό ίσως μπορεί να δικαιολογήσει την αναφορά, κατά τον επανέλεγχο, 9 ασθενών οι οποίοι εντός μηνός από την επέμβαση παρουσίασαν θρομβωτικό επεισόδιο που οδήγησε στο θάνατο τους 4. Όσον αφορά τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής στους συγκεκριμένους ασθενείς, στους 5 πραγματοποιήθηκε με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και στους 4 με άλλο τρόπο.

Δυστυχώς, το μέγεθος του μελετώμενου δείγματος δεν επιτρέπει την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων. Επιφυλασσόμαστε για τη συνέχιση της καταγραφής και την παρουσίαση περισσότερων στοιχείων σε δεύτερο χρόνο.

5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη συγκεκριμένη μελέτη φαίνεται πως όσον αφορά την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής, περισσότερα σφάλματα συμβαίνουν σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικούς παράγοντες και πιο συγκεκριμένα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs). Τα λάθη αυτά αφορούν τόσο στη μεγάλη περίοδο διακοπής των φαρμάκων έως τη χειρουργική επέμβαση αλλά και στη γεφύρωση που συμβαίνει σχεδόν σε όλους τους ασθενείς ενώ δεν θα έπρεπε.

Δευτερευόντως, δεν παρουσιάζεται συσχέτιση μεταξύ της ορθής ή λανθασμένης διαχείρισης της αγωγής αυτής σε περιεγχειρητικό πλαίσιο και των θρομβωτικών επεισοδίων.

6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ			
	Χαμηλός	Μέτριος	Υψηλός
Μηχανική καρδιακή βαλβίδα	Δίπτυχη αορτική βαλβίδα χωρίς ΚΜ και χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου για stroke	Δίπτυχη αορτική βαλβίδα κι ένας από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: <ul style="list-style-type: none"> • ΚΜ, ιστορικό Stroke ή ΤΙΑ • Υπέρταση • Σακχαρώδης διαβήτης • Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια • Ηλικία >75 ετών 	<ul style="list-style-type: none"> • Προθετική μιτροειδής βαλβίδα • Κάθε μεταλλική προθετική αορτική βαλβίδα • Πρόσφατο (εντός εξαμήνου) stroke ή ΤΙΑ
Κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ)	CHADS ₂ score 0-2 (χωρίς ιστορικό stroke / ΤΙΑ)	CHADS ₂ score 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS₂ score 5-6 • Πρόσφατο (εντός τριμήνου) stroke ή ΤΙΑ • Ρευματικής αιτιολογίας βλάβη καρδιακών βαλβίδων
Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ)	Επεισόδιο ΦΘΕΝ πάνω από 12 μήνες πριν και απουσία λυωτών παραγόντων κινδύνου	<ul style="list-style-type: none"> • Επεισόδιο ΦΘΕΝ 3-12 μήνες πριν • Όχι σοβαρή θρομβοφιλία (π.χ. ετερόζυγος factor V Leiden) • Επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΦΘΕΝ • Ενεργός κακοήθεια (που αντιμετωπίστηκε εντός εξαμήνου ή βρίσκεται σε παρηγορική φροντίδα) 	<ul style="list-style-type: none"> • Πρόσφατο επεισόδιο ΦΘΕΝ (εντός τριμήνου) • Σοβαρή θρομβοφιλία (π.χ. έλλειψη πρωτεΐνης C, S ή αντιθρομβίνη, πολλαπλές διαταραχές κ.α.)

Πίνακας 2

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ		
Χαμηλός <1%	Μέσος 1-5%	Υψηλός >5%
<ul style="list-style-type: none"> • Επιφανειακές επεμβάσεις • Μαστός • Οδοντιατρικές επεμβάσεις • Θυρεοειδεκτομή • Οφθαλμολογικές επεμβάσεις • Ενδαρτηρεκτομή ή επεμβάσεις καρωτίδας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς • Ελάσσονες γυναικολογικές, ορθοπαιδικές, ουρολογικές επεμβάσεις 	<ul style="list-style-type: none"> • Σπληνεκτομή • Αποκατάσταση διαφραγματοκήλης • Χολοκυστεκτομή • Ενδαρτηρεκτομή ή επεμβάσεις καρωτίδας σε συμπτωματικούς ασθενείς • Αγγειοπλαστική περιφερικών αρτηριών • Επεμβάσεις κεφαλής και τραχήλου • Μειζονες νευροχειρουργικές, ορθοπαιδικές, γυναικολογικές ή ουρολογικές επεμβάσεις • Μεταμόσχευση νεφρού • Ελάσσονες ενδοθωρακικές επεμβάσεις 	<ul style="list-style-type: none"> • Μειζονες επεμβάσεις σε αορτή και μεγάλα αγγεία • Ανοιχτή επαναγγείωση άκρου, ακρωτηριασμός, εμβολεκτομή • Γαστρική χειρουργική • Ηπατεκτομή, επεμβάσεις στα χοληφόρα • Οισοφαγεκτομή • Αποκατάσταση διάτρησης εντέρου • Επινεφριδεκτομή • Ολική κυστεκτομή • Πνευμονεκτομή • Μεταμόσχευση πνευμόνων ή ήπατος

Πίνακας 3

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ		
Επεμβάσεις με ελάχιστο αιμορραγικό κίνδυνο	Επεμβάσεις με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο (κίνδυνος αιμορραγίας τη 2 ^η ημέρα <2%)	Επεμβάσεις με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (κίνδυνος αιμορραγίας τη 2 ^η ημέρα >2%)
<ul style="list-style-type: none"> • Ελάσσονες δερματολογικές επεμβάσεις • Επέμβαση καταρράκτη • Ελάσσονες οδοντιατρικές επεμβάσεις • Τοποθέτηση βηματοδότη ή απινιδωτή 	<ul style="list-style-type: none"> • Αρθροσκόπηση • Διαδερματικές βιοψίες λεμφαδένων • Επεμβάσεις ώμου / χειρός / άκρου ποδός • Στεφανιογραφία • Γαστροσκόπηση με ή χωρίς βιοψία • Κοιλιακή υστερεκτομή • Λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή • Επισκευή κοιλιοκήλης • Επέμβαση αιμορροΐδων • Βρογχοσκόπηση με ή χωρίς βιοψία • Επισκληρίδιες εγχύσεις με INR<1.2 	<ul style="list-style-type: none"> • Μείζονα επέμβαση με εκτεταμένη ιστική βλάβη • Ογκολογική χειρουργική • Μείζονα ορθοπαιδική επέμβαση • Ανακατασκευαστικές επεμβάσεις πλαστικής χειρουργικής • Ουρολογική ή γαστρεντερική επέμβαση • Διουρηθρική προστατεκτομή, εκτομή ουροδόχου κύστεως ή καυτηριασμός όγκου • Νεφρεκτομή, βιοψία νεφρού • Εκτομή πολύποδα παχέος εντέρου • Εκτομή τμήματος εντέρου • Διαδερμική ενδοσκοπική γαστροστομία, ERCP • Επέμβαση σε όργανα με μεγάλη αγγείωση (νεφροί, ήπαρ, σπλήνας) • Καρδιοχειρουργική, ενδοκράνια ή επέμβαση στη σπονδυλική στήλη • Κάθε μείζονα επέμβαση (διάρκεια >45min)

Πίνακας 4

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ		
Salospir	130	47,4%
Clopidogrel	43	15,7%
Salospir & Clopidogrel	18	6,6%
Cilostazol	2	0,7%
Triflusal	3	1,1%
Καμία αγωγή	78	28,5%
Σύνολο	274	100%

Πίνακας 5

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ		
Acenocoumarol	20	7,3%
Rivaroxaban	31	11,3%
Apixaban	26	9,5%
Dabigatran	9	3,3%
Καμία αγωγή	188	68,6%
Σύνολο	274	100%

Πίνακας 6

ΕΙΔΟΣ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ		
Υπαραχνοειδής	201	73,4%
Επισκληρίδιος	4	1,5%
Συνδυασμένη	14	5,1%
Επιπολής περιφερικός νευρικός αποκλεισμός	53	19,3%
Εν τω βάθει περιφερικός νευρικός αποκλεισμός	2	0,7%
Σύνολο	274	100%

Πίνακας 7

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ			
Διακοπή με βάση τις οδηγίες;			
	Ναι	Όχι	Σύνολο
Salospir	107	23	130
Clopidogrel	13	30	43
Salospir & Clopidogrel	7	11	18
Cilostazol	1	1	2
Triflusal	0	3	3
Σύνολο	128	68	196

Πίνακας 8

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ			
Διακοπή με βάση τις οδηγίες;			
	Ναι	Όχι	Σύνολο
Acenocoumarol	5	15	20
Rivaroxaban	2	29	31
Apixaban	1	25	26
Dabigatran	0	9	9
Σύνολο	8	78	86

Πίνακας 9

ΗΜΕΡΕΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ					
	1-3 ΗΜ.	4-5 ΗΜ.	6-7 ΗΜ	>8 ΗΜ.	Σύνολο
Acenocoumarol	1	13	3	3	20
Rivaroxaban	4	10	5	12	31
Apixaban	8	7	8	3	26
Dabigatran	0	5	4	0	9

Πίνακας 10

ΗΜΕΡΕΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ						
	ΚΑΘΟΛΟΥ ΔΙΑΚΟΠΗ	1-3 ΗΜ.	4-5 ΗΜ.	6-7 ΗΜ.	>8 ΗΜ.	Σύνολο
Salospir	112	8	4	3	3	130
Clopidogrel	3	1	8	12	19	43
Salospir & Clopidogrel	4	2	3	3	6	18
Cilostazol	2	0	0	0	0	2
Triflusal	0	0	1	2	0	3

Πίνακας 11

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ			
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	Σύνολο
Acenocoumarol	19	1	20
Rivaroxaban	30	1	31
Apixaban	25	1	26
Dabigatran	9	0	9

Πίνακας 12

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ			
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	Σύνολο
Salospir	23	107	130
Clopidogrel	30	13	43
Salospir & Clopidogrel	9	9	18
Cilostazol	1	1	2
Triflusal	3	0	3

Πίνακας 13

ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ		
	Ορθή διαχείριση αγωγής	Λάθος διαχείριση αγωγής
Κανένα συμβάν	45	40
Θρομβωτικό επεισόδιο εντός 1 μήνα από το Χ/Ο	5	4
Θάνατος εντός 3 μηνών από το Χ/Ο	1	4
Θάνατος εντός 6 μηνών από το Χ/Ο	2	2
Σύνολο	53	50

Πίνακας 14

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ ASA (ASA PS score)		
ASA PS score	Ορισμός	Παραδείγματα ενηλίκων
ASA I	Απόλυτα υγιής ασθενής	Υγιής, μη καπνιστής, ελάχιστη λήψη αλκοόλ
ASA II	Ασθενής με ήπια συστηματική νόσο	Ήπιες νόσοι χωρίς λειτουργικό περιορισμό του ασθενούς. Π.χ. ενεργός καπνιστής, κοινωνικός χρήστης αλκοόλ, εγκυμοσύνη, παχυσαρκία ($30 < \text{BMI} < 40$), αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) ή σακχαρώδης διαβήτης(ΣΔ) καλά ελεγχόμενα κ.α.
ASA III	Ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο	Σημαντική επιρροή στη λειτουργική ικανότητα ή πολλαπλές μέτριες ή σοβαρές νόσοι. Π.χ. όχι καλώς ελεγχόμενη ΑΥ ή ΣΔ, νοσογόνος παχυσαρκία ($\text{BMI} > 40$), ενεργός ηπατική νόσος, εξάρτηση από το αλκοόλ, βηματοδότης, ήπια ελάττωση κλάσματος εξώθησης, νεφρική νόσος υπό κάθαρση, κ.α.
ASA IV	Ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο που αποτελεί συνεχή απειλή για τη ζωή	Π.χ. πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (εντός τριμήνου), παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, εξελισσόμενη καρδιακή ισχαιμία, σοβαρή ελάττωση κλάσματος εξώθησης, σηπτική κατάσταση, σοβαρή νεφρική νόσος που δεν υποβάλλεται σε συστηματική κάθαρση κ.α.
ASA V	Περιθάνης ασθενής που δεν αναμένεται να επιζήσει χωρίς τη χειρουργική παρέμβαση	Π.χ. ραγέν ανεύρυσμα κοιλιακής ή θωρακικής αορτής, μαζικό τραύμα, ενδοκράνια αιμορραγία, ισχαιμία εντέρου με πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων κ.α.
ASA VI	Τεκμηριωμένα εγκεφαλικά νεκρός ασθενής που υποβάλλεται σε χειρουργική λήψη οργάνων προς δωρεά	

*Με την προσθήκη του «E» ένα χειρουργείο χαρακτηρίζεται ως επείγον.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Riley P, Maan A, Korr KS. Direct Oral Anticoagulants (DOACs): Current Status Among Distinct Patient Subgroups. *R I Med J* (2013) [Internet]. 2017;100(5):18–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28459916>
2. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):1–14.
3. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. Doporučení pro ... | Guidelines Praktická doporučení European Heart Rhythm Association k používání nových perorálních antikoagulantů u pacientů s fibrilací síní – aktualizace 2018 Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. 2018;60(March):1–64.
4. Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of th. *Eur Heart J* [Internet]. 2018;00:1–96. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehy394/5079120>
5. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. Vol. 35, *European Journal of Anaesthesiology*. 2018. 407–465 p.
6. Smith LM, Cozowicz C, Uda Y, Memtsoudis SG, Barrington MJ. Neuraxial and combined neuraxial/general anesthesia compared to general anesthesia for major truncal and lower limb surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017;125(6):1931–45.
7. Helwani MA, Avidan MS, Ben Abdallah A, Kaiser DJ, Clohisy JC, Hall BL, et al. Effects of Regional Versus General Anesthesia on Outcomes After Total Hip Arthroplasty. *J Bone Jt Surgery-American Vol*. 2015;97(3):186–93.
8. Donauer K, Bomberg H, Wagenpfeil S, Volk T, Meissner W, Wolf A.

- Regional vs. General Anesthesia for Total Knee and Hip Replacement: An Analysis of Postoperative Pain Perception from the International PAIN OUT Registry. *Pain Pract.* 2018;18(8):1036–47.
9. Scibelli G, Maio L, Savoia G. Regional anesthesia and antithrombotic agents: Instructions for use. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(3):321–5.
 10. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). Vol. 43. 2018. 263–309 p.
 11. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2012;141(2 SUPPL.):e120S-e151S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2294>
 12. Laux V, Perzborn E, Kubitzka D, Misselwitz F. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: A novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(5):515–23.
 13. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(1):1–22.
 14. Dias C, Moore KT, Murphy J, Ariyawansa J, Smith W, Mills RM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2016;43(4):229–36.
 15. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res.* 2012;130(6):956–66.
 16. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(1):74–81.
 17. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: A practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):283–94.
 18. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R, Stähle H, Gansser D, et al. Dabigatran etexilate - A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;47(3):292–303.
 19. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: An open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;47(3):259–68.
20. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays: Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2012;107(5):985–97.
 21. van Ryn J, Grottke O, Spronk H. Measurement of dabigatran in standardly used clinical assays, whole blood viscoelastic coagulation, and thrombin generation assays. *Clin Lab Med [Internet]*. 2014;34(3):479–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2014.06.008>
 22. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 SUPPL. 6):160S-198S.
 23. Benzoni HT, Asher Y, Kendall MC, Vida L, McCarthy RJ, Green D. Clotting-Factor Concentrations 5 Days after Discontinuation of Warfarin. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(6):616–20.
 24. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):206–32.
 25. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 SUPPL. 6):299S-339S.
 26. James D Douketis 1, Alex C Spyropoulos, Scott Kaatz, Richard C Becker, Joseph A Caprini, Andrew S Dunn, David A Garcia, Alan Jacobson, Amir K Jaffer, David F Kong, Sam Schulman, Alexander G G Turpie, Vic Hasselblad, Thomas L Ortel BI. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med [Internet]*. 2015;1(9):823–33. Available from: <https://www.noorlib.ir/View/fa/Book/BookView/Image/17130>
 27. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e326S-e350S.
 28. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs - *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e89S-e119S.

29. Hyderally HA. Epidural hematoma unrelated to combined spinal-epidural anesthesia in a patient with ankylosing spondylitis receiving aspirin after total hip replacement. *Anesth Analg.* 2005;100(3):882-3.
30. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133(6 SUPPL. 6):199S-233S.
31. Steimle AE, Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet Therapy for Ischemic Heart Disease [5] (multiple letters). *N Engl J Med.* 2004;350(20):2101-2.
32. Beckmann M, Calderbank S. Mode of anaesthetic for category 1 caesarean sections and neonatal outcomes. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2012;52(4):316-20.
33. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: Balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23(6 SUPPL. 2):164-77.
34. Tryba M. Das kontroverse Thema Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und niedermolekulare Heparine : Pro. 1993;28:179-81.
35. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology.* 2004;101(4):950-9.
36. Heparin W. Anticoagulants and Spinal-E pidural Anesthesia. 1994;
37. Horlocker TT, Wedel DJ. Anticoagulation and neuraxial block: Historical perspective, anesthetic implications, and risk management. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23(6 SUPPL. 2):129-34.
38. Stafford-Smith M. Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth.* 1996;43(1).
39. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg.* 1995;80(2):303-9.
40. Kroll DA, Caplan RA, Posner K, Ward RJ, Cheney FW. Nerve injury associated with anesthesia. Vol. 73, *Anesthesiology.* 1990. p. 202-7.
41. Lee LA, Posner KL, Domino KB, Caplan RA, Cheney FW. Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: A closed claims analysis. *Anesthesiology.* 2004;101(1):143-52.
42. Liggett. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone.* 2014;23(1):1-7.
43. Rodríguez J, Taboada M, García F, Bermúdez M, Amor M, Alvarez J.

- Intraneural hematoma after nerve stimulation-guided femoral block in a patient with factor XI deficiency: Case report. *J Clin Anesth* [Internet]. 2011;23(3):234–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2010.03.009>
44. Idestrup C, Sawhney M, Nix C, Kiss A. The incidence of hematoma formation in patients with continuous femoral catheters following total knee arthroplasty while receiving rivaroxaban as thromboprophylaxis: An observational study. *Reg Anesth Pain Med*. 2014;39(5):414–7.
 45. Warner NS, Duncan CM, Kopp SL. Acute Retroperitoneal Hematoma After Psoas Catheter Placement in a Patient with Myeloproliferative Thrombocytosis and Aspirin Therapy. *A A case reports*. 2016;6(2):28–30.
 46. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*. 2018;20(8):1231–42.
 47. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative Management of Patients with Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1469–78.
 48. Radcliff KE, Ong A, Parvizi J, Post Z, Orozco F. Rivaroxaban-induced epidural hematoma and cauda equina syndrome after total knee arthroplasty: a case report. *Orthop Surg*. 2014;6(1):69–71.
 49. Heckmann JG. Spinal subarachnoid hemorrhage in cortical superficial siderosis after apixaban and clopidogrel therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(4):654–5.
 50. Ardebol J, Cahueque M, Lopez W, Azmitia E. Spontaneous thoracic spinal subdural hematoma associated with apixaban therapy. *J Surg Case Reports*. 2019;2019(4):1–3.
 51. Mathais Q, Esnault P, Cruc M, Bernard C, Prunet B, Gaillard PE. Spontaneous Cervical Spinal Epidural Hematoma Associated with Dabigatran. *World Neurosurg* [Internet]. 2018;112:264–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.199>
 52. Bamps S, Decramer T, Vandenbussche N, Verhamme P, Thijs V, Van Loon J, et al. Dabigatran-associated spontaneous acute cervical epidural hematoma. *World Neurosurg* [Internet]. 2015;83(2):257–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2014.10.012>
 53. Truumees E, Gaudu T, Dieterichs C, Geck M, Stokes J. Epidural hematoma and intraoperative hemorrhage in a spine trauma patient on pradaxa (Dabigatran). *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(14):E863–5.

54. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):871–98.
55. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Vol. 34, *European Journal of Anaesthesiology.* 2017. 332–395 p.
56. Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RR. Can epidural anesthesia and warfarin be coadministered? *Clin Orthop Relat Res.* 2007;(456):133–7.
57. Liu SS, Buvanendran A, Viscusi ER, Hutton E, Lubenow T, Zhou J, et al. Uncomplicated removal of epidural catheters in 4365 patients with international normalized ratio greater than 1.4 during initiation of warfarin therapy. *Reg Anesth Pain Med.* 2011;36(3):231–5.
58. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2018;53(1):34–78.
59. Urmey WF, Rowlingson J. Do antiplatelet agents contribute to the development of perioperative spinal hematoma? *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23(6 SUPPL. 2):146–51.
60. SURTON G. CLASP: A randomized trial of low-dose aspirin for the treatment and prevention of preeclampsia among 9364 pregnant women Clasp (Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:619–629. *J Nurse Midwifery.* 1994;39(5):337.
61. Horlocker TT, Bajwa ZH, Warfield CA, Powers CA, Sami N, Wilson JL, et al. Risk assessment of neurologic complications associated with antiplatelet therapy in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Reg Anesth Pain Med.* 2000;25(2 SUPPL.):28.
62. Mayumi T, Dohi S. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture in a patient receiving antiplatelet therapy. *Anesth Analg.* 1983;62(8):777–9.
63. Benzon HT, Wong HY, Siddiqui T, Ondra S. Caution in performing epidural injections in patients on several antiplatelet drugs [6]. *Anesthesiology.* 1999;91(5):1558–9.
64. Morales Ciancio RA, Drain O, Rillardon L, Guigui P. Acute

- spontaneous spinal epidural hematoma: an important differential diagnosis in patients under clopidogrel therapy. *Spine J.* 2008;8(3):544-7.
65. Kaneda T, Urimoto G, Suzuki T. Spinal epidural hematoma following epidural catheter removal during antiplatelet therapy with cilostazol. *J Anesth.* 2008;22(3):290-3.
 66. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Kent DM, Shah ND, Abraham NS, et al. Comparison of the CHA₂DS₂-VASc, CHADS₂, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA Risk Scores in Predicting Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-Associated Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol [Internet].* 2017;120(9):1549-56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.051>
 67. Omran H, Bauersachs R, Rübenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation: Results from the national multicentre BNK online bridging registry (BORDER). *Thromb Haemost.* 2012;108(1):65-73.
 68. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesth. *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383-431.
 69. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):875-85.
 70. Clinical Excellence Commission. Guidelines-on-perioperative-management-of-anticoagulant-and-antiplatelet-agents. 2018. 40 p.
 71. Huang FY, Huang BT, Pu X bo, Yang Y, Chen SJ, Xia TL, et al. CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and R₂CHADS₂ scores predict mortality in patients with coronary artery disease. *Intern Emerg Med.* 2017;12(4):479-86.
 72. Hw S-. No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title. *Probl Set 2.* 2019;23(3):2019.