



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ ΕΓΚΥΟ ΑΣΘΕΝΗ ΥΠΟ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ"

υπό

ΖΩΗΣ ΜΑΣΟΥΡΟΥ

Ειδικευόμενης Αναισθησιολογίας

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

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

*Αθανάσιος Χαλκιάς, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

- 1. Αθανάσιος Χαλκιάς, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων)*
- 2. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*
- 3. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Αναπληρωματικό μέλος:

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

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**«REGIONAL ANAESTHESIA IN OBSTRETIC PATIENTS RECEIVING
ANTITHROMBOTIC DRUGS»**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην οικογένειά μου και στο δάσκαλό μου Αμβράζη Γιώργο.

«Παιδεία είναι ο δεύτερος ήλιος για τους ανθρώπους.»

Πλάτων

Περίληψη

Στη σύγχρονη μαιευτική αναισθησιολογική πρακτική, οι νευραξονικές τεχνικές είναι οι προτιμότερες τεχνικές εξασφάλισης της αναισθησίας εξαιτίας της σαφούς υπεροχής τους έναντι της γενικής αναισθησίας. Παράλληλα, η διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτικούς παράγοντες και η περιεγχειρητική ρύθμιση αυτών αποτελούν σημαντική συνιστώσα της περιεγχειρητικής ιατρικής. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να περιγράψει την περιεγχειρητική διαχείριση των εγκύων υπό αντιθρομβωτική αγωγή που πρόκειται να υποβληθούν σε περιοχική αναισθησία. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων “PubMed”, “Google Scholar” και “Scopus” χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες λέξεις-κλειδιά, όπως “obstetric anaesthesia”, “regional anaesthesia”, “epidural”, “spinal”, “anticoagulants”, “antiplatelets”. Συμπεριλήφθηκαν όλα τα είδη άρθρων, όπως πρωτότυπες μελέτες, συστηματικές και κλασσικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, αναφορές περιπτώσεων και κατευθυντήριες οδηγίες. Επίσης, για την ανεύρεση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε διασταυρούμενη αναζήτηση χρησιμοποιώντας τις βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων που επιλέχθηκαν. Πειραματικές μελέτες και άρθρα γραμμένα σε άλλη γλώσσα πλην της Αγγλικής δεν συμπεριλήφθηκαν. Η διαχείριση των αντιπηκτικών παραγόντων κατά την κύηση αποτελεί πρόκληση λόγω των φυσιολογικών αλλαγών του πηκτικού μηχανισμού, των επιδράσεων των φαρμάκων και της ανάγκης διατήρησης ισορροπίας μεταξύ της πρόληψης της θρομβοεμβολικής νόσου και της αποφυγής πρόκληση αιμορραγίας. Η αντιπηκτική αγωγή αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά τον τοκετό επηρεάζοντας την αναισθησιολογική διαχείριση και τον χρόνο του τοκετού, καθώς αυξάνει την πιθανότητα πρόκλησης υπαραχνοειδούς αιματώματος. Κατά συνέπεια απαιτείται επαρκής κατανόηση της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής των αντιθρομβωτικών φαρμάκων από τον ιατρό περιεγχειρητικής ιατρικής. Οι προκλήσεις της διαχείρισης των επιτόκων που λαμβάνουν αντιθρομβωτικούς παράγοντες επιβάλλουν τη σύσταση ομάδας ιατρών που πρέπει να αποτελείται από αναισθησιολόγο, γυναικολόγο-μαιευτήρα και αιματολόγο.

Λέξεις- Κλειδιά: μαιευτική αναισθησία, περιοχική αναισθησία, επισκληρίδιος, υπαραχνοειδής, αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά

Abstract

In modern obstetric anesthesia, regional techniques (epidural, subarachnoid, combined anesthesia) are now the preferred techniques for providing anesthesia. Meanwhile, the perioperative management of patients receiving antithrombotic agents (antiplatelet and anticoagulants) is becoming increasingly frequent in daily practice. The administration of anticoagulants during pregnancy is challenging due to the physiological changes in hemostasis and the need for maintaining a balance between prevention of complications, e.g. postpartum hemorrhage or subarachnoid hematoma, and the risk for thromboembolic disease. The American Society for Regional Anesthesia and other European Societies have published guidelines on regional anesthesia in patients receiving anticoagulant therapy. However, the risk in many procedures, such as the insertion or removal of the epidural catheter, remains increased. Consequently, adequate understanding of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antithrombotics is required by the perioperative physician. All these challenges require a multidisciplinary approach by a specialist team including the obstetrician-gynecologist, the anesthesiologist, and the hematologist.

Key words: obstetric anaesthesia, regional anaesthesia, epidural, spinal, anticoagulants, antiplatelets

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	7-24
1.1 Φυσιολογικές αλλαγές στην κύηση-αιμοποιητικό σύστημα.....	7-9
1.2 Μαιευτικοί παράγοντες κινδύνου υπερπηκτικότητας.....	10-12
1.3 Πλεονεκτήματα περιοχικής αναισθησίας στην επίτοκο.....	13-15
1.4 Επιπλοκές περιοχικής αναισθησίας.....	15-18
1.5 Ασφάλεια αντιθρομβωτικών παραγόντων στην κύηση.....	19-24
Κεφάλαιο 2 Περιεγχειρητική διαχείριση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων...24-30	
2.1 Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.....	26-27
2.2 Θεινοπυριδίνες.....	27-28
2.3 Τικαγκρελόρη.....	29
2.4 Αναστολείς Gp IIb/IIIa.....	29-30
Κεφάλαιο 3 Περιεγχειρητική διαχείριση αντιπηκτικών παραγόντων.....30-40	
3.1 Κλασική μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη.....	30-35
3.2 Μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες.....	35-39
3.3 Anti-Xa παράγοντες.....	39-40
Κεφάλαιο 4 Περιεγχειρητική θρομβόλυση.....40-42	
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....43	
Παράρτημα.....44	
Βιβλιογραφία.....45-49	

1.Εισαγωγή/ Introduction

1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΕ ΚΥΗΣΗ-ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πραγματοποιούνται φυσιολογικές αλλαγές σε όλα τα συστήματα του οργανισμού της γυναίκας, οι οποίες μεταβάλλουν την αναισθησιολογική αντιμετώπισή της.¹ Συνεπώς, η αναισθησιολογική ιδιαιτερότητα της επιτόκου έγκειται στη φροντίδα δύο ασθενών ταυτοχρόνως, της ίδιας και του εμβρύου της.

Πολλές από τις φυσιολογικές αλλαγές στα συστήματα της επιτόκου αποσκοπούν στην ασφάλεια της κατά την περίοδο τόσο της κύησης όσο και του τοκετού.² Πιο συγκεκριμένα, ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στις μεταβολές στο αιμοποιητικό σύστημα³. Ο όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων αυξάνεται κατά 25%, ενώ ο όγκος του πλάσματος αυξάνεται έως και 40% με αποτέλεσμα να προκαλείται μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης («φυσιολογική αναιμία κύησης»)⁴. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώνεται επίσης λόγω της αύξησης του όγκου πλάσματος, αλλά και της κατανάλωσης τους από την μητροπλακουντιακή μονάδα⁵. Αυτή η μείωση σπανίως είναι μεγάλη ώστε να επηρεάζει την αιμορραγία².

Η συγκέντρωση των παραγόντων πήξης αλλάζει σημαντικά κατά την κύηση. Αυξάνονται οι συγκεντρώσεις των περισσότερων παραγόντων πήξης, μειώνονται οι συγκεντρώσεις των φυσικών ανασταλτών της πήξης και μειώνεται η ινωδολυτική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα να διατηρείται η λειτουργία του πλακούντα κατά την κύηση και τον τοκετό.⁵ Οι αλλαγές στο σύστημα πήξης και ινωδόλυσης δημιουργούν μία κατάσταση υπερπηκτικότητας κατά την κύηση.⁶ Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στις ορμονικές αλλαγές, προστατεύοντας τη γυναίκα από πιθανή θανατηφόρα αιμορραγία κατά τον τοκετό, αλλά ταυτόχρονα την εκθέτει στον κίνδυνο πρόκλησης θρομβοεμβολικού συμβάντος. Η ισορροπία της αιμόστασης τείνει προς την υπερπηκτικότητα κυρίως κατά τον τρίτο τρίμηνο της κύησης και την περίοδο της λοχείας.⁷ Η συγκέντρωση των παραγόντων πήξης V, VII, VIII, IX, X, XII και von Willebrand αυξάνεται σημαντικά. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση των

παραγόντων VIII και von Willebrand παρατηρείται κυρίως προς το τέλος του τρίτου τριμήνου, όπου η πηκτικότητα θεωρείται διπλάσια σε σύγκριση με μία μη-έγκυο γυναίκα.

Τα επίπεδα και ο ρυθμός παραγωγής της θρομβίνης αυξάνονται σταδιακά κατά την κύηση. Σε φυσιολογικές γυναίκες τα επίπεδα του ινωδογόνου κυμαίνονται μεταξύ 200-400mg/dL και η συγκέντρωσή του αυξάνεται κατά 50%⁸. Στην τελειόμηνη κύηση, τα επίπεδα του κυμαίνονται 300-600 mg/dL με ένα μέσο όρο στα 450 mg/dL. Καθώς εξελίσσεται η κύηση, τα επίπεδα του παράγοντα XIII (παράγοντας που σταθεροποιεί την ινική) μειώνονται.

Το τελικό προϊόν του καταρράκτη της πήξης είναι ο σχηματισμός της ινικής και η κύρια λειτουργία του ινωδολυτικού συστήματος είναι η απομάκρυνση του πλεονάσματος της ινικής. Ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA, tissue Plasminogen Activator) μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη και προκαλεί την ινωδόλυση με τελικό προϊόν τα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους (FDPs, fibrin-degradation products), όπως τα D-dimers.⁹ Αυτές οι αλλαγές ευνοούν την παραγωγή της ινικής προκαλώντας κατά την κύηση μία προ-πηκτική κατάσταση που εξασφαλίζει τον έλεγχο της αιμόστασης κατά τη φυσιολογική κύηση και κυρίως κατά τον τοκετό όπου αναμένεται απώλεια αίματος.

Αρκετές πρωτεΐνες είναι φυσικοί αναστολείς της πήξης, όπως η πρωτεΐνη C και S και η αντιθρομβίνη. Κληρονομικές ή επίκτητες ανεπάρκειες αυτών των πρωτεϊνών και άλλων φυσικών πρωτεϊνών είναι υπεύθυνες για μεγάλο αριθμό θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά την κύηση.¹⁰

Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, μαζί με άλλους παράγοντες, όπως η πρωτεΐνη S και ο παράγοντας V, λειτουργεί ως φυσικό αντιπηκτικό εξουδετερώνοντας τους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης Va και VIIIa. Κατά τη διάρκεια της κύησης, αναπτύσσεται σταδιακά αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C που σχετίζεται με μία ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων της ελεύθερης πρωτεΐνης S και αύξησης της συγκέντρωσης του παράγοντα VIII. Από το πρώτο έως το τρίτο τρίμηνο, τα επίπεδα της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C μεταβάλλονται από 2,4 σε 1,7 U/mL και η συγκέντρωση της ελεύθερης πρωτεΐνης S μειώνεται από 0,4 σε 0,16 U/mL.¹¹ Τα

επίπεδα της αντιθρομβίνης μειώνονται κατά 13% μεταξύ του δευτέρου και του τρίτου τριμήνου της κύησης και μειώνονται περαιτέρω κατά 30% από τη βασική τους τιμή στις πρώτες 12 ώρες μετά τον τοκετό . Εβδομήντα-δύο ώρες μετά τον τοκετό, επανέρχονται τα επίπεδα της αντιθρομβίνης στα φυσιολογικά ¹².

Σημαντικό είναι να αναφερθεί πως παρά τις αλλαγές στο μηχανισμό πήκτικότητας, τα γνωστά tests για τον έλεγχο αυτής, όπως η μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT, prothrombin time), του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT, activated partial thromboplastin time) και του INR (international normalized ratio), δεν αλλάζουν κατά την κύηση και τα αποτελέσματα τους συνήθως είναι ελάχιστα μειωμένα.¹³

Οι αλλαγές στη φυσιολογία της κύησης επιφέρουν αλλαγές στον όγκο κατανομής, την κάθαρση, τη βιοδιαθεσιμότητα και το μεταβολισμό πολλών φαρμάκων. ¹⁴ Δεδομένα από μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής της κλασικής μη-κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH) υποστηρίζουν μία μείωση της απάντησης του aPTT και της διάρκειας δράσης της UFH στο μαιευτικό πληθυσμό.^{15,} ¹⁶ Ομοίως, για τις ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (LMWH), η μέγιστη τιμή των anti-Xa επιπέδων, η διάρκεια δράσης τους και η συνολική έκθεση του φαρμάκου στο χρόνο (area under the plasma activity vs. time curve) είναι χαμηλότερα στο μαιευτικό πληθυσμό σε σύγκριση με φυσιολογικές γυναίκες ή με γυναίκες μετά τον τοκετό. ^{15, 17, 18} Αυτές οι αλλαγές οφείλονται κυρίως στον αυξημένο όγκο κατανομής του φαρμάκου και της αυξημένης κάθαρσης που εμφανίζουν οι γυναίκες σε κύηση και οδηγούν στη μείωση του μέγιστου αποτελέσματος και στη μικρότερη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα σε συνάρτηση με το χρόνο μετά τη χορήγηση LMWH.

1.2 ΜΑΙΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Ο R. Virchow το 1856 πρότεινε ότι η στάση του αίματος, η βλάβη του ενδοθηλίου και η υπερπηκτικότητα του αίματος αποτελούν παράγοντες που προδιαθέτουν για την πρόκληση θρομβοεμβολικής νόσου. Κατά τη διάρκεια της κύησης, ο κίνδυνος για τον κάθε παράγοντα χωριστά αυξάνεται. Η αύξηση του μεγέθους της μήτρας προκαλεί συμπίεση των φλεβών της πυέλου και της κάτω κοίλης φλέβας καθιστώντας το φλεβικό σύστημα των κάτω άκρων ιδιαίτερα ευαίσθητο στη στάση του αίματος. Μείωση της ταχύτητας του αίματος παρατηρείται εντονότερα στην αρχή του τρίτου τριμήνου έως τις πρώτες 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η στάση αποτελεί έναν κύριο και συνεχή παράγοντα κινδύνου για τη πρόκληση φλεβικής θρόμβωσης. Η φλεβική στάση και ο τοκετός συμβάλλουν περαιτέρω στην πρόκληση βλάβης του ενδοθηλίου του αγγειακού τοιχώματος. Τέλος, η σύνθεση των παραγόντων πήξης αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της κύησης προκαλώντας μία υπερπηκτική κατάσταση.

Κύριοι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην πρόκληση θρομβοεμβολικής νόσου καταγράφονται στον Πίνακα 1. Ο πιο σημαντικός από όλους τους παράγοντες είναι το ατομικό ιστορικό θρόμβωσης. Ειδικότερα, το 15-25% όλων των φλεβικών θρομβώσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι υποτροπές θρόμβωσης¹⁹. Ο δεύτερος πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι μία γενετικά καθορισμένη θρομβοφιλία. Περίπου 20-50% των θρομβώσεων που συμβαίνουν κατά την κύηση ή την περίοδο της λοχείας έχουν μία γενετική διαταραχή θρομβοφιλίας¹⁹. Οι πρώτες έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σε σύγκριση με τη περίοδο κατά τη διάρκεια της κύησης¹¹.

ΜΑΙΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΓΕΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
Καισαρική τομή	Ηλικία>35 ετών
Καισαρική υστερεκτομή	Ανατομική ανωμαλία
Σακχαρώδης διαβήτης	Καρκίνος
Αιμορραγία και αναιμία	Νόσος συνδετικού ιστού
Υπερέμεση κύησης	Αφυδάτωση
Ακινησία	Λοίμωξη και φλεγμονώδης νόσος
Πολύδυμη κύηση	Μυελοϋπερπλαστική νόσος
Προεκλαμψία	Νεφρωσικό σύνδρομο
Επιλόχειος λοίμωξη	Παχυσαρκία
	Αντισυλληπτικά από του στόματος
	Παραπληγία
	Ιστορικό θρόμβωσης
	Ορθοπεδικό χειρουργείο
	Κάπνισμα
	Θρομβοφιλία

Πίνακας 1: παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο

Η χορήγηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας για την πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου γίνεται όλο και πιο συχνή. Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη θρομβοπροφύλαξη του (ACOG) διαφέρουν από τις αντίστοιχες του Συμβουλίου των Μαιευτήρων και των Γυναικολόγων του Ηνωμένου Βασιλείου (RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynecologists) (Πίνακας 2). Μία πρόσφατη μελέτη επιτόκων^{20, 21} μετά από καισαρική τομή έδειξε ότι 1% των ασθενών ελάμβανε φαρμακολογική προφύλαξη σύμφωνα με τις συστάσεις του ACOG²², 35% σύμφωνα με τις συστάσεις του ACCP²³ και το 85% σύμφωνα με τις αντίστοιχες συστάσεις του RCOG²⁴.

	ACOG	ACCP	NPMS
Προφυλακτική UFH	5,000-10,000 μονάδες ανά 12ώρες <ul style="list-style-type: none"> 5,000-7,500 μονάδες ανά 12ώρες το πρώτο τρίμηνο 7,500-15,000 μονάδες ανά 12ώρες το δεύτερο τρίμηνο 10,000 μονάδες ανά 12 ώρες το τρίτο τρίμηνο, εκτός εάν αυξημένο aPTT 	5,000 μονάδες ανά 12ώρες	<ul style="list-style-type: none"> 5,000-7,500 μονάδες ανά 12ώρες το πρώτο τρίμηνο 7,500-15,000 μονάδες ανά 12ώρες το δεύτερο τρίμηνο 10,000 μονάδες ανά 12 ώρες το τρίτο τρίμηνο <p>Προ τοκετού νοσηλευόμενοι: 5,000 μονάδες ανά 12 ώρες</p>
Προφυλακτική LMWH	<ul style="list-style-type: none"> Minidose: 5,000 μονάδες/12ώρες Δαλτεπαρίνη: 5,000 μονάδες/24 ώρες Τινζαπαρίνη: 4,500 μονάδες/24 ώρες Ενοξαπαρίνη: 40mg/24 ώρες <p>Σε ακραίες τιμές βάρους σώματος απαιτείται προσαρμογή δόσης</p>	<ul style="list-style-type: none"> Δαλτεπαρίνη: 5,000 μονάδες/24 ώρες Τινζαπαρίνη: 4,500 μονάδες/24 ώρες Ενοξαπαρίνη: 40mg/24 ώρες <p>Σε ακραίες τιμές βάρους σώματος απαιτείται προσαρμογή δόσης</p>	<ul style="list-style-type: none"> Δαλτεπαρίνη: 5,000 μονάδες/24 ώρες Τινζαπαρίνη: 4,500 μονάδες/24 ώρες Ενοξαπαρίνη: 40mg/24 ώρες <p>Σε ακραίες τιμές βάρους σώματος απαιτείται προσαρμογή δόσης</p>
Θεραπευτική UFH	≥10,000 μονάδες ανά 12 ώρες προσαρμοσμένες σε θεραπευτικά επίπεδα aPTT	Ανά 12 ώρες δόση προσαρμοσμένη σε θεραπευτικά επίπεδα aPTT	≥10,000 μονάδες ανά 12 ώρες προσαρμοσμένες σε θεραπευτικά επίπεδα aPTT
Θεραπευτική LMWH*	<p>Δαλτεπαρίνη 200 U/kg/day ή 100 U/kg ανά 12 ώρες</p> <p>Τινζαπαρίνη 175 U/kg/day</p> <p>Ενοξαπαρίνη 1mg/kg ανά 12 ώρες</p>	<p>Δαλτεπαρίνη 200 U/kg/day ή 100 U/kg ανά 12 ώρες</p> <p>Τινζαπαρίνη 175 U/kg/day</p> <p>Ενοξαπαρίνη 1mg/kg ανά 12 ώρες</p>	<p>Δαλτεπαρίνη 200 U/kg/day</p> <p>Τινζαπαρίνη 175 U/kg/day</p> <p>Ενοξαπαρίνη 1mg/kg ανά 12 ώρες</p>

*LMWH προσαρμοσμένη στη μέγιστη τιμή των επιπέδων anti-Xa : 0,5-1,0 U/mL (μέτρηση 3-4 ώρες μετά την τελευταία δόση) ή 0,2-0,4 U/mL (μέτρηση 12 ώρες μετά την τελευταία δόση).

Πίνακας 2: προτεινόμενες δοσολογίες αντιπηκτικών για θρομβοπροφύλαξη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης που σχετίζεται με την κύηση²⁵.

1.3 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΤΟΚΟ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), της European Society of Anesthesiologists (ESA) και της American Society of Anesthesiologists (ASA) αναφέρουν πως ο νευραξονικός αποκλεισμός στην επίτοκο υπερέχει έναντι οποιουδήποτε άλλου είδους αναισθησιολογικής φροντίδας. Η περιοχική αναισθησία παρέχει πολλά πλεονεκτήματα προσφέροντας ικανοποίηση τόσο στον ασθενή όσο και στον αναισθησιολόγο.²⁶ Αρχικά, παρέχει καλύτερα αποτελέσματα αναλγησίας και καλύτερο έλεγχο του πόνου με την εφαρμογή της επισκληριδίου τεχνικής. Συνεπώς, μειώνεται αισθητά ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος²⁷, του οποίου οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις στη φυσιολογία των συστημάτων της ασθενούς είναι πολλές (Πίνακας 3). Επιπλέον, παρατηρούνται λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση των οπιοειδών.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	<ul style="list-style-type: none">• Αύξηση δραστηριότητας συμπαθητικού νευρικού συστήματος• Ταχυκαρδία• Υπέρταση• Αύξηση απαιτήσεων οξυγόνου στο μυοκάρδιο• Μείωση προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο• Κίνδυνος μυοκαρδιακής ισχαιμίας
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	<ul style="list-style-type: none">• Μείωση ικανότητας βήχα• Μείωση λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας• Ατελεκτασίες• Υποξαιμία
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	<ul style="list-style-type: none">• Μειωμένη κινητικότητα γαστρεντερικού σωλήνα• Ειλεός
ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ	<ul style="list-style-type: none">• Αύξηση καταβολικών ορμονών (κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη, κατεχολαμίνες, αγγειοτενσίνη 2, γλυκαγόνη)• Μείωση αναβολικών ορμονών (ινσουλίνη, τεστοστερόνη)
ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ	<ul style="list-style-type: none">• Κατακράτηση νατρίου/νερού (αύξηση κατεχολαμινών, συστήματος ρενίνης-

	<p>αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης, αντιδιουρητικής ορμόνης)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση απέκκρισης καλίου
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερπηκτική κατάσταση
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ	<ul style="list-style-type: none"> • Αντίσταση στην ινσουλίνη, μειωμένη απέκκριση ινσουλίνης • Αύξηση γλυκονογένεσης, γλυκογονόλυσης, Υπεργλυκαιμία • Καταβολισμός μυϊκού ιστού • Αύξηση λιπόλυσης
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Αγχώδης διαταραχή • Διαταραχές ύπνου • Κοινωνική απομόνωση • Αίσθημα αυτοκαταστροφής • Κίνδυνος ανάπτυξης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου

Πίνακας 3: ανεπιθύμητες επιπτώσεις του οξέος μετεγχειρητικού πόνου στη φυσιολογία των συστημάτων²⁸.

Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η επισκληρίδιος χορήγηση τοπικών αναισθητικών φαρμάκων σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών παρέχει καλύτερη ποιότητα αναλγησίας και καλύτερη νευρο-ορμονική απάντηση στο στρες.²⁹ Στον τοκετό, η περιοχική αναλγησία παρέχει καλύτερα αποτελέσματα στη διαχείριση του πόνου έναντι άλλων αναλγητικών μεθόδων και επίσης μειώνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών, γεγονός που ευνοεί τις επιτόκους με διαταραχές υπέρτασης ή προϋπάρχοντων συνοσηροτήτων. Αντίστοιχα, κατά την καισαρική τομή, ο νευραξονικός αποκλεισμός παρέχει πλεονεκτήματα τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό, σε σύγκριση με τη γενική αναισθησία.

Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση της περιοχικής αναισθησίας, μειώνεται ο κίνδυνος καρδιο-αναπνευστικών επιπλοκών που ελλοχεύει κατά τη γενική αναισθησία³⁰ και αναγωγής γαστρικού περιεχομένου και πνευμονικής εισρόφησης.³¹ Μειώνεται η πιθανότητα υποτασικής απάντησης της επιτόκου κατά την εισαγωγή στην αναισθησία και η αποφεύγεται τυχόν αποτυχία διασωλήνωσης³², αλλά και μειώνεται ο κίνδυνος διεγχειρητικής αιμορραγίας³³, ατονίας της μήτρας και λοίμωξης της χειρουργικής τομής³⁴. Επίσης, προσφέρει καλύτερης ποιότητας αναλγησία σε σύγκριση με τη συστηματική χορήγηση οπιοειδών μειώνοντας και τον

μετεγχειρητικό χρόνιο πόνο.³⁵ Τέλος, παρέχει τις ιδανικές συνθήκες για τη συμμετοχή της μητέρας στη διαδικασία προσφέροντας μία «φυσική καισαρική»³⁶ και την εξασφάλιση της άμεσης πρώτης επαφής της μητέρας με το νεογνό και το θηλασμό.³⁷

Στον αντίποδα, από την πλευρά του εμβρύου, η περιοχική αναισθησία επίσης μειώνει τον κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής του νεογνού κατά την καισαρική τομή (Apgar-score <7) και τις εισαγωγές στη μονάδα εντατικής θεραπείας των νεογνών.³⁸ Επιπλέον, αποφεύγεται η έκθεση του σε παράγοντες της αναισθησίας (κατασταλτικά φάρμακα κατά την εισαγωγή στην αναισθησία και τη διασωλήνωση και πτητικοί παράγοντες για τη διατήρηση της αναισθησίας της μητέρας³⁹) και συνεπώς αποφεύγεται ο κίνδυνος πιθανής ανάπτυξης νευροτοξικότητας. Η άμεση επαφή με τη μητέρα είναι ιδιαίτερα σημαντική άμεσα ευνοώντας τόσο τη σχέση μεταξύ τους όσο και το θηλασμό.³⁷

1.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Η γνώση τόσο των πλεονεκτημάτων της όσο και των κινδύνων της περιοχικής αναισθησίας είναι απαραίτητη για τη σωστή ενημέρωση και συναίνεση της ασθενούς. Οι νευρολογικές επιπλοκές μετά την διενέργεια κεντρικών νευρικών αποκλεισμών είναι σπάνιες αλλά καταστροφικές, ειδικά στο μαιευτικό πληθυσμό που αποτελείται από νέες υγιείς γυναίκες. Όσο αυξάνεται η χρήση της περιοχικής αναισθησίας κατά τον τοκετό και την καισαρική τομή, είναι αναμενόμενο να αυξάνονται και οι επιπλοκές αυτής. Κατά την πρόκληση νευρολογικών επιπλοκών συνήθως ενοχοποιείται ο κεντρικός νευρικός αποκλεισμός μέχρι αποδείξεως του εναντίου. Ωστόσο, αρκετά νευρολογικά ελλείματα μπορεί να είναι απότοκα της κύησης ή της διαδικασίας του τοκετού. Οι περισσότερες νευρολογικές επιπλοκές έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού.⁴⁰ Πίεση των νεύρων από το έμβρυο στην πύελο, ανώμαλη θέση εμβρύου και έξοδος νεογνού με τη χρήση χειρουργικών εργαλείων μπορούν να προκαλέσουν νευρολογικές επιπλοκές

στην επίτοκο. Εξίσου σημαντική είναι και η επαγρύπνηση κατά την πρόκληση αυτόματων νευρολογικών επιπλοκών, όπως το επισκληρίδιο αιμάτωμα ή απόστημα που μπορούν να συμβούν ακόμη και χωρίς την εφαρμογή περιοχικής τεχνικής.^{41 42}

⁴³ Γενικά, απαιτείται επαγρύπνηση, ιδίως από τον αναισθησιολόγο, για την αναγνώριση πρώιμων συμπτωμάτων, την έγκαιρη επέμβαση και την αναγνώριση της αιτιολογίας.

Κύριες επιπλοκές της περιοχικής αναισθησίας αποτελούν:

- ✓ Κεφαλαλγία από τρώση σκληράς μήνιγγας, διπλωπία, εμβοές ωτών
- ✓ Κάκωση νεύρου: βλάβη νευρικής ρίζας, βλάβη νωτιαίου μυελού, ραχιαλγία
- ✓ Κακή τοποθέτηση: ακούσιος ενδοφλέβιος/υπαραχνοειδής/υποσκληρίδιος αποκλεισμός, ανεπαρκής αναισθησία
- ✓ Μηνιγγίτιδα
- ✓ Επισκληρίδιο απόστημα
- ✓ Σύνδρομο ιππουρίδας
- ✓ Υπαραχνοειδής/Επισκληρίδιο αιμάτωμα
- ✓ Συστηματική τοξικότητα τοπικού αναισθητικού

Στον Πίνακα 4 αναγράφονται οι κύριες νευρολογικές επιπλοκές σύμφωνα με τον τύπο της περιοχικής αναισθησίας.⁴⁴

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΣΥΝΕΧΗΣ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ
Υπαραχνοειδής αιμάτωμα	21	4	7	1	33
Σύνδρομο ιππουρίδας	8	4	18	2	32
Μηνιγγίτιδα	5	1	20	3	29
Επισκληρίδιο απόστημα	12	-	1	-	13

Κάκωση νεύρων	8	-	1	-	9
Υποσκληρίδιο αιμάτωμα	3	-	2	-	5
Παραπάρεση	3	-	1	-	4
Άλλες επιπλοκές	2	-	-	-	2
Σύνολο	62	9	50	6	127

Πίνακας 4: κύριες νευρολογικές επιπλοκές αναλόγως του τύπου της περιοχικής αναισθησίας ⁴⁴.

ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΕΣ ΑΙΜΑΤΩΜΑ ΣΕ ΕΠΙΤΟΚΟ: Η επίπτωση του υπαραχνοειδούς αιματώματος μετά το νευραξονικό αποκλεισμό στην επίτοκο είναι δύσκολο να καθοριστεί. Απαιτείται άμεση αναγνώριση των συμπτωμάτων, εγρήγορη και άμεση αντιμετώπιση του για την αποφυγή μη αναστρέψιμων νευρολογικών επιπλοκών.^{45 46} Έχουν αναφερθεί 2 υπαραχνοειδή αιματώματα στους 200,000 επισκληρίδιους αποκλεισμούς για αναλγησία κατά τον τοκετό: το ένα μετά τον υπαραχνοειδή αποκλεισμό και το δεύτερο μετά την αφαίρεση του επισκληρίδιου καθετήρα. Η επίπτωση του υπαραχνοειδούς αιματώματος στην επίτοκο είναι 1:200,000 , σε αντίθεση με την επίπτωση 1:3,600 γυναικών μεγαλύτερης ηλικίας οι οποίες υπεβλήθησαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος. Άρα, οι επίτοκες γυναίκες έχουν μικρότερη πιθανότητα για την πρόκληση υπαραχνοειδούς αιματώματος.⁴⁷

Το εντυπωσιακό στα επισκληρίδια αιματώματα που προκλήθηκαν σε μαιευτικό πληθυσμό είναι ότι κανένα δε χρειάστηκε νευροχειρουργική παρέμβαση, σε αντίθεση με το μη-μαιευτικό πληθυσμό. Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται επτά μαιευτικά περιστατικά υπαραχνοειδούς αιματώματος, εκ των οποίων τα τρία αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά.^{46 48 49 50} Η διαφορά στην επίπτωση των δύο πληθυσμών είναι ακόμη πιο ενδιαφέρουσα, έχοντας υπόψιν ότι 3% όλων των επισκληριδίων σε επίτοκες έχουν χρειαστεί blood tap.²⁵

Η κατάσταση υπερπηκτικότητας κατά την διάρκεια της κύησης φαίνεται ότι δρα προστατευτικά. Οι φυσιολογικές ανατομικές αλλαγές στη σπονδυλική στήλη όσο αυξάνεται η ηλικία, η οστεοπόρωση, η αγγειακή νόσος μειώνουν τον επισκληρίδιο χώρο με αποτέλεσμα να συνεισφέρουν στην ύπαρξη αυτής της διαφοράς επίπτωσης στους δύο πληθυσμούς. Από την άλλη, ο επισκληρίδιος χώρος

των επιτόκων μπορεί να δεχθεί μεγαλύτερη ποσότητα αίματος πριν την έναρξη των συμπτωμάτων. Όλα τα περιστατικά υπαραχνοειδούς αιματώματος που έχουν καταγραφεί σε επίτοκες γυναίκες είχαν ήδη κάποια παθολογία, όπως θρομβοκυττοπενία, σύνδρομο HELLP, θετικό αντιπηκτικό του λύκου, αυξημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης ή σοβαρή προεκλαμψία (πίνακας 5).

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΤΕΧΝΙΚΗ	ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	ΕΚΒΑΣΗ
Ballin	1981	Επισκληρίδιος	-	Ανάρρωση
Newman	1983	Επισκληρίδιος	-	Ήπια αδυναμία και παραισθησία
Roscoc και Barrington	1984	Επισκληρίδιος	-	Υπολειπόμενη αδυναμία κάτω άκρου
Crawford	1985	Επισκληρίδιος	Άγνωστη	Ανάρρωση
Sibai et al	1986	Επισκληρίδιος	Θρομβοπενία	Άγνωστη
Scott και Hibbard	1990	Επισκληρίδιος	Άγνωστη	Βελτίωση
Lao et al	1993	Επισκληρίδιος	Προεκλαμψία και αντιπηκτικό του λύκου	Υπολειπόμενη δυσλειτουργία ουροποιητικού και γαστρεντερικού
Yarnell και D'Alton	1996	Επισκληρίδιος	Αυξημένα aPTT και PT	Ήπια αδυναμία δεξιού κάτω άκρου
Yuen et al	1999	Επισκληρίδιος	Σοβαρή προεκλαμψία και θρομβοπενία	Ανάρρωση
Esler et al	2001	Επισκληρίδιος	-	Ανάρρωση
Moen et al	2004	Υπαραχνοειδής	HELLP	Άγνωστη
Moen et al	2004	Επισκληρίδιος	HELLP	Άγνωστη
Nguyen et al	2006	Επισκληρίδιος	Αιμορραγία και θρομβοπενία μετά τον τοκετό Αυξημένος χρόνος θρομβίνης (TT)	Ανάρρωση
Walters et al	2012	Συνδυασμένη	Μετεγχειρητική χορήγηση 40 mg ενοξαπαρίνης το απόγευμα της ημέρας του χειρουργείου μετά την έναρξη συμπτωμάτων	Σε αναπηρικό αμαξίδιο και νευροπαθητικός πόνος
Chiaghana et al	2016	Υπαραχνοειδής	Προεγχειρητική διακοπή UFH για 24ώρες Ακετυλοσαλικυλικό οξύ Μετεγχειρητική χορήγηση ενοξαπαρίνης 1mg/kg	Πλήρης ανάρρωση μετά από 18 μήνες

Πίνακας 5: Υπαραχνοειδή αιματώματα σε μαιευτικό πληθυσμό ²⁵.

1.5 ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η χορήγηση αντιπηκτικών παραγόντων κατά την κύηση αποτελεί πρόκληση λόγω των φυσιολογικών αλλαγών της αιμόστασης στην έγκυο, οι οποίες επηρεάζουν τόσο τη δυνατότητα επίτευξης ενός επιπέδου αντιπηξίας όσο και τη μέτρηση εργαστηριακών εξετάσεων για την εκτίμηση της. Η αντιπηκτική αγωγή αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά τον τοκετό επηρεάζοντας την αναισθησιολογική διαχείριση και τον χρόνο του τοκετού. Τέλος, πρέπει να ληφθούν υπόψιν και οι επιρροές των αντιπηκτικών στο έμβρυο. Η αιμόσταση κατά το χρόνο του τοκετού επηρεάζεται από τέσσερις βασικούς παράγοντες, οι οποίοι αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως τα τέσσερα T «4 Ts»⁵¹:

1. Tone – τόνος της μήτρας/σύσπαση μετά τον τοκετό
2. Trauma – τραύμα κατά την οδό του τοκετού
3. Tissue – κατακράτηση πλακούντα ή ανώμαλη πρόσφυσή του
4. Thrombin – διαταραχές πήξης ή χορήγηση αντιπηκτικών

Παρόλο που η συμβολή του τέταρτου T (Thrombin) είναι η λιγότερο σημαίνουσα σε σύγκριση με τους υπόλοιπους παράγοντες, η ύπαρξη κάποιας διαταραχής της πήκτικότητας ή της λήψης αντιπηκτικού παράγοντα επηρεάζει την αναισθησιολογική διαχείριση όσον αφορά στη διενέργεια περιοχικής τεχνικής.

Το φάρμακο εκλογής σε κύηση και λοχεία είναι η ηπαρίνη, είτε η κλασική μη-κλασματοποιημένη (UFH) είτε η μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH). Συστήνεται ως πρώτη επιλογή οι LMWH (1B) λόγω της καλύτερης βιοδιαθεσιμότητας, του μεγαλύτερου χρόνου ημίσειας ζωής, της πιο προβλέψιμης απάντησης στη δόση της, της μικρότερης προσαρμογής στη δόση και της μικρότερης πιθανότητας πρόκλησης οστεοπόρωσης και της θρομβοπενίας^{23, 52, 53}

ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΗΠΑΡΙΝΕΣ (LMWH)

Οι μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες αποτελούν τμήματα του μορίου της κλασικής ηπαρίνης. Το μοριακό τους βάρος είναι 4.000-5.000 daltons σε σχέση με το μοριακό βάρος της κλασικής ηπαρίνης που είναι 12.000-16.000 daltons. Κανένα από αυτά τα φάρμακα δε διαπερνά τον πλακούντα και δρουν ενεργοποιώντας την αντιθρομβίνη. Η κύρια διαφορά τους είναι στην αναλογία αναστολής των παραγόντων Χα και της θρομβίνης (IIa) . Πιο συγκεκριμένα, η κλασική μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη αναστέλλει σε ίδιο ποσοστό τους παράγοντες πήξης Χα και IIa, ενώ οι LMWH αναστέλλουν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον παράγοντα Χα από τη θρομβίνη. Επίσης, έχουν πιο προβλέψιμη φαρμακοκινητική και λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές χάρη στη μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητά τους, το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής , της μικρότερης αλληλεπίδρασης με τα αιμοπετάλια και την κάθαρση τους που είναι ανεξάρτητη της δοσολογίας. Οι LMWH αποβάλλονται από τους νεφρούς , οπότε πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ενώ η μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη μεταβολίζεται από το δικτυοενδοθηλιακό δίκτυο⁵⁴.

Σχετικά με την ασφάλεια της τινζαπαρίνης, δεν έχουν παρατηρηθεί μητρικοί θάνατοι ούτε επιπλοκές από την περιοχική αναισθησία ⁵⁵. Αν και αναπτύχθηκε θρομβοπενία σε ένα ποσοστό 1,8%, δεν υπήρξαν περιστατικά με θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη (HIT). Αλλεργική αντίδραση παρατηρήθηκε σε ποσοστό 1,3%, οστεοπορωτικά κατάγματα σε τρεις γυναίκες (0,2%) και 3,4% χρειάστηκε παρέμβαση για έλεγχο της αιμορραγίας ⁵⁵. Καμία γενετική ανωμαλία ή νεογνικός θάνατος δεν αποδόθηκε στη χορήγηση της τινζαπαρίνης⁵⁵. Άρα, τόσο η δαλτεπαρίνη και η ενοξαπαρίνη όσο και η τινζαπαρίνη είναι ασφαλείς να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης και στο θηλασμό. Ωστόσο, καλό είναι να αποφεύγονται ή να γίνεται τροποποίηση της δόσης σε γυναίκες με νεφρική δυσλειτουργία ⁵².

Οι LMWH που μπορούν να χορηγηθούν σε μία έγκυο γυναίκα είναι η ενοξαπαρίνη, η τινζαπαρίνη και η δαλτεπαρίνη. Πιο συγκεκριμένα:

ΕΠΙΤΡΕΠΟΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ LMWH ΣΕ ΕΓΚΥΟ ΑΣΘΕΝΗ

- Ενοξαπαρίνη (©Lovenox, ©Clexane): η δόση χορήγησή της είναι 1 mg/kg δύο φορές την ημέρα, σύμφωνα με το βάρος σώματος προ της κύησης. Η θεραπεία παρακολουθείται από τη μέγιστη τιμή των επιπέδων του αντι-Χα παράγοντα 3 ώρες μετά τη χορήγηση της με στόχο θεραπευτικό εύρος 0,4-1,0 U/mL.
- Τινζαπαρίνη (©Innohep): η δόση χορήγησης είναι 75-175 U/kg/day για να επιτευχθεί μια μέγιστη τιμή επιπέδων αντι-Χα παράγοντα σε θεραπευτικό εύρος 01-1,0 U/mL.
- Δαλτεπαρίνη (©Fragmin): η δόση χορήγησης είναι 200 U/kg/day ή 100U/kg/12ωρο.
- Nadroparine (©Fraxiparin): η δόση χορήγησης είναι 86 U/kg/day.

Προφυλακτική χορήγηση:

- ✓ Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά την ημέρα
- ✓ Δαλτεπαρίνη 5,000 μονάδες υποδορίως μία φορά την ημέρα
- ✓ Τινζαπαρίνη 4,500 μονάδες υποδορίως μία φορά την ημέρα
- ✓ Ναδροπαρίνη 2,850 μονάδες υποδορίως μία φορά την ημέρα

Ενδιάμεση δόση:

- ✓ Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως ανά 12ωρο
- ✓ Δαλτεπαρίνη 5,000 μονάδες υποδορίως ανά 12ωρο
- ✓ Τινζαπαρίνη 4,500 μονάδες υποδορίως ανά 12ωρο

Θεραπευτική χορήγηση:

- ✓ Ενοξαπαρίνη 1 mg/kg υποδορίως ανά 12 ώρες
- ✓ Δαλτεπαρίνη 200μονάδες/kg υποδορίως μία φορά την ημέρα ή 100μονάδες/kg υποδορίως ανά 12 ώρες

- ✓ Τινζαπαρίνη 175 μονάδες/kg υποδορίως μία φορά την ημέρα
- ✓ Ναδροπαρίνη 86 μονάδες/kg υποδορίως μία φορά την ημέρα
- ✓ Με στόχο επιπέδων αντι-Χα παράγοντα σε θεραπευτικό εύρος 0,6-1,0 units/mL για χορήγηση δύο φορές ημερησίως

ΚΛΑΣΙΚΗ ΗΠΑΡΙΝΗ – ΗΠΑΡΙΝΗ ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

Οι γυναίκες που λαμβάνουν είτε προφυλακτική είτε θεραπευτική δόση LMWH θα πρέπει να τις σταματήσουν τον τελευταίο μήνα της κύησης και να τις υποκαταστήσουν με αντιπηκτικό που έχει μικρότερο χρόνο ημιζωής, όπως η UFH. Ο στόχος της μετατροπής είναι κυρίως η δυνατότητα διενέργειας νευραξονικού αποκλεισμού χωρίς την πρόκληση επισκληριδίου ή υπαραχνοειδούς αιματώματος και σε δεύτερο χρόνο η μείωση του κινδύνου της αιμορραγίας. Το American College of Chest Physicians (ACCP) συστήνει στις επίτοκες γυναίκες που λαμβάνουν UFH ή LMWH ανά 12ωρο και έχουν προγραμματιστεί για φυσιολογικό τοκετό ή καισαρική τομή τη διακοπή του αντιπηκτικού φαρμάκου 24 ώρες πριν την έναρξη²⁵. Το American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) και η American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) συστήνουν τη διακοπή της προφυλακτικής δόσης LMWH 12 ώρες προ της έναρξης του τοκετού ή της προγραμματισμένης καισαρικής τομής και τη διακοπή θεραπευτικής δόσης LMWH 24 ώρες νωρίτερα^{25, 56}.

Αν η επίτοκος λαμβάνει UFH κατά την έναρξη του τοκετού, η κάθαρση της μπορεί να επιβεβαιωθεί από τη μέτρηση του aPTT. Αναστροφή με θειική πρωταμίνη σπάνια απαιτείται και δεν ενδείκνυται σε προφυλακτική δόση ηπαρίνης.

ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ γενικώς αντενδείκνυται στην κύηση, καθώς διαπερνούν τον πλακούντα και μπορούν να προκαλέσουν εμβρυικό θάνατο. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να αναπτυχθεί το «*σύνδρομο της βαρφαρίνης*», του

οποίου οι ανωμαλίες είναι ρινική υποπλασία , σκελετικές ανωμαλίες και δυσμορφίες λόγω αιμορραγίας.⁵⁷ Η βαρφαρίνη δεν περνά στο μητρικό γάλα, οπότε είναι ασφαλής κατά το θηλασμό.

ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Τα νεότερα αντιπηκτικά είναι είτε αναστολείς της θρομβίνης (Dabigatran-Pradaxa) είτε αναστολείς του παράγοντα Χα (Rivaroxaban-©Xarelto, Apixaban-©Eliquis, ©Edoxaban). Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να εξασφαλίσουν την ασφαλή χορήγησή των άμεσων αναστολέων κατά τη διάρκεια της κύησης. Έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά αυτόματων αποβολών και 4% ποσοστό ανωμαλιών εμβρύου το πρώτο τρίμηνο με τη χορήγηση του ©Rivaroxaban.⁵¹ Το ©Dabigatran διαπερνά τον πλακούντα αλλά δεν είναι ακόμη γνωστό εάν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Λόγω της πιθανής βλαβερής δράσης στο νεογνό, η ασθενής συνιστάται να λαμβάνει το νεότερο αντιπηκτικό και να αποφύγει το θηλασμό είτε να προτιμηθεί μία εναλλακτική επιλογή αντιπηκτικού και να συνεχιστεί ο θηλασμός.^{58, 59}

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ

Τρεις είναι οι κύριες επιπλοκές που έχουν συσχετισθεί με τα αντιπηκτικά:

1. *Αιμορραγία*: η πιο σημαντική επιπλοκή. Ο κίνδυνος αυξάνεται κυρίως σε ιστορικό πρόσφατου χειρουργείου ή ελκών ή σε μεγαλύτερη δόση αντιπηκτικού.
2. *Θρομβοπενία (HIT)*: Υπάρχουν δύο τύποι HIT. Ο πιο γνωστός, μη-άνοσος και καλοήθης, αφορά την αναστρέψιμη θρομβοπενία που αναπτύσσεται εντός των πρώτων ημερών θεραπείας και συνήθως αποδράμει εντός πέντε ημερών χωρίς να απαιτηθεί διακοπή της θεραπείας. Ο δεύτερος τύπος, η πιο σοβαρή μορφή, προκαλείται από την ανοσολογική απάντηση και τη δημιουργία IgG αντισωμάτων εναντίον των συμπλεγμάτων του

αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF4) με την ηπαρίνη. Η διάγνωση του HIT βασίζεται στην πτώση πάνω από 50% του αριθμού των αιμοπεταλίων ή στη θρόμβωση που εμφανίζεται τις πρώτες 5-10 ημέρες από την έναρξη της ηπαρίνης σε συνδυασμό με τη δημιουργία αντισωμάτων που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια. Η μείωση των αιμοπεταλίων συμβαίνει απότομα σε διάστημα 1-3 ημερών με τυπική τιμή 40,000-80,000 αιμοπετάλια ανά μL. Αν και η επίπτωση του HIT είναι 3-5% σε φυσιολογικά άτομα, στο μαιευτικό πληθυσμό είναι <0,1%. Λόγω του τόσο χαμηλού ποσοστού, το ACCP δε συστήνει τη μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων ως παρακολούθηση.

Όταν διαγνωστεί το HIT γίνεται διακοπή της ηπαρίνης και χορηγείται ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων αποφεύγεται. Οι LMWH δεν αποτελούν μία πλήρως ασφαλής επιλογή, καθώς έχουν διασταυρούμενη αντίδραση με την κλασική ηπαρίνη. Το ACCP συστήνει τη χορήγηση ενός ηπαρινοειδούς, μιας μικρού μοριακού βάρους γλυκοζαμινογλυκάνης⁶⁰. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί ένας πεντασακχαρίτης έμμεσος αναστολέας του αντι-Χα παράγοντα, το fondaparinux (©Arixtra) ή ένας άμεσος αναστολέας θρομβίνης, το argotranban (©Novastan).

3. *Οστεοπόρωση*. Απώλεια οστού μπορεί να προκληθεί μετά από μακρά χορήγηση ηπαρίνης (άνω των 6 μηνών) και συνήθως εμφανίζεται σε καπνιστές. Η πρόκληση οστεοπόρωσης είναι πιο συχνή με τη χορήγηση της κλασικής ηπαρίνης σε σύγκριση τις LMWH. Καλό είναι να συγχρηγοούνται 1500 mg συμπλήρωμα ασβεστίου σε γυναίκες που λαμβάνουν ηπαρίνη για μεγάλο διάστημα.

2. ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας αποτελεί μια ιδιαίτερη πρόκληση τόσο για τον αναισθησιολόγο όσο και για κάθε επαγγελματία

υγείας που εμπλέκεται στη διαχείριση επιτόκων. Τα ACCP²³ και NPMS⁶¹ προτείνουν μέτρα πρόληψης για την επίτοκο με στόχο να είναι δυνατή η περιοχική αναισθησία σύμφωνα με τα χρονικά διαστήματα που έχουν οριστεί, όπως περιεγράφηκαν παραπάνω.

Μετεγχειρητικά, η επανέναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας καθυστερεί έως να έχει επιτευχθεί η αιμόσταση και να έχει μειωθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος. Πιο συγκεκριμένα, προφυλακτική χορήγηση LMWH μπορεί να αρχίσει 6-12 ώρες μετά τον τοκετό και τουλάχιστον 4 ώρες μετά την αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα²⁵. Η θεραπευτική χορήγηση LMWH μπορεί να αρχίσει 24 ώρες μετά τον τοκετό, αρκεί να έχει ελεγχθεί η αιμόσταση του τραύματος και να μην ήταν αιματηρές οι προσπάθειες για την τοποθέτηση του επισκληριδίου καθετήρα.²¹ Τα προτεινόμενα διαστήματα πριν και μετά την τοποθέτηση ή την αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα φαίνονται στον πίνακα 6:

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ/ΑΦΑΙΡΕΣΗ/ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΚΑΘΕΤΗΡΑ	ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ/ΑΦΑΙΡΕΣΗ/ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΚΑΘΕΤΗΡΑ	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ
UFH (προφυλακτική δόση $\leq 15,000$ U/day)	4-6 ώρες	1 ώρα	Αιμοπετάλια μετά τη χορήγηση για >5ημέρες
UFH (θεραπευτική δόση)	4-6 ώρες (ενδοφλέβια χορήγηση)	1 ώρα	aPTT, ACT, Αιμοπετάλια
	8-12 ώρες (υποδόρια χορήγηση)	1 ώρα	
LMWH (προφυλακτική δόση)	12 ώρες	4 ώρες	Αιμοπετάλια μετά τη χορήγηση για >5ημέρες
LMWH (θεραπευτική δόση)	24 ώρες	4 ώρες	Αιμοπετάλια μετά τη χορήγηση για >5ημέρες
Fondaparinux (προφυλαξη: 2,5mg/d)	36-42 ώρες	6-12 ώρες	Anti-Xa factor
Argatroban	4 ώρες	2 ώρες	aPTT, ECT, ACT
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	-	-	-
Κλοπιδογρέλη	7 ημέρες	Μετά την αφαίρεση καθετήρα	-
Τικλοπιδίνη	10 ημέρες	Μετά την αφαίρεση καθετήρα	-

Πρασουργρέλη	7-10ημέρες	6 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα	-
Τικαγκρελόρη	5 ημέρες	6 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα	-
Σιλοσταζόλη	42 ώρες	5 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα	-
NSAIDs	-	-	-

Πίνακας 6: Προτεινόμενα διαστήματα πριν και μετά την τοποθέτηση και αφαίρεση επισκληριδίου καθετήρα από την Ευρωπαϊκή Αναισθησιολογική Εταιρεία²⁵.

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες περιλαμβάνουν τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs-Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs), τους ανταγωνιστές του ADP υποδοχέα των αιμοπεταλίων (τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουργρέλη), τους ανταγωνιστές του υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης Gr IIb/IIIa (αμπσιξιμάμπη, επτιφιμπατίδη, τιροφιμπάνη), τους ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y12 (τικαγκρελόρη) και τους αναστολείς φωσφοδιεστεράσης PDE-IIIa (σιλοσταζόλη).

2.1 ΜΗ-ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα NSAIDs (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs) αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου της κυκλοξυγενάσης που δρα στα αιμοπετάλια και συνεπώς αναστέλλεται η σύνθεση της θρομβοξάνης A₂. Έχει αναφερθεί ότι τα αιμοπετάλια από ασθενείς που έλαβαν ΜΣΑΦ παρουσίασαν φυσιολογική προσκόλληση στο ενδοθήλιο και φυσιολογικό σχηματισμό πρωτογενούς αιμοστατικού θρόμβου⁵⁴. Αναλόγως της δόσης, μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στον αιμοστατικό μηχανισμό. Για παράδειγμα, η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (60-325 mg/d) αναστέλλει τηνκυκλοξυγενάση των αιμοπεταλίων, ενώ χορήγηση υψηλότερης δόσης (1,5-2 g/d) αναστέλλει επίσης την παραγωγή της προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και συνεπώς μπορεί να προκληθεί

παράδοξη θρόμβωση.⁶⁷ Επίσης έχουν αναφερθεί αυτόματα υπαραχνοειδή αιματώματα,⁶⁸ αλλά και μετεγχειρητικά (ανεξάρτητα από τη διενέργεια περιοχικής αναισθησίας)⁶⁹ με χαμηλή δόση ασπιρίνης.

Η ασπιρίνη αναστέλλει τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και δρα μη αντιστρεπτά, δηλαδή η αναστολή διαρκεί όσο ο χρόνος ζωής των αιμοπεταλίων. Μικρής διάρκειας δράσης NSAIDs (ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη, ινδομεθακίνη) προκαλούν αναστολή λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων για μικρότερο χρονικό διάστημα και συνήθως επανέρχεται σε διάστημα 24 ωρών και πάνω από το 50% μπορεί να επανέρθει μέσα σε 6 ώρες.⁷⁰ Η σερεκοξίμπη αποτελεί ένα NSAID που αναστέλλει εκλεκτικά την κυκλοξυγενάση-2 (ένζυμο που δεν εκφράζεται στα αιμοπετάλια και συνεπώς δεν επηρεάζει τη λειτουργικότητα τους)⁷¹.

- Τα NSAIDs δεν παρουσιάζουν επιπλέον κίνδυνο πρόκλησης υπαραχνοειδούς αιματώματος κατά τη διάρκεια της υπαραχνοειδούς ή της επισκληριδίου αναισθησίας. Δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου που θα επηρεάζουν τη διενέργεια κεντρικού νευρικού αποκλεισμού. Δεν απαιτείται προσοχή ως προς το χρόνο διενέργειας του κεντρικού νευρικού αποκλεισμού από την τελευταία λήψη, την αφαίρεση του καθετήρα ή την λήψη της επόμενης μετεγχειρητικής δόσης. (1 A)
- Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη συγχορήγηση των NSAIDs μαζί με άλλους παράγοντες που επηρεάζουν το μηχανισμό της πήξης, όπως άλλα αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά φάρμακα, καθώς ο συνδυασμός τους αυξάνει τις αιμορραγικές επιπλοκές. Οι αναστολείς της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2) έχουν ελάχιστη επίδραση στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. (2 C)

2.2 ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ

Η αντιαιμοπεταλιακή δράση των θειενοπυριδινών (τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη) πραγματοποιείται μέσω της αναστολής του ADP-υποδοχέα της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και χρησιμοποιούνται κυρίως στη

πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη θρομβοεμβολικών συμβαμάτων. Οι θειενοπυριδίνες παρεμβαίνουν στη σύνδεση των αιμοπεταλίων με το ινωδογόνο και στην αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους⁷². Και οι τρεις αυτοί παράγοντες είναι προφάρμακα και απαιτείται ο μεταβολισμός τους από το σύστημα του κυτοχρώματος του ήπατος CYP450 προς ενεργούς μεταβολίτες που με τη σειρά τους αναστέλλουν τον υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων⁷³. Η δράση τους είναι δοσο-εξαρτώμενη και χρονο-εξαρτώμενη. Πιο συγκεκριμένα, η κλοπιδογρέλη σε δόση των 75 mg/d φθάνει σε κατάσταση ισορροπίας σε διάστημα επτά ημερών, ενώ σε δόση φόρτισης 300-600 mg/d χρειάζεται μόνο δύο έως δεκαπέντε ώρες⁷⁴. Η πρασουγρέλη χορηγείται τυπικά με δόση φόρτισης και σε μία ώρα προκαλεί αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων στο 50 % έχοντας ταχύτερη έναρξη δράσης, υψηλότερη δραστικότητα και πιο μόνιμο αποτέλεσμα στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Επίσης, συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα πρόκλησης αιμορραγίας⁷³. Η τικλοπιδίνη έχει αντικατασταθεί κατά κύριο λόγο από τους άλλους δύο αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών της (ακοκκιοκυττάρωση, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, απλαστική αναιμία)⁷³.

Οι συστάσεις όσον αφορά την αναισθησιολογική διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν θειενοπυριδίνες αναφέρουν τα κάτωθι²⁵:

- Για τη διενέργεια κεντρικού νευρικού αποκλεισμού συστήνεται η προεγχειρητική διακοπή της τικλοπιδίνης για δέκα ημέρες, της κλοπιδογρέλης για πέντε έως επτά ημέρες και της πρασουγρέλης για επτά έως δέκα ημέρες. (1 C)
- Η επανέναρξη των θειενοπυριδινών μπορεί να γίνει 24 ώρες μετεγχειρητικά. (1 A)
- Δεν πρέπει να παραμένουν μετεγχειρητικά καθετήρες κατά τη χορήγηση της πρασουγρέλης ή της τικαγκρελόρης λόγω της άμεσης έναρξης δράσης τους. Ωστόσο, το αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα της τικλοπιδίνης και της κλοπιδογρέλης δεν είναι άμεσο και επιτρέπεται η παραμονή του καθετήρα

για διάστημα μίας έως δύο ημερών, αρκεί να μη χορηγηθεί δόση φόρτισης.
(2 C)

- Η χορήγηση των θειενοπυριδινών μπορεί να γίνει άμεσα μετά την τοποθέτηση ή την αφαίρεση νευραξονικού καθετήρα με την προϋπόθεση να μη χορηγηθεί δόση φόρτισης. Στην περίπτωση που χορηγήθηκε δόση φόρτισης, προτείνεται η επόμενη δόση να χορηγηθεί έξι ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. (2 C)

2.3 ΤΙΚΑΓΚΡΕΛΟΡΗ

Η τικαγκρελόρη αποτελεί ένα μη-θειενοπυριδινικό παράγοντα που αναστέλλει πλήρως αλλά αναστρέψιμα τον ADP-υποδοχέα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, δρα άμεσα στον P2Y₁₂ υποδοχέα των αιμοπεταλίων χωρίς να απαιτείται ο μεταβολισμός του από το κυτόχρωμα CYP450. Μετά τη χορήγηση δόσης φόρτισης, παρατηρείται η δράση του σε 30 λεπτά, με το μέγιστο αποτέλεσμα να πραγματοποιείται σε διάστημα δύο ωρών.

Οι συστάσεις όσον αφορά την αναισθησιολογική διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν τικαγκρελόρη αναφέρουν τα κάτωθι²⁵:

- Συστήνεται η διακοπή του φαρμάκου πέντε έως επτά ημέρες πριν τη διενέργεια νευραξονικού αποκλεισμού. (2 C)
- Η επαναχορήγηση του μπορεί να ξεκινήσει 24 ώρες μετεγχειρητικά. (1 A)
- Συστήνεται η αποφυγή παραμονής νευραξονικού καθετήρα λόγω της ταχείας έναρξης δράσης της τικαγκρελόρης. (2 C) Η χορήγηση της μπορεί να γίνει άμεσα μετά την τοποθέτηση ή την αφαίρεση νευραξονικού καθετήρα με την προϋπόθεση να μη χορηγηθεί δόση φόρτισης. Στην περίπτωση που χορηγήθηκε δόση φόρτισης, προτείνεται η επόμενη δόση να χορηγηθεί έξι ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. (2 C)

2.4 GpIIb/IIIa ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων GpIIb/IIIa προκαλούν άμεση αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων παρεμβαίνοντας στη σύνδεση αιμοπεταλίων με ινωδογόνο και σε αυτή με τον παράγοντα von-Willebrand.⁷² Η χορήγηση τους ενδείκνυται κυρίως στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και συνήθως συνδυάζονται με τη συγχορήγηση ασπιρίνης και ηπαρίνης.

- Μετά τη χορήγηση τους, η συγκόλληση των αιμοπεταλίων επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 24-48 ώρες για την αμπσιξιμάμπη και τέσσερις έως οκτώ ώρες για την επτιφιμπατίδη και την τιροφιμπάνη. Προεγχειρητικά συστήνεται η διενέργεια κεντρικού νευρικού αποκλεισμού αφού έχει επανέλθει πλήρως η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων.
- Συστήνεται η αποφυγή της διενέργειας περιοχικής τεχνικής έως ότου επανέλθει πλήρως η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων.
- Αν και μετεγχειρητικά αντενδείκνυται η χορήγηση τους για διάστημα τεσσάρων εβδομάδων, σε περίπτωση αναγκαίας χορήγησής τους μετά τον περιοχικό αποκλεισμό, συστήνεται η ελαχιστοποίηση του κινητικού και αισθητικού αποκλεισμού, έτσι ώστε να είναι εφικτή η νευρολογική εκτίμηση του ασθενούς. (1C) Η απομάκρυνση του καθετήρα εξαρτάται από τη συνεκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου, της ανάγκης χορήγησης αντιθρομβωτικής θεραπείας και της πιθανότητας υπαραχνοειδούς αιμορραγίας κατά την παραμονή και την αφαίρεση του.

3 ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

3.1 ΚΛΑΣΙΚΗ ΜΗ-ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΗΠΑΡΙΝΗ

Η κλασική μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη προτείνεται ως αρχική επιλογή για τη θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπως ο τοκετός, το χειρουργείο και η ανάγκη θρομβόλυσης⁵⁴. Η χορήγηση της μπορεί να πραγματοποιηθεί με 2 τρόπους:

α) αρχική ενδοφλέβια χορήγηση που ακολουθείται από υποδόρια χορήγηση κλασικής ηπαρίνης προσαρμοσμένης δόσης ανά 12ωρο.

β) υποδόρια χορήγηση κλασικής ηπαρίνης προσαρμοσμένης δόσης αναλόγως του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (αΡΤΤ) σε θεραπευτικά επίπεδα.

- Minidose προφυλακτική UFH

UFH 5.000 μονάδες υποδορίως ανά 12ωρο.

- Προφυλακτική UFH

UFH 5,000-10,000 μονάδες υποδορίως ανά 12ωρο.

UFH 5,000-7,500 μονάδες υποδορίως ανά 12ωρο το πρώτο τρίμηνο κύησης.

UFH 7,500-10,000 μονάδες υποδορίως ανά 12ωρο το δεύτερο τρίμηνο κύησης.

UFH 10,000 μονάδες υποδορίως ανά 12ωρο το τρίτο τρίμηνο (εκτός εάν το αΡΤΤ είναι αυξημένο).

- Θεραπευτική UFH

UFH τουλάχιστον 10,000 μονάδες υποδορίως (συνήθως 17,500 μονάδες) ανά 12ωρο με δόσεις προσαρμοσμένες στη μέτρηση του αΡΤΤ σε θεραπευτικά επίπεδα (1,5-2,5) έξι ώρες μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης.

Η ενδοφλέβια χορήγηση της κλασικής ηπαρίνης αρχίζει με bolus έγχυση 70-100U/kg, η οποία κυμαίνεται συνήθως 5,000-10,000 μονάδες. Ακολουθεί συνεχής ενδοφλέβια έγχυση από 1,000 U/ώρα έως 15-20 U/kg/ώρα με στόχο μία τιμή του

χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης aPTT 1,-2,5 φορές υψηλότερα από την τιμή του μάρτυρα⁷⁵. Η ενδοφλέβια χορήγηση διατηρείται για τουλάχιστον 5-7 ημέρες και στη συνέχεια η θεραπεία συνεχίζεται με υποδόρια χορήγηση με στόχο aPTT 1,5-2,5 φορές υψηλότερα από την τιμή του μάρτυρα. Στις γυναίκες με θετικό το αντιπηκτικό του λύκου η μέτρηση του aPTT δεν αξιολογεί πλήρως τα επίπεδα του φαρμάκου, με αποτέλεσμα να προτιμάται η μέτρηση του αντι-Χα παράγοντα πήξης.

Η διάρκεια χορήγησης αντιπηκτικών φαρμάκων για τη θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου σε μη-μαιευτικό πληθυσμό διαρκεί τουλάχιστον 3 μήνες. Αντίθετα, η αντιπηκτική αγωγή στο μαιευτικό πληθυσμό συστήνεται να διαρκεί κατά τη διάρκεια της κύησης και έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό, για χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών¹⁹. Συγκεκριμένα συστήνεται θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή για διάστημα 20 εβδομάδων και στη συνέχεια, αν η γυναίκα είναι ακόμη έγκυος μετά το πέρας των τριών μηνών, συστήνεται η συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας σε προφυλακτική δόση για τουλάχιστον 20 εβδομάδες¹⁹.

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΚΛΑΣΙΚΗ ΜΗ-ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΗΠΑΡΙΝΗ

Η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης οφείλεται στο μοναδικό πεντασακχαρίτη που συνδέεται με την αντιθρομβίνη με αυξημένη συγγένεια προκαλώντας την αναστολή της θρομβίνης (IIa) και των παραγόντων Χα. Η αντιπηκτική της δράση εξαρτάται τόσο από τον αριθμό των μορίων ηπαρίνης που περιέχουν αυτόν τον πεντασακχαρίτη όσο και από το μέγεθος των μορίων ηπαρίνης. Μεγάλου μοριακού βάρους ηπαρίνες καταλύουν την αναστολή των παραγόντων IIa και Χα. Αντίθετα, μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες καταλύουν την αναστολή μόνο του παράγοντα Χα.^{76 75}

Η ενδοφλέβια χορήγησης της προκαλεί άμεση αναστολή του πηκτικού μηχανισμού, ενώ η υποδόρια χορήγηση καθυστερεί μία έως δύο ώρες. Το αντιπηκτικό αποτέλεσμα εξαρτάται τόσο από τη χορηγούμενη δόση όσο και από το μοριακό βάρος. Επίσης, η δόση της ηπαρίνης για την επίτευξη ενός θεραπευτικού αντιπηκτικού αποτελέσματος είναι μεγαλύτερη στην υποδόρια χορήγηση σε σύγκριση με την ενδοφλέβια, λόγω της μικρότερης βιοδιαθεσιμότητας αυτής της οδού χορήγησης.

Η χορήγηση ηπαρίνης σε θεραπευτικές δόσεις παρακολουθείται από τη μέτρηση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Ωστόσο αυτή η μέθοδος παρακολούθησης προσφέρει έναν έμμεσο τρόπο μέτρησης της ηπαρίνης. Μέτρηση του anti-Xa παράγοντα προσφέρει μία βελτιωμένη προσέγγιση των επιπέδων της ηπαρίνης καθώς προσφέρει μία πιο ομαλή καμπύλη δόσης-αποτελέσματος και απαιτεί λιγότερες αιμοληψίες και λιγότερες προσαρμογές δόσεων⁷⁷. Ικανοποιητικά επίπεδα θεραπευτικής δόσης ηπαρίνης επιτυγχάνονται με το aPTT να κυμαίνεται στο 1,5-2,5 φορές της βασικής τιμής του, το οποίο αντιστοιχεί σε επίπεδα ηπαρίνης 0,2-0,4 U/mL και σε επίπεδα anti-factor Xa 0,3-0,7 U/mL.⁷⁸

Η χορήγηση προφυλακτικής δόσης υποδόριας ηπαρίνης (5,000U) σε ασθενείς για την προφύλαξη της εντωβάθει φλεβοθρόμβωσης δεν απαιτεί τη μέτρηση του aPTT. Ένα από τα κύρια πλεονεκτήματα της ηπαρίνης είναι η ύπαρξη του αντιδότη της, θειική πρωταμίνη, η οποία αναστρέφει άμεσα την ηπαρίνη. Η αναλογία της δόσης είναι για κάθε 1mg ηπαρίνης απαιτούνται 100 U θειικής πρωταμίνης. Στην περίπτωση χορήγησης υποδόριας ηπαρίνης, θα χρειαστεί συνεχής έγχυση αντιδότη λόγω της συνεχούς απορρόφησης της.⁷⁶ Τέλος, χορήγηση ηπαρίνης για διάστημα μεγαλύτερο των 5 ημερών ενέχει τον κίνδυνο απότομης πτώσης των αιμοπεταλίων.⁷⁹

Η υπαραχνοειδής ή επισκληρίδιος αναισθησίας σε ασθενή που λαμβάνει ηπαρίνη σε θεραπευτικά επίπεδα εγκυμονεί τον κίνδυνο ανάπτυξης αιματώματος. Παράγοντες που αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο αποτελούν η τραυματική τεχνική, η συγχορήγηση κάποιου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα και η παρακέντηση του ασθενούς σε διάστημα λιγότερο των 60 λεπτών από την τελευταία δόση αντιπηκτικής.^{80, 81}

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΗΠΑΡΙΝΗ

- Συστήνεται καθημερινή αξιολόγηση του ασθενούς για εξακρίβωση της φαρμακευτικής του αγωγής στην περίπτωση συγχορήγησης φαρμάκων που επηρεάζουν τον πηκτικό μηχανισμό, όπως αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, αντιπηκτικά από το στόμα, μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες. (1B)

- Στη χορήγηση κλασικής ηπαρίνης ενδοφλεβίως ή υποδορίως για διάστημα άνω των τεσσάρων ημερών, συστήνεται η μέτρηση των αιμοπεταλίων πριν τη διενέργεια περιοχικής τεχνικής ή την αφαίρεση καθετήρα με σκοπό την αποφυγή του συνδρόμου HIT (heparin-induced thrombocytopenia). (1C)
- Συστήνεται διακοπή της έγχυσης της ηπαρίνης για διάστημα τεσσάρων έως έξι ωρών και έλεγχος πηκτικού μηχανισμού προ της διενέργειας περιοχικής αναισθησίας. (1A)
- Συστήνεται η αποφυγή τεχνικών περιοχικής αναισθησίας σε ασθενείς με άλλες διαταραχές πηκτικότητας. (1 A)
- Συστήνεται η αποφυγή χορήγησης ηπαρίνης για μία ώρα μετά την τοποθέτηση της βελόνας. (1 A)
- Συστήνεται η αφαίρεση του καθετήρα τέσσερις έως έξι ώρες μετά την τελευταία δόση ηπαρίνης και αφού έχει ελεγχθεί ο πηκτικός μηχανισμός. Η επόμενη δόση ηπαρίνης μπορεί να χορηγηθεί μία ώρα μετά την αφαίρεση. (1 A)
- Συστήνεται η παρακολούθηση του ασθενούς μετεγχειρητικά για την πρώιμη εντόπιση κινητικού αποκλεισμού και χορήγηση της ελάχιστης δυνατής δόσης τοπικών αναισθητικών για την πρώιμη διάγνωση υπαραχνοειδούς αιματώματος. (1 A)
- Συστήνεται η άμεση συνεργασία του χειρουργού και του αναισθησιολόγου στην περίπτωση δυσκολίας της τοποθέτησης της βελόνας περιοχικής αναισθησίας, με σκοπό την εκτίμηση του κινδύνου και του οφέλους της μεθόδου. (1 A)

ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΗΠΑΡΙΝΗ

Η πρώτη επιλογή για την προφύλαξη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης είναι η UFH σε χαμηλή δόση, για παράδειγμα χορήγηση 5,000 U υποδορίως δύο ή τρεις φορές την ημέρα. Συχνά δεν επιφέρει διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού, όπως έχει παρατηρηθεί από τη μέτρηση τιμών του aPTT, anti-factor Xa ή τα επίπεδα

ηπαρίνης⁶². Ένα χαμηλό ποσοστό περίπου 15% ίσως αναπτύξει διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού χωρίς όμως το aPTT να ξεπερνάει το 1,5 του φυσιολογικού και ομαλοποιείται στις τέσσερις έως έξι ώρες από τη χορήγηση.⁶²

Η χορήγηση UFH καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης υπαραχνοειδούς αιματώματος είναι μικρός. Η ασφάλεια χορήγησης μεγαλύτερων δόσεων (>5,000 U η >15,000 U την ημέρα) είναι αμφιλεγόμενη, καθώς η αύξηση του αντιπηκτικού αποτελέσματος δεν είναι ευθέως ανάλογο της αύξησης της δόσης.⁷⁵

Σε ασθενείς που λαμβάνουν προφύλαξη 5,000 U κλασικής ηπαρίνης υποδορίως, δεν υπάρχει αντένδειξη για τη διενέργεια περιοχικής αναισθησίας. Παρόλα αυτά, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε αυτούς τους ασθενείς:

- Συστήνεται η διενέργεια περιοχικής αναισθησίας τέσσερις έως έξι ώρες μετά την τελευταία δόση της UFH που χορηγήθηκε υποδορίως (5,000 U δύο ή τρεις φορές την ημέρα) και αφού ελεγχθεί ο πηκτικός μηχανισμός.
- Συστήνεται η διενέργεια περιοχικής αναισθησίας 12 ώρες μετά την τελευταία δόση «μεγαλύτερης δόσης» UFH που χορηγήθηκε υποδορίως για προφύλαξη (7,500-10,000 U δύο φορές ημερησίως ή συνολική ημερήσια δόση <20,000 U) και αφού ελεγχθεί ο πηκτικός μηχανισμός. (2C)
- Συστήνεται η διενέργεια περιοχικής αναισθησίας 24 ώρες μετά τη τελευταία δόση της «θεραπευτικής χορήγησης» UFH (> 10,000 U υποδορίως έκαστην υποδόρια δόση ή συνολική ημερήσια δόση >20,000U) και αφού ελεγχθεί ο πηκτικός μηχανισμός. (2C)
- Μετεγχειρητικά, ο καθετήρας μπορεί να παραμείνει στην ασθενή και ταυτόχρονα να χορηγηθεί χαμηλή δόση ηπαρίνης υποδορίως. Συστήνεται η αφαίρεση του καθετήρα τέσσερις έως έξι ώρες μετά την τελευταία δόση και η χορήγηση της επόμενης δόσης μία ώρα μετά την αφαίρεσή του. (2C)
- Δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως η ασφάλεια της παραμονής του καθετήρα μετεγχειρητικά σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη χορήγηση «υψηλής δόσης» UFH υποδορίως (έκαστην δόση >5,000 U ή συνολική ημερήσια δόση >15,000 U). Σε κάθε ασθενή που λαμβάνει UFH σε αυτή τη δοσολογία

συστήνεται η εκτίμηση του κινδύνου και του οφέλους της παραμονής του καθετήρα, αλλά και η συχνή νευρολογική εκτίμηση, με στόχο την ελαχιστοποίηση της δόσης και των επιπλοκών από τη χορήγηση φαρμάκων που προκαλούν αισθητικό και κινητικό αποκλεισμό. (2C)

3.2 ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΗΠΑΡΙΝΕΣ

Οι LMWH χρησιμοποιούνται τόσο για την προφύλαξη όσο και για τη θεραπεία της αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης. Οι βιοχημικές και φαρμακολογικές ιδιότητες τους διαφέρουν από τις αντίστοιχες της UFH.⁷⁶ Οι LMWH έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και συγκριμένα, μετά την υποδόρια χορήγηση τους σε ασθενή με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 36 ώρες ανεξάρτητα από τη δόση. Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, οι χρόνοι παρατείνονται έως και 16 ώρες και, κατά συνέπεια, παρατείνεται και το αντιπηκτικό αποτέλεσμα.⁸²

Η εκτίμηση της αντιπηκτικής δράσης των LMWH γίνεται με τη μέτρηση των επιπέδων του anti-factor Xa, τα οποία φτάνουν στη μέγιστη τιμή τρεις έως πέντε ώρες μετά τη χορήγηση τους.⁸³ Ωστόσο, η μέτρηση τους δε χρησιμοποιείται ως ρουτίνα, παρά μόνο στη χορήγηση υψηλότερων δόσεων (θεραπευτικές δόσεις). Χρήσιμη είναι η μέτρηση τους επίσης προ της διενέργειας νευραξονικού αποκλεισμού. Ωστόσο, αν και τα επίπεδα του anti-factor Xa για την επίτευξη θεραπευτικού αντιπηκτικού αποτελέσματος είναι γνωστά, τα όρια ασφαλείας σχετικά με την υπολειπόμενη δράση τους δεν έχουν καθοριστεί ακριβώς.⁸²

Το αντίδοτο της κλασικής ηπαρίνης, η θειική πρωταμίνη, μπορεί να αντιστρέψει πλήρως μόνο την anti-factor IIa και μερικώς την anti-factor Xa δραστηριότητα. Η δράση των παραγόντων αυτών μπορεί να αναστραφεί πλήρως σε διάστημα τριών ωρών από τη χορήγηση του αντιδότη.⁸⁴

Οι LMWH διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το μοριακό βάρος, τη δραστηριότητα των παραγόντων IIa και Xa και το χρόνο ημίσειας ζωής. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν την ανωτερότητα της μιας ηπαρίνης από

την άλλη ως προς την ασφάλεια της, ενώ έχει αναφερθεί ίδια συχνότητα υπαραχνοειδούς αιματώματος ανάμεσα στα διάφορα είδη ηπαρινών (Πίνακας 6).

2,85

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

<i>ΑΣΘΕΝΟΥΣ</i>	Γυναικείο φύλο, ηλικία ≥ 65 ετών, ανωμαλίες σπονδυλικής στήλης, ασθενής με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, νεφρική ανεπάρκεια
<i>ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ</i>	Τραυματική τοποθέτηση βελόνας/καθετήρα, τεχνική επισκληριδίου
<i>ΧΙΡΗΓΗΣΗΣ ΔΟΣΗΣ LMWH</i>	Χορήγηση δόσης άμεσα προεγχειρητικά <12 ώρες, διεγχειρητική χορήγηση, χορήγηση δόσης άμεσα μετεγχειρητικά <12 ώρες, χορήγηση υψηλότερης δόσης από την προβλεπόμενη, συγχορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση

Πίνακας 6: κύριοι παράγοντες κινδύνου πρόκλησης υπαραχνοειδούς αιματώματος^{2,85}.

Οι συστάσεις όσον αφορά τη χορήγηση LMWH περιλαμβάνουν επίσης και τα εξής:

- Η μέτρηση των επιπέδων του παράγοντα Χα δεν αποτελεί προβλεπτικό δείκτη της του κινδύνου αιμορραγίας, για αυτό και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μέσο παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας των LMWH, παρά μόνο σε αυξημένες θεραπευτικές δόσεις. Αποδεκτό όριο ασφάλειας υπολειπόμενου παράγοντα Χα δεν έχει καθοριστεί ακόμη. (1 A)
- Η συγχορήγηση LMWH με αντιαιμοπεταλική η από τους στόματος αντιπηκτική φαρμακευτική αγωγή αυξάνει τον κίνδυνο υπαραχνοειδούς αιματώματος. Συστήνεται η αποφυγή χορήγησης παραγόντων που επηρεάζουν τον πηκτικό μηχανισμό, όπως αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και κλασική ηπαρίνη, σε ασθενείς που λαμβάνουν LMWH και φέρουν καθετήρα νευραξονικής περιοχικής αναισθησίας. (1 A)
- Συστήνεται η μέτρηση των αιμοπεταλίων πριν τη διενέργεια περιοχικής αναισθησίας ή πριν την αφαίρεση επισκληριδίου καθετήρα σε ασθενείς που λαμβάνουν LMWH για τουλάχιστον τέσσερις ημέρες με σκοπό την αποφυγή HIT. (1 C)

- Η παρουσία αίματος στη βελόνα ή στον καθετήρα κατά τη διενέργεια περιοχικής τεχνικής δεν αποτελεί ένδειξη αναβολής του χειρουργείου. Συστήνεται η καθυστέρηση της έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής με LMWH 24 ώρες μετεγχειρητικά σε συνδυασμό με τη σύμφωνη γνώμη του χειρουργού. (2 C)

Προεγχειρητική χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους

Όσον αφορά την προεγχειρητική χορήγηση LMWH συστήνονται τα εξής:

- Η περιοχική τεχνική θα πρέπει να διενεργείται μετά το πέρας των 12 ωρών από την τελευταία δόση προφυλακτικής χορήγησης LMWH. (1 C)
- Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε LMWH δύο ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση αντενδείκνυται η περιοχική αναισθησία, καθώς η τοποθέτηση της βελόνας θα συμβεί τη στιγμή της μέγιστης αντιπηκτικής δράσης. (1 A)
- Στους ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες θεραπευτικές δόσεις , όπως:
 - Ενοξαπαρίνη 1mg/kg δύο φορές ημερησίως
 - Ενοξαπαρίνη 1,5 mg/kg ημερησίως
 - Δαλτεπαρίνη 120 U/kg δύο φορές ημερησίως
 - Δαλτεπαρίνη 200 U/kg ημερησίως
 - Τινζαπαρίνη 175 U/kg ημερησίως

συστήνεται η διενέργεια περιοχικής τεχνικής ή η αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα μετά το πέρας των 24 ωρών από την τελευταία δόση θεραπευτική χορήγησης LMWH. (1 C) Επίσης, συστήνεται η μέτρηση των επιπέδων anti-factor Χα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή με νεφρική δυσλειτουργία. Το αποδεκτό όριο ασφάλειας υπολειπόμενου anti-factor Χα δεν είναι καθορισμένο. (2 C)

Μετεγχειρητική χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους

- Η προφυλακτική δόση LMWH δύο φορές ημερησίως έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υπαραχνοειδούς αιματώματος. Συστήνεται η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής να πραγματοποιείται την επόμενη ημέρα και όχι πριν το πέρας των 12 ωρών από την τοποθέτηση βελόνας ή νευραξονικού καθετήρα, με την προϋπόθεση της σύμφωνης γνώμης του χειρουργού ως προς την επαρκή αιμόσταση. Προτείνεται η αφαίρεση του καθετήρα πριν την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής και η καθυστέρηση της έναρξης της τουλάχιστον τέσσερις ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. (1 C)
- Η έναρξη της προφυλακτικής δόσης LMWH μία φορά ημερησίως συστήνεται να πραγματοποιείται μετά το πέρας των 12 ωρών από την τοποθέτηση βελόνας για τη διενέργεια περιοχικής αναισθησίας ή την αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα. Η δεύτερη μετεγχειρητική δόση πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά την πρώτη δόση. Εδώ επιτρέπεται η παραμονή του νευραξονικού καθετήρα καθώς δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι αυξάνει τον κίνδυνο υπαραχνοειδούς αιματώματος. Ο καθετήρας αφαιρείται 12 ώρες μετά την τελευταία προφυλακτική δόση LMWH και η επόμενη δόση πρέπει να χορηγηθεί τέσσερις ώρες μετά την αφαίρεσή του. (1 C)
- Η χορήγηση υψηλών θεραπευτικών δόσεων LMWH πρέπει να πραγματοποιείται 24 ώρες μετά από χειρουργική επέμβαση μη-υψηλού αιμορραγικού κινδύνου και 48-72 ώρες μετά από επέμβαση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Ο επισκληρίδιος καθετήρας πρέπει να αφαιρεθεί τουλάχιστον τέσσερις ώρες πριν την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετεγχειρητικά και τουλάχιστον 24 ώρες από τη διενέργεια περιοχικής τεχνικής ή την τοποθέτηση του. (1 C)

3.3 Anti-Χα παράγοντες

Το Fondaparinux (©Arixtra) είναι ένας ενέσιμος συνθετικός πεντασακχαρίτης, ο οποίος αναστέλλει εκλεκτικά τη δράση του παράγοντα

Χα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι 21 ώρες και χορηγείται μία φορά ημερησίως. Η πρώτη δόση δίνεται τουλάχιστον 6 ώρες μετεγχειρητικά.⁸⁶ Έχει αναφερθεί η πρόκληση υπαραχνοειδούς αιματώματος σε έναν ασθενή, ο οποίος ελάμβανε μεγαλύτερη δόση φαρμάκου από την απαιτούμενη για θρομβοπροφύλαξη.⁸⁷ Αντίθετα, σε μια μελέτη με 3600 συμμετέχοντες που λάμβαναν Fondaparinux και υπεβλήθησαν σε υπαραχνοειδή ή επισκληρίδιο αναισθησία δεν αναφέρθηκε το αιμάτωμα ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι οι συνθήκες της μελέτης των ασθενών αυτών ήταν απολύτως ελεγχόμενες (διενέργεια περιοχικής αναισθησίας με την πρώτη προσπάθεια, τραυματική προσπάθεια και αφαίρεση του καθετήρα 2 ώρες πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης Fondaparinux). Οι συστάσεις όσον αφορά τη χρήση του fondaparinux περιλαμβάνουν τα κάτωθι:

- Συστήνεται να τηρούνται οι συνθήκες των δημοσιευμένων κλινικών μελετών έως ότου αποκτηθεί περισσότερη κλινική εμπειρία. Πιο συγκεκριμένα: μία προσπάθεια και ατραυματική διενέργειας περιοχικής αναισθησίας και αποφυγή παραμονής του καθετήρα στον επισκληρίδιο χώρο. Επί μη τήρησης αυτών των συνθηκών συστήνεται η χορήγηση κάποιου άλλου αντιπηκτικού παράγοντα για μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη.
- Συστήνεται η αφαίρεση νευραξονικών καθετήρων τουλάχιστον 6 ώρες πριν την πρώτη μετεγχειρητική δόση.

4 ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ

Το σύστημα ινωδόλυσης του ανθρώπινου οργανισμού είναι υπεύθυνο για τη λύση ενδοαγγειακών θρόμβων χάρη στη δράση της πλασμίνης. Η πλασμίνη παράγεται από το ανενεργό πλασμινογόνο. Το τελικό προϊόν είναι μία μη-ειδική πρωτεάση ικανή να λύει θρόμβους ινικής και άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως οι αντιπηκτικοί παράγοντες. Ενεργοποιητές πλασμινογόνου, όπως η στρεπτοκινάση και η ουροκινάση, χορηγούνται εξωγενώς και μπορούν όχι μόνο να λύσουν

θρόμβους ινικής αλλά και να συνδεθούν με το κυκλοφορούν πλασμινογόνο του πλάσματος. Ενδογενή t-PA σύμπλοκα , όπως η αλτεπλάση και η τενεκτεπλάση, συνδέονται ειδικά στην ινική και έχουν μικρότερη συγγένεια ως προς τη σύνδεση με το κυκλοφορούν πλασμινογόνο. Η λύση του θρόμβου οδηγεί στην παραγωγή FDPs (fibrin degradation products), τα οποία επίσης έχουν αντιπηκτική δράση αναστέλλοντας τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

Ασθενείς που λαμβάνουν ινωδολυτική θεραπεία, συνήθως μπορούν να λάβουν συμπληρωματικά ενδοφλέβια ηπαρίνη διατηρώντας το χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) ίσο με 1.5-2 φορές το χρόνο του μάρτυρα ή κάποιον άλλο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, όπως ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη⁵⁴. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των θρομβολυτικών παραγόντων είναι κάποιες ώρες, άρα ίσως χρειαστεί ημέρες να επανέλθει η αιμόσταση στα φυσιολογικά επίπεδα. Πιο συγκεκριμένα, μετά από τη θρομβόλυση το ινωδογόνο και το πλασμινογόνο μειώνονται στο μέγιστο βαθμό στις 5 ώρες και παραμένουν μειωμένα για 27 ώρες⁶². Πιο αποτελεσματική μείωση των πηκτικών παραγόντων κατορθώνει η στρεπτοκινάση σε σύγκριση με την t-PA θεραπεία⁶³. Δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες όσον αφορά την περιοχική αναισθησία σε ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία. Η πλειοψηφία δημοσιευμένων άρθρων αφορούν στην πρόκληση επισκληριδίων ή υπαραχνοειδών αιματωμάτων μετά τη χορήγηση θεραπείας θρομβόλυσης.^{64 65 66} Επίσης, έχει αναφερθεί πρόκληση αιμορραγίας σε όλα τα επίπεδα, αυχενικό-θωρακικό-οσφυϊκό.

Πιο επιγραμματικά, οι συστάσεις²⁵ όσον αφορά την αναισθησιολογική διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν θρομβολυτική θεραπεία, αναφέρουν τα κάτωθι:

- Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία θρομβόλυσης διατρέχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρών αιμορραγικών συμβαμάτων και κυρίως όσοι υπεβλήθησαν σε κάποια επεμβατική παρέμβαση. Οι συστάσεις βασίζονται στο προφίλ της αιμόστασης της ασθενούς. Η συγχορήγηση ηπαρίνης και/ή αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο αιμορραγίας και κατ' επέκταση την πιθανή πρόκληση νευραξονικής αιμορραγίας. (1 A)

- Σε ασθενείς που προγραμματίζονται να λάβουν θρομβολυτική θεραπεία, δεν έχουν θέση οι κεντρικοί νευρικοί αποκλεισμοί. Αντένδειξη αποτελεί η χορήγηση αυτών των φαρμάκων για διάστημα 10 ημερών μετά την παρακέντηση επισκληριδίου χώρου. Η οδηγία αυτή βασίζεται στο χρόνο που χρειάζεται ο θρόμβος να σταθεροποιηθεί. (1 A)
- Όσοι ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία θρομβόλυσης, προτείνεται η αποφυγή υπαραχνοειδούς ή επισκληριδίου αναισθησίας. (1 A)
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να καθορίζουν το ακριβές χρονικό διάστημα της χορήγησης περιοχικής αναισθησίας μετά τη διακοπή των θρομβολυτικών φαρμάκων. Ωστόσο, προτείνεται διακοπή τους για 48 ώρες και αξιολόγηση της κατάστασης του πηκτικού μηχανισμού (συμπεριλαμβανομένου του ινωδογόνου). (2C)
- Σε όσους υπεβλήθησαν σε περιοχική αναισθησία και έλαβαν στη συνέχεια θεραπεία θρομβόλυσης, συστήνεται νευρολογική παρακολούθηση του ασθενούς τουλάχιστον κάθε δύο ώρες. Στην περίπτωση που ο νευραξονικός αποκλεισμός συνδυάστηκε με θεραπεία θρομβόλυσης και συνεχίζεται η επισκληρίδιος έγχυση φαρμάκου, συστήνεται ο περιορισμός της έγχυσης, ελαχιστοποιώντας έτσι τον αισθητικό και κινητικό αποκλεισμό με σκοπό τον πιο αξιόπιστο έλεγχο της νευρολογικής εικόνας. (1C)
- Δεν υπάρχει ακριβής σύσταση για την αφαίρεση του νευραξονικού καθετήρα σε ασθενή που έλαβε μη-προγραμματισμένα θεραπεία θρομβόλυσης. Προτείνεται η μέτρηση του ινωδογόνου (ένας από τους πηκτικούς παράγοντες με το μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής) για την αξιολόγηση της υπολειπόμενης θρομβολυτικής δράσης και ο υπολογισμός του κατάλληλου χρόνου αφαίρεσης του καθετήρα. (2C)

Υπάρχουν αναφορές για την πρόκληση υπαραχνοειδούς αιματώματος μετά τη χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων χωρίς να έχει προηγηθεί κάποιος χειρισμός.

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μαιευτικός πληθυσμός αποτελεί μία ξεχωριστή κατηγορία ασθενών που απαιτεί ιδιαίτερη αντιμετώπιση και ευαισθησία τόσο από το γυναικολόγο-μαιευτήρα όσο και από τον αναισθησιολόγο, καθώς περιλαμβάνει δύο ασθενείς: τη μητέρα και το έμβρυο. Οι απαιτήσεις αυξάνονται όταν η μητέρα χρειαστεί να λάβει κάποιον αντιθρομβωτικό φαρμακευτικό παράγοντα. Η ευρεία αποδοχή και χρήση της περιοχικής αναισθησίας στο μαιευτικό πληθυσμό σε συνδυασμό με τη λήψη αντιθρομβωτικών παραγόντων δημιουργεί την ανάγκη κατανόησης της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής αυτών των φαρμάκων με στόχο τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας τους. Η περιεγχειρητική διαχείριση αυτών των ασθενών αποτελεί πρόκληση για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και επιβάλλει τη σύσταση πολυδύναμης ομάδας με σκοπό την καλύτερη και ασφαλέστερη διαχείριση τους και την αποφυγή πιθανών καταστροφικών επιπλοκών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ (STRENGTH OF RECOMMENDATION)	ΟΡΙΣΜΟΣ/ΙΣΧΥΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ (TYPE OF EVIDENCE)
Grade A	Ισχυρά δεδομένα για σύσταση
Grade B	Μέτριας ισχύος δεδομένα για σύσταση
Grade C	Μικρής ισχύος δεδομένα για σύσταση
ΒΑΘΜΟΣ/ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ (QUALITY OF EVIDENCE)	
Level I	Στοιχεία από τουλάχιστον μία καλά σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη μελέτη
Level II	Στοιχεία από τουλάχιστον μία καλά σχεδιασμένη μη-τυχαιοποιημένη μελέτη
Level III	Στοιχεία από γνώμες ειδικών

Πίνακας 2: Στοιχεία «quality of evidence» και «strength of recommendation» που χαρακτηρίζουν μία κατευθυντήρια οδηγία.

BIBΛIOΓΡΑΦΙΑ

- [1] **Lockitch, G. and P. Gamer**, "Clinical biochemistry of pregnancy". *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 1997. 34(1): p. 67-139.
- [2] **Collis, R. and P. Collins**, "Haemostatic management of obstetric haemorrhage". *Anaesthesia*, 2015. 70: p. 78-e28.
- [3] **Brenner, B.**, "Haemostatic changes in pregnancy". *Thrombosis research*, 2004. 114(5-6): p. 409-414.
- [4] **Abbassi-Ghanavati, M., L.G. Greer and F.G. Cunningham**, "Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians". *Obstetrics & Gynecology*, 2009. 114(6): p. 1326-1331.
- [5] **Cerneca, F., et al.**, "Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis". *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1997. 73(1): p. 31-36.
- [6] Ramsay, M., *The obstetric hematology manual*. 2010, Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- [7] **Bremme, K.A.**, "Haemostatic changes in pregnancy". *Best practice & research Clinical haematology*, 2003. 16(2): p. 153-168.
- [8] **Póka, R., et al.**, "Fibrinogen levels in pregnancy have a prognostic role in preeclampsia and in massive obstetric haemorrhage". *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2016. 206: p. 259.
- [9] **Francalanci, I., et al.**, "D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA". *Thrombosis research*, 1995. 78(5): p. 399-405.
- [10] **Comp, P.C., et al.**, "Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy". 1986.
- [11] **Tsikouras, P., G.-F. von Tempelhoff and W. Rath**, "[Epidemiology, Risk Factors and Risk Stratification of Venous Thromboembolism in Pregnancy and the Puerperium]". *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie*, 2017. 221(4): p. 161-174.
- [12] **James, A.H., et al.**, "Characterization of antithrombin levels in pregnancy". *Thrombosis Research*, 2014. 134(3): p. 648-651.
- [13] **Szecs, P.B., et al.**, "Haemostatic reference intervals in pregnancy". *Thrombosis and haemostasis*, 2010. 103(04): p. 718-727.
- [14] **Ansari, J., et al.**, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition". *Anesthesia & Analgesia*, 2016. 122(3): p. 786-804.
- [15] **Brancazio, L.R., et al.**, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy". *American journal of obstetrics and gynecology*, 1995. 173(4): p. 1240-1245.
- [16] **Chunilal, S., et al.**, "The APTT response of pregnant plasma to unfractionated heparin". *Thrombosis and haemostasis*, 2002. 87(01): p. 92-97.
- [17] **Casele, H.L., et al.**, "Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy". *American journal of obstetrics and gynecology*, 1999. 181(5): p. 1113-1117.
- [18] **Lebaudy, C., et al.**, "Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy". *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2008. 84(3): p. 370-377.
- [19] **Obstetricians, R.C.o. and Gynaecologists**, "Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium". *Green Top Guideline*, 2015(37a).

- [20] **Palmerola, K., et al.**, "A comparison of recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines". *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2016. 123(13): p. 2157-2162.
- [21] **Bates, S.M., et al.**, "Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism". *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2016. 41(1): p. 92-128.
- [22] **James, A.**, "Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy". *Obstetrics and gynecology*, 2011. 118(3): p. 718-729.
- [23] **Bates, S.M., et al.**, "VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *Chest*, 2012. 141(2): p. e691S-e736S.
- [24] **Cantwell, R., et al.**, "Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom". *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2011. 118: p. 1.
- [25] **Horlocker, T.T., et al.**, "Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition)". *Reg Anesth Pain Med*, 2018. 43(3): p. 263-309.
- [26] **Afolabi, B.B. and F.E. Lesi**, "Regional versus general anaesthesia for caesarean section". *Cochrane database of systematic reviews*, 2012(10).
- [27] **Chou, R., et al.**, "Management of Postoperative Pain: a clinical practice guideline from the American pain society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council". *The journal of pain*, 2016. 17(2): p. 131-157.
- [28] **Hutton, M., R. Brull and A. Macfarlane**, "Regional anaesthesia and outcomes". *Bja Education*, 2018. 18(2): p. 52-56.
- [29] **Barrington, M.J. and D.A. Scott**, "Do we need to justify epidural analgesia beyond pain relief?". *Lancet*, 2008. 372(9638): p. 514-6.
- [30] **Guglielminotti, J., et al.**, "Temporal Trends in Anesthesia-related Adverse Events in Cesarean Deliveries, New York State, 2003-2012". *Anesthesiology*, 2015. 123(5): p. 1013-1023.
- [31] **D'Angelo, R., et al.**, "Serious Complications Related to Obstetric Anesthesia: The Serious Complication Repository Project of the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology". *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2014. 120(6): p. 1505-1512.
- [32] **Kinsella, S.M., et al.**, "Failed tracheal intubation during obstetric general anaesthesia: a literature review". *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 2015. 24(4): p. 356-374.
- [33] **Butwick, A.J., et al.**, "Risk Factors for Severe Postpartum Hemorrhage After Cesarean Delivery: Case-Control Studies". *Anesthesia & Analgesia*, 2017. 125(2): p. 523-532.
- [34] **Aiken, C.E., et al.**, "Maternal and fetal outcomes following unplanned conversion to general anesthetic at elective cesarean section". *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 2015. 35(9): p. 695-699.
- [35] **Nikolajsen, L., et al.**, "Chronic pain following Caesarean section". *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004. 48(1): p. 111-6.

- [36] **Smith, J., F. Plaat and N.M. Fisk**, "The natural caesarean: a woman-centred technique". *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2008. 115(8): p. 1037-1042.
- [37] **Moore, E.R., et al.**, "Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants". *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 5(5): p. Cd003519.
- [38] **Roberts, C.L., et al.**, "Rate of spontaneous onset of labour before planned repeat caesarean section at term". *BMC pregnancy and childbirth*, 2014. 14: p. 125-125.
- [39] **Sumikura, H., et al.**, "Rethinking general anesthesia for cesarean section". *Journal of anesthesia*, 2016. 30(2): p. 268-273.
- [40] **Loo, C., G. Dahlgren and L. Irestedt**, "Neurological complications in obstetric regional anaesthesia". *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 2000. 9(2): p. 99-124.
- [41] **Bidzinski, J.**, "Spontaneous Spinal Epidural Hematoma During Pregnancy". 1966. 24(6): p. 1017.
- [42] **Yonekawa, Y., H.M. Mehdorn and M. Nishikawa**, "Spontaneous spinal epidural hematoma during pregnancy". *Surgical neurology*, 1975. 3(6): p. 327-328.
- [43] **Carroll, S.G., et al.**, "Spontaneous spinal extradural hematoma during pregnancy". *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 1997. 6(4): p. 218-219.
- [44] **Moen, V., N. Dahlgren and L. Irestedt**, "Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999". *Anesthesiology*, 2004. 101(4): p. 950-959.
- [45] **Moen, V., N. Dahlgren and L. Irestedt**, "Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999". *Anesthesiology*, 2004. 101(4): p. 950-9.
- [46] **CRAWFORD, J.S.**, "Some maternal complications of epidural analgesia for labour". *Anaesthesia*, 1985. 40(12): p. 1219-1225.
- [47] **Bateman, B.T., et al.**, "The Risk and Outcomes of Epidural Hematomas After Perioperative and Obstetric Epidural Catheterization: A Report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group Research Consortium". *Anesthesia & Analgesia*, 2013. 116(6): p. 1380-1385.
- [48] **NEWMAN, B.**, "Postnatal paraparesis following epidural analgesia and forceps delivery". *Anaesthesia*, 1983. 38(4): p. 350-351.
- [49] **Roscoe, M.W. and T.W. Barrington**, "Acute spinal subdural hematoma. A case report and review of literature". *Spine*, 1984. 9(7): p. 672-675.
- [50] **Lao, T.T., et al.**, "Spinal subdural haematoma in a parturient after attempted epidural anaesthesia". *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1993. 40(4): p. 340.
- [51] **Evensen, A., J.M. Anderson and P. Fontaine**, "Postpartum hemorrhage: prevention and treatment". *American family physician*, 2017. 95(7): p. 442-449.
- [52] **Middeldorp, S.**, "New studies of low-molecular-weight heparin in pregnancy". *Thrombosis research*, 2015. 135: p. S26-S29.
- [53] **Newman, R.A., A. Mehboob and J.H. Chung**, "Anticoagulation in pregnancy". *Cardio-Obstetrics: A Practical Guide to Care for Pregnant Cardiac Patients*, 2020.
- [54] **Buxton, I.**, "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Action and Elimination: Introduction". by Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, McGraw-Hill, New York, 2006: p. 1-39.
- [55] **Khalifeh, A., et al.**, "Tinzaparin safety and efficacy in pregnancy". *Ir J Med Sci*, 2014. 183(2): p. 249-52.
- [56] **Obstetricians, R.C.o. and Gynaecologists**, "Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, reducing the risk (Green-top Guideline No. 37a)". *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, 2015. 1: p. 1-40.

- [57] **Sousa, A.R., R. Barreira and E. Santos**, "Low-dose warfarin maternal anticoagulation and fetal warfarin syndrome". *Case Reports*, 2018. 2018: p. bcr-2017-223159.
- [58] **Othman, M., et al.**, "Thrombosis and hemostasis health in pregnancy: Registries from the International Society on Thrombosis and Haemostasis". *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2019. 3(4): p. 607-614.
- [59] **Lameijer, H., et al.**, "Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review". *Thrombosis research*, 2018. 169: p. 123-127.
- [60] **Warkentin, T.E. and A. Greinacher**, "Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy". *Chest*, 2004. 126(3): p. 311S-337S.
- [61] **D'Alton, M.E., et al.**, "National partnership for maternal safety: consensus bundle on venous thromboembolism". *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 2016. 45(5): p. 706-717.
- [62] **Gallus, A.S., et al.**, "Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis". *New England Journal of Medicine*, 1973. 288(11): p. 545-551.
- [63] **Schulman, S., et al.**, "Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)". *Chest*, 2008. 133(6 Suppl): p. 257s-298s.
- [64] **Chan, K.-C., et al.**, "Spinal epidural hematoma following tissue plasminogen activator and heparinization for acute myocardial infarction". *Japanese heart journal*, 2002. 43(4): p. 417-421.
- [65] **DePorto, R.H., J.H. Ahn and G. Gianutsos**, "Paraplegia subsequent to administration of tissue plasminogen activator and intravenous heparin following myocardial infarction-a case report". *The journal of spinal cord medicine*, 2000. 23(2): p. 150-152.
- [66] **Baron, E.M., et al.**, "Spinal epidural hematoma associated with tissue plasminogen activator treatment of acute myocardial infarction". *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 1999. 48(4): p. 390-396.
- [67] **Amezcu, J., et al.**, "Prolonged paradoxical effect of aspirin on platelet behaviour and bleeding time in man". *Thrombosis Research*, 1979. 16(1-2): p. 69-79.
- [68] **Finsterer, J., et al.**, "Recovery from acute paraplegia due to spontaneous spinal, epidural hematoma under minimal-dose acetyl-salicylic acid". *Neurological sciences*, 2008. 29(4): p. 271.
- [69] **Hyderally, H.A.**, "Epidural hematoma unrelated to combined spinal-epidural anesthesia in a patient with ankylosing spondylitis receiving aspirin after total hip replacement". *Anesthesia & Analgesia*, 2005. 100(3): p. 882-883.
- [70] **Cronberg, S., E. Wallmark and I. Söderberg**, "Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans". *Scandinavian journal of haematology*, 1984. 33(2): p. 155-159.
- [71] **Leese, P.T., et al.**, "Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial". *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2000. 40(2): p. 124-132.
- [72] **Patrono, C., et al.**, "Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines". *Chest*, 2008. 133(6): p. 199S-233S.
- [73] **Eikelboom, J.W., et al.**, "Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines". *Chest*, 2012. 141(2): p. e89S-e119S.
- [74] **Douketis, J.D., et al.**, "The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines". *Chest*, 2008. 133(6): p. 299S-339S.

- [75] **Hirsh, J., et al.**, "Heparin: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety". *CHEST*, 1995. 108(4): p. 258S-275S.
- [76] **Hirsh, J., et al.**, "Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines". *Chest*, 2008. 133(6): p. 141S-159S.
- [77] **Vandiver, J.W. and T.G. Vondracek**, "Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin". *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2012. 32(6): p. 546-558.
- [78] **Murray, D.J., et al.**, "Heparin detection by the activated coagulation time: a comparison of the sensitivity of coagulation tests and heparin assays". *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 1997. 11(1): p. 24-28.
- [79] **Garcia, D.A., et al.**, "Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines". *Chest*, 2012. 141(2): p. e24S-e43S.
- [80] **Rao, T.L. and A.A. El-Etr**, "Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: an evaluation of neurologic sequelae". *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1981. 55(6): p. 618-620.
- [81] **Stafford-Smith, M.**, "Impaired haemostasis and regional anaesthesia". *Canadian journal of anaesthesia*, 1996. 43(1): p. R129-R141.
- [82] **Cosmi, B. and J. Hirsh**, "Low molecular weight heparins". *Current opinion in cardiology*, 1994. 9(5): p. 612-618.
- [83] **Kessler, C.M., et al.**, "Monitoring the anticoagulant effects of a low molecular weight heparin preparation: correlation of assays in orthopedic surgery patients receiving ardeparin sodium for prophylaxis of deep venous thrombosis". *American journal of clinical pathology*, 1995. 103(5): p. 642-648.
- [84] **Holst, J., et al.**, "Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers". *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*, 1994. 5(5): p. 795-803.
- [85] **Tryba, M.**, "European practice guidelines: thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia". *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 1998. 23(6): p. 178.
- [86] **Turpie, A.G., A.S. Gallus and J.A. Hoek**, "A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement". *New England Journal of Medicine*, 2001. 344(9): p. 619-625.
- [87] **Landow, L.**, "A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis". *The New England journal of medicine*, 2001. 345(4): p. 291-292.