



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



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

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

υπό

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑΣ Α. ΚΟΛΩΝΙΑ**

Ειδικευόμενης Αναισθησιολογίας

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

Λάρισα, 2021

## **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:

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

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα μου, Επίκουρο Καθηγητή κ. Αθανάσιο Χαλκιά για την καθοδήγηση και τη βοήθεια του σε πρακτικό και συναισθηματικό επίπεδο κατά την εκπόνηση αυτής της εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά την τριμελή επιτροπή για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

*Κωνσταντίνα Α. Κολώνια*

## Περίληψη

Ασθενείς με μηχανικές-μεταλλικές βαλβίδες της καρδιάς υπό αντιπηκτική αγωγή συχνά χρειάζεται να υποβληθούν σε επεμβάσεις, προγραμματισμένες και μη. Είναι απόλυτη ένδειξη σε ασθενείς που έχουν μηχανικές βαλβίδες να λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) λόγω υψηλού θρομβωτικού κινδύνου. Οι ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ αποτελούν τη μόνη ενδεδειγμένη αντιθρομβωτική αγωγή για τις μηχανικές βαλβίδες της καρδιάς με στόχο θεραπευτικά επίπεδα INR. Ο κίνδυνος θρόμβωσης μιας προσθετικής βαλβίδας, της συστηματικής εμβολής καθώς και της περιεγχειρητικής αιμορραγίας αποτελούν βασικά αίτια θνησιμότητας και νοσηρότητας. Είναι επομένως υψίστης σημασίας η διασφάλιση ισορροπίας μεταξύ αιμορραγίας και θρόμβωσης κατά την περιεγχειρητική διαχείριση αυτών των ασθενών. Με την παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται η παράθεση όλων των δεδομένων που υπάρχουν όσον αφορά στην περιεπεμβατική διαχείριση ασθενών υπό ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ για μεταλλικές βαλβίδες και οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

**Λέξεις-Κλειδιά:** βαρφαρίνη, ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ, αντιθρομβωτική θεραπεία, μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες, μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, περιεγχειρητική/περιεπεμβατική διαχείριση, κατευθυντήριες οδηγίες.

## **Abstract**

Patients with mechanical heart valves are at high risk for thromboembolic events and must receive long-term anticoagulant treatment. Currently, only vitamin K antagonists are approved for patients with mechanical heart valves, who must maintain an INR within a therapeutic range. These patients may have to undergo elective or emergency non-cardiac surgery. The risk of perioperative thrombosis, systemic embolism, and bleeding, are major causes of mortality and morbidity. Therefore, thromboembolic and bleeding risks should be balanced at an individual basis in order to optimize perioperative management and improve outcome. The aim of this review is to present current data on perioperative management of vitamin K antagonists for patients with mechanical heart valves who undergo noncardiac surgery.

**Key words:** warfarin, Vitamin K antagonists, antithrombotic therapy, mechanical-prosthetic heart valves, metallic heart valves, non-cardiac surgery/operations, perioperative/periprocedural management, guidelines

## **Πίνακας Περιεχομένων**

<b>Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....</b>	<b>7-8</b>
---------------------------------	------------

### **Κεφάλαιο 2 Προσθετικές Βαλβίδες της Καρδιάς**

2.1 Βαλβιδοπάθειες και Ενδείξεις Αντικατάστασης.....	9
2.2 Τύποι Προσθετικών Βαλβίδων.....	9-10
2.3 Είδη Μηχανικών Βαλβίδων.....	10-13
2.4 Πλεονεκτήματα-Μειονεκτήματα Μηχανικών Βαλβίδων.....	13-15
2.5 Συμπεράσματα.....	15

### **Κεφάλαιο 3 Αντιπηκτική Αγωγή σε Μηχανικές Βαλβίδες**

3.1 Ενδείξεις Αντιπηκτικής Αγωγής.....	16
3.2 Στόχος Αντιπηκτικής Αγωγής.....	17-18
3.3 Συμπεράσματα.....	19

### **Κεφάλαιο 4 Χαρακτηριστικά Ανταγωνιστών Βιταμίνης K**

4.1 Ιστορική Αναδρομή.....	20-22
4.2 Μηχανισμός Δράσης.....	22-25
4.3 Φαρμακοκινητικές-Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες.....	25-27
4.4 Παρακολούθηση δράσης Ανταγωνιστών Βιταμίνης K (VKAs).....	27-30
4.5 Δοσολογία-Αναστροφή Ανταγωνιστών Βιταμίνης K (VKAs).....	30-37
4.6 Θεραπευτικές ενδείξεις-Αντενδείξεις.....	37-38
4.7 Αλληλεπιδράσεις-Ανεπιθύμητες Ενέργειες.....	39-45
4.8 Συμπεράσματα.....	45

## **Κεφάλαιο 5 Αρχές Περιεγχειρητικής Προσέγγισης Ασθενών υπό Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ**

5.1 Διαχείριση ασθενών υπό Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ .....	46
5.2 Εκτίμηση Αιμορραγικού Κινδύνου.....	47-52
5.3 Εκτίμηση Θρομβωτικού Κινδύνου.....	52-56
5.4 Θεραπεία Γεφύρωσης.....	56-57
5.5 Επανάραξη αντιπηκτικής αγωγής μετεγχειρητικά.....	57-58
5.6 Επεί...Επεμβάσεις και Αναστροφή.....	58-59
5.7 Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ και περιοχική αναισθησία.....	59-60
5.8 Συμπεράσματα.....	61
<b>Κεφάλαιο 6 Μεθοδολογία.....</b>	<b>62</b>
<b>Κεφάλαιο 7 Αποτελέσματα.....</b>	<b>63</b>
<b>Κεφάλαιο 8 Συζήτηση.....</b>	<b>65-79</b>
<b>Κεφάλαιο 9 Συμπεράσματα.....</b>	<b>80</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>81-91</b>

# Κεφάλαιο 1

## Εισαγωγή

Μεγάλος αριθμός ασθενών, πάνω από 10%, που λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή, όπως ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKAs) για μηχανικές-προσθετικές καρδιακές βαλβίδες (MHVs) συχνά χρειάζεται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, επείγουσες ή μη<sup>1</sup>. Η αντιπηκτική θεραπεία είναι πρωταρχικής σημασίας για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών συμβάντων, όμως με τον ίδιο μηχανισμό δράσης των αντιπηκτικών αυξάνεται ταυτόχρονα και ο κίνδυνος για αιμορραγία. Η περιεγχειρητική διαχείριση αυτών των ασθενών και η τροποποίηση της μακροχρόνιας αντιπηκτικής θεραπείας αποτελεί σύνηθες, αλλά πολύπλοκο πρόβλημα, καθώς υπάρχει απουσία καλής ποιότητας δεδομένων.

Η επίτευξη ισορροπίας μεταξύ της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό που πρέπει να διαχειρισθεί ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή υποψήφιους για χειρουργική επέμβαση. Αυτό οφείλεται στο ότι η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής στην περιεγχειρητική περίοδο σχετίζεται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, ενώ η διακοπή της αγωγής αυξάνει τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια. Επίσης οι σχετιζόμενες με τις μηχανικές βαλβίδες της καρδιάς επιπλοκές, όπως η θρομβογονικότητα, η συστηματική εμβολή καθώς και η αιμορραγία που σχετίζεται με τη μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία αποτελούν συχνά αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας<sup>1</sup>.

Η γνώση και η κατανόηση των πιθανών κινδύνων από την πρόωμη διακοπή ή συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής, καθώς και η εφαρμογή θεραπευτικών στρατηγικών κρίνεται απαραίτητη από όλες τις ιατρικές ειδικότητες που εμπλέκονται στην περιεπεμβατική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, ώστε να ελαχιστοποιηθεί το



χρονικό παράθυρο της αντιπηκτικής υποθεραπείας και να αποφευχθούν θρομβοεμβολικά και αιμορραγικά συμβάντα.

## Κεφάλαιο 2

### Προσθετικές Βαλβίδες της Καρδιάς

#### 2.1 Βαλβιδοπάθειες και Ενδείξεις Αντικατάστασης

**Προσθετική βαλβίδα της καρδιάς** ορίζεται ως η βαλβίδα μονής κατεύθυνσης, η οποία εμφυτεύεται στην καρδιά προς αντικατάσταση μιας δυσλειτουργούσας φυσικής καρδιακής βαλβίδας <sup>2</sup>.

Οι βαλβίδες μπορούν να υποστούν βλάβες από πολλές αιτίες όπως η εκφύλιση, ο ρευματικός πυρετός, η μόλυνση και η στεφανιαία νόσος. Το αποτέλεσμα είναι η κακή λειτουργία της βαλβίδας που εμφανίζεται σε στένωση, σαν ανεπάρκεια ή σε μικτή βαλβιδοπάθεια (δηλαδή συνδυασμός στένωσης και ανεπάρκειας). Στη στένωση παρεμποδίζεται η πορεία του αίματος προς την προβλεπόμενη κατεύθυνση, γιατί η βαλβίδα δεν έχει φυσιολογικό άνοιγμα, ενώ στην ανεπάρκεια η πορεία του αίματος είναι αντίθετη από την προβλεπόμενη κατά τη διάρκεια της καρδιακής λειτουργίας, γιατί η βαλβίδα δεν κλείνει εντελώς<sup>2</sup>.

Οι βαλβιδοπάθειες δημιουργούν ανεπάρκεια της καρδιακής αντλίας με συνέπεια την εμφάνιση σοβαρών συμπτωμάτων. Όταν διαπιστωθούν βλάβες σε μια ή περισσότερες βαλβίδες, η εγχείρηση ενδείκνυται ως θεραπεία. Η επιδιόρθωση της βαλβίδας μπορεί να γίνει χειρουργικά χωρίς αντικατάσταση, αλλά όταν η βλάβη είναι σοβαρή πρέπει να γίνει αντικατάσταση της υπάρχουσας βαλβίδας με προσθετική. Οι βαλβίδες που χειρουργούνται κυρίως είναι η μιτροειδής και η αορτική.

#### 2.2 Τύποι Προσθετικών Βαλβίδων

Υπάρχουν δυο είδη προσθετικών καρδιακών βαλβίδων, **οι μηχανικές βαλβίδες** και **οι βιολογικές βαλβίδες**.

**Οι μηχανικές βαλβίδες** είναι εξαιρετικά ανθεκτικές (δηλαδή δεν παρουσιάζουν φθορά), αλλά απαιτείται μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία λόγω θρομβογονικότητας. Συγκροτούνται από ένα κυκλικό πλαίσιο μεταλλικής προέλευσης που περιέχει δυο κινούμενα φύλλα που κλείνουν και ανοίγουν επιτρέποντας τη δίοδο του αίματος προς την προβλεπόμενη κατεύθυνση <sup>3</sup>.

**Οι βιολογικές βαλβίδες** παρασκευάζονται από ζωικό υλικό και συμπεριφέρονται όπως οι φυσιολογικές βαλβίδες. Είναι λιγότερο ανθεκτικές, δηλαδή φθείρονται μετά από κάποιο χρονικό διάστημα (10-15 χρόνια), οπότε θα πρέπει να γίνει ξανά αντικατάστασή τους, αλλά και λιγότερο θρομβογόνες. Σε ασθενείς με βιολογικές βαλβίδες δεν απαιτείται αντιπηκτική θεραπεία (εκτός αν συνυπάρχουν άλλοι λόγοι, όπως κολπική μαρμαρυγή). Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και στην Ευρώπη ο τύπος της προσθετικής καρδιακής βαλβίδας που χρησιμοποιείται πιο συχνά είναι οι βιολογικές, ενώ στην Ασία και τη Λατινική Αμερική οι μηχανικές καρδιακές βαλβίδες<sup>3</sup>.

Οι προσθετικές βαλβίδες της καρδιάς δε μειώνουν αναγκαστικά και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Αυτοί οι ασθενείς μπορούν να έχουν μια σχεδόν φυσιολογική ζωή υπό την προϋπόθεση να ακολουθούν ορισμένους σημαντικούς κανόνες όπως είναι η κατάλληλη αντιπηκτική θεραπεία και η προφύλαξη της βαλβίδας από λοιμώξεις.

### **2.3 Είδη Μηχανικών Βαλβίδων**

Οι μηχανικές βαλβίδες ταξινομούνται σε τρεις κύριους τύπους με διάφορες τροποποιήσεις του σχεδίου τους και ανάλογα με το σχέδιο σε: μηχανικές βαλβίδες 1<sup>ης</sup> γενιάς (Starr-Edwards, Bjork-Shiley) και 2<sup>ης</sup> γενιάς (St.Jude, Medtronic, Monostrut) <sup>3</sup>.

**Βαλβίδες σφαίρας-κλωβού (caged-ball)**, οι οποίες δεν επιλέγονται πλέον για τοποθέτηση (Εικόνα 1)



Εικόνα 1. Βαλβίδες σφαίρας-κλωβού (caged-ball)<sup>3</sup>

**Βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου (tilting disk)**, οι οποίες χωρίζονται σε **μονόφυλλες και δίφυλλες** (Εικόνα 2). Σήμερα γίνεται κυρίως χρήση των δίφυλλων βαλβίδων.



Εικόνα 2. Βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου (μονόφυλλες-δίφυλλες)-(tilting disk)<sup>3</sup>

**Βαλβίδες σφαίρας-κλωβού (caged-ball).** Το 1952 ο Αμερικανός χειρουργός Charles A. Hufnagel εφηύρε την πρώτη προσθετική βαλβίδα σφαίρας-κλωβού, η οποία εμφυτεύτηκε σε δέκα ασθενείς. Το 1960 παρόμοια βαλβίδα εφευρέθηκε από τους Miles Lowell Edwards (μηχανικός) και Albert Starr (καρδιοχειρουργός), γνωστή ως βαλβίδα Starr-Edwards, η οποία εμφυτεύτηκε πρώτη φορά στη θέση της μιτροειδούς βαλβίδας στις 25 Αυγούστου 1960. Πρόκειται για έναν παλιό τύπο βαλβίδας που χρησιμοποιείται από εικοσιπενταετίας και δε βρίσκεται πλέον σε χρήση. Ωστόσο υπάρχουν ακόμα ασθενείς σε ζωή που φέρουν αυτόν τον τύπο βαλβίδας<sup>3</sup>.

Απαρτίζεται από μια σφαίρα από σιλικόνη που ταλαντώνεται μέσα σε κλωβό από μεταλλικό κράμα (κοβαλτίου-χρωμίου). Στη βάση της βαλβίδας βρίσκεται ο δακτύλιος συρραφής για να στερεώνεται η βαλβίδα με ράμματα στη θέση τοποθέτησής της. Όταν ανοίγει η βαλβίδα, η σφαίρα απομακρύνεται από το δακτύλιο και το αίμα ρέει γύρω της, ενώ όταν κλείνει η σφαίρα εφαρμόζει πάνω στο δακτύλιο, εμποδίζοντας την παλινδρόμηση του αίματος. Η βαλβίδα αυτή είναι πολύ μεγάλου μεγέθους (δεν είναι κατάλληλη για ασθενείς με μικρό δακτύλιο αορτικής βαλβίδας ή μικρή αριστερή κοιλία). Επίσης δημιουργείται στροβιλώδης ροή γύρω από τη σφαίρα με αποτέλεσμα τραυματισμό του ενδοθηλίου και συνεπώς μεγαλύτερη θρομβογονικότητα. Όταν μια βαλβίδα σφαίρας-κλωβού λειτουργεί κανονικά το αίμα που παλινδρομεί είναι ελάχιστο. Κατά την ακρόαση ακούγονται ήχοι κατά τη διάνοιξη αυτών των βαλβίδων, λόγω της πρόσκρουσης της σφαίρας στον κλωβό, όπως και ένας μεταλλικός ήχος σύγκλεισης.

### **Βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου (tilting disk)**

Η πρώτη **μονόφυλλη βαλβίδα ανακλινόμενου δίσκου** Bjork-Shiley εφευρέθηκε από τους Donald Shiley (Αμερικανός μηχανικός) και Viking Bjork (Σουηδός καρδιοχειρουργός) και χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη το 1969. Οι μονόφυλλες βαλβίδες απαρτίζονται από έναν δίσκο ο οποίος βρίσκεται μέσα σε έναν δακτύλιο και μετακινείται ανάμεσα στη θέση διάνοιξης και στη θέση σύγκλεισης υποστηριζόμενος από στηρίγματα μεταλλικά ή βραχίονες στήριξης.

**Οι δίφυλλες βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου** εισήχθησαν το 1979, αποτελούνται από δυο ημικυκλικούς ημιδίσκους από πυρολυτικό άνθρακα και η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη από αυτές τις βαλβίδες είναι η βαλβίδα St.Jude.

Αυτές οι δίφυλλες βαλβίδες είναι οι βαλβίδες που χρησιμοποιούνται σήμερα, επειδή έχουν πιο καλά αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά, δηλαδή προκαλούν πιο ήπια στενωτικά φαινόμενα και επιπρόσθετα είναι λιγότερο θρομβογόνες από τους άλλους τύπους μηχανικών βαλβίδων<sup>3</sup>.

### **2.4 Πλεονεκτήματα-Μειονεκτήματα Μηχανικών Βαλβίδων**

Το κύριο πλεονέκτημα των μηχανικών καρδιακών βαλβίδων είναι η μεγάλη ανθεκτικότητα. Κατασκευάζονται από μέταλλο ή/και πυρολυτικό άνθρακα και μπορούν να έχουν διάρκεια ζωής 20-30 χρόνια.

Το βασικό μειονέκτημα των μηχανικών βαλβίδων είναι η θρομβογονικότητά τους, δηλαδή μπορεί να δημιουργήσουν θρόμβους και κατ'επέκταση θρομβοεμβολικά επεισόδια για παράδειγμα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμβολα σε στεφανιαία αγγεία, σε αγγεία των πνευμόνων ή της συστηματικής κυκλοφορίας, αυξάνοντας τη θνητότητα (ως 15%), με αποτέλεσμα να χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη συχνότητα θρόμβωσης σε σύγκριση με τις βιολογικές βαλβίδες <sup>4</sup>. Η μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτυχθεί θρόμβος παρατηρείται στην τριγλώχινα βαλβίδα, ακολουθεί η μιτροειδής και μικρότερη στην αορτική βαλβίδα. Η οξεία εμφάνιση συμπτωμάτων (δύσπνοια), οι εμβολικές εκδηλώσεις και η ανεπαρκής αντιπηκτική αγωγή θέτουν την υποψία θρόμβωσης. Επομένως, όλοι οι ασθενείς με μηχανική βαλβίδα θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή ισοβίως παρακολουθώντας τακτικά την επάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας. Οι μηχανικές καρδιακές βαλβίδες μπορούν επίσης να προκαλέσουν **μηχανική αιμολυτική αναιμία**, κατάσταση κατά την οποία τα ερυθρά αιμοσφαίρια καταστρέφονται καθώς διέρχονται από τη βαλβίδα. Επίσης, οι μηχανικές βαλβίδες παράγουν ήχους κατά τη διάνοιξη ή τη σύγκλειση της βαλβίδας, οι οποίοι μπορεί να είναι ακουστοί σε πολλούς ασθενείς και ιδιαίτερα ενοχλητικοί.

Τέλος, η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα με υψηλό ποσοστό θνητότητας που αγγίζει το 30%-50% και ο σχηματισμός πάννου (rannus) αποτελούν μειονεκτήματα των μηχανικών βαλβίδων της καρδιάς. Ο σχηματισμός πάννου, δηλαδή ινώδους ιστού είναι πιο συχνός σε μηχανική-προσθετική καρδιακή βαλβίδα και προκαλεί προοδευτική απόφραξη (στένωση) της βαλβίδας. Ο σχηματισμός πάννου δημιουργείται από πολλαπλασιασμό ινοβλαστών, λόγω πιθανής ιστικής αντίδρασης του οργανισμού στη βαλβίδα ως ξένο σώμα ή στη στροβιλώδη ροή του αίματος στο συγκεκριμένο σημείο και παρατηρείται πιο συχνά στην αορτική από ότι στη μιτροειδή βαλβίδα. Η υποξεία εμφάνιση συμπτωμάτων σε ασθενή που λαμβάνει πλήρη αντιπηκτική θεραπεία πρέπει να θέσει την υποψία ανάπτυξης πάννου <sup>4</sup>.

## **2.5 Συμπεράσματα**

Οι βαλβιδοπάθειες (στένωση, ανεπάρκεια ή μικτή βαλβιδοπάθεια) αποτελούν βασική ένδειξη αντικατάστασης των βαλβίδων. Υπάρχουν δυο βασικά είδη προσθετικών βαλβίδων της καρδιάς, οι μηχανικές και οι βιολογικές. Οι μηχανικές ξεχωρίζουν για την ανθεκτικότητά τους αλλά είναι πιο θρομβογόνες και απαιτούν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή. Οι βιολογικές βαλβίδες συμπεριφέρονται όπως οι φυσιολογικές βαλβίδες της καρδιάς, εμφανίζουν πιο γρήγορα φθορά αλλά είναι λιγότερο θρομβογόνες και για αυτό δεν είναι απαραίτητη η αντιπηκτική θεραπεία, εκτός αν συνυπάρχουν λοιποί παράγοντες θρομβωτικού κινδύνου. Σήμερα, ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος τύπος είναι οι δίφυλλες μηχανικές βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου που έχουν καλύτερα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά και είναι λιγότερο θρομβογόνες από τις άλλες βαλβίδες.



## Κεφάλαιο 3

### Αντιπηκτική Αγωγή σε Μηχανικές Βαλβίδες

#### 3.1 Ενδείξεις αντιπηκτικής αγωγής

Οι μηχανικές βαλβίδες της καρδιάς είναι πιο θρομβογόνες από τις βιολογικές, επειδή τόσο ο δακτύλιος όσο και άλλοι παράγοντες κινδύνου αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η παθογένεια της θρόμβωσης και κατά συνέπεια της συστηματικής εμβολής μπορεί να ερμηνευτεί μέσω της τριάδας του Virchow (ανωμαλίες της αιματικής ροής-φλεβική στάση, στροβιλισμός-βλάβη του τοιχώματος των αγγείων, υπερπηκτικότητα) και παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή και την προσθετική μηχανική βαλβίδα.

Οι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με τον ασθενή και αυξάνουν επιπρόσθετα τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο είναι οι εξής: η ηλικία > 75 ετών, η κολπική μαρμαρυγή, η συστολική καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης < 35%, το ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου και η παρουσία υπερπηκτικής κατάστασης του αίματος (για παράδειγμα το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι κακοήθειες και φάρμακα όπως τα αντισυλληπτικά)<sup>5-7</sup>.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τις προσθετικές βαλβίδες είναι **ο τύπος** (οι μηχανικές βαλβίδες εμφανίζουν μεγαλύτερη θρομβογονικότητα σε σύγκριση με τις βιολογικές), **η θέση εμφύτευσης** της βαλβίδας και **το σχέδιο** της βαλβίδας. Ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες εμφυτευμένες στη θέση της μιτροειδούς ή της τριγλώχινας (λόγω χαμηλότερων ταχυτήτων αιματικής ροής) έχουν διπλάσιο ως τριπλάσιο κίνδυνο θρόμβωσης συγκριτικά με τις αορτικές βαλβίδες, ενώ οι δίφυλλες έχουν τον μισό κίνδυνο σε σύγκριση με τις βαλβίδες μονού δίσκου. Επίσης, οι μηχανικές βαλβίδες της νεότερης γενιάς – 2<sup>ης</sup> γενιάς είναι λιγότερο θρομβογόνες από τις παλιές βαλβίδες σφαίρας-κλωβού<sup>5-7</sup>.

### **3.2 Στόχος Αντιπηκτικής Αγωγής**

Οι ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες της καρδιάς έχουν εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια και για τον λόγο αυτό συστήνεται ισχυρά η μακροχρόνια χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

Η αντιπηκτική αγωγή που έχει απόλυτη ένδειξη σε ασθενείς με μηχανικές-προσθετικές βαλβίδες είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή κουμαρινικά αντιπηκτικά (βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη) (IB) με στόχο θεραπευτικά επίπεδα INR <sup>5,6</sup>. Δεδομένου του κινδύνου της αιμορραγίας ή της θρόμβωσης εξαιτίας της υπερθεραπείας ή υποθεραπείας αντίστοιχα, έχουν γίνει προσπάθειες αναγνώρισης του ιδανικού επιπέδου αντιπηξίας. Ανάλογα με τον τύπο και τη θέση εμφύτευσης της βαλβίδας, όπως επίσης και σε συνδυασμό με τους άλλους παράγοντες κινδύνου που έχει ένας ασθενής, όπως κολπική μαρμαρυγή και προηγούμενο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, υπάρχουν διαφορές στο επιθυμητό INR. Συστήνεται επίσης για ασθενείς χαμηλού αιμορραγικού και υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου, η προσθήκη μικρής δόσης ασπιρίνης ημερησίως 75-100 mg, σύμφωνα με τις οδηγίες των Αμερικάνικης Ένωσης Καρδιολόγων/Αμερικάνικου Κολλεγίου Καρδιολόγων (AHA/ACC) (IA), Αμερικάνικου Κολλεγίου Ιατρών Θώρακος (ACCP) (IB) και της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Καρδιολόγων ESC (IIb C) <sup>8,9,10,11</sup>.

**Για μηχανικές βαλβίδες χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου**, όπως οι δίφυλλες βαλβίδες 2<sup>ης</sup> γενιάς (St.Jude Medical, Carbomedics) και οι βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου (Medtronic, Monostrut), ο στόχος για το INR είναι περίπου 2,5 όταν δε συνυπάρχει επιπρόσθετος παράγοντας αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου. Στην περίπτωση που συνυπάρχει ένας ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου (για παράδειγμα θέση εμφύτευσης στη μιτροειδή βαλβίδα), τότε στόχος για το INR είναι 3. **Για τις βαλβίδες υψηλού θρομβωτικού κινδύνου**, όπως οι βαλβίδες σφαίρας-κλωβού, οι μονόφυλλες βαλβίδες 1<sup>ης</sup> γενιάς τύπου Starr-Edwards, Bjork-Shiley και άλλες μονόφυλλες βαλβίδες ανακλινόμενου δίσκου, όταν δε συνυπάρχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου επιδιώκεται INR 3,5. Στην περίπτωση που συνυπάρχει επιπλέον ένας ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου, ο στόχος είναι INR 4 <sup>8,9,10,11</sup>.

### 3.3 Συμπεράσματα

Επομένως, γίνεται κατανοητό πως ο κίνδυνος θρόμβωσης μιας προσθετικής βαλβίδας εξαρτάται από το είδος της, τη θέση της και τη συνύπαρξη λοιπών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο. Επειδή η θρόμβωση και η συστηματική εμβολή αποτελούν πιθανές θανατηφόρες επιπλοκές, στους ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες της καρδιάς πρέπει να χορηγείται μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία. Η μόνη αντιπηκτική αγωγή που έχει λάβει έγκριση για μηχανικές βαλβίδες της καρδιάς είναι οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ με θεραπευτικό στόχο INR 2,5-4. Ωστόσο, ακόμα και υπό θεραπευτικά επίπεδα αντιπηξίας, μπορεί να συμβεί θρόμβωση και εμβολή, για αυτό κατά την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής, η κλινική κρίση είναι απαραίτητη σε κάθε περίπτωση.

## Κεφάλαιο 4

### Χαρακτηριστικά Ανταγωνιστών Βιταμίνης K

#### 4.1 Ιστορική αναδρομή

Η ιατρική για περισσότερο από μισό αιώνα στηρίζεται στους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs), τα γνωστά κουμαρινικά. Η περιπέτεια της ανακάλυψης τους ξεκίνησε τη δεκαετία του 1920, όπου στις βόρειες Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και τον Καναδά καταγράφηκε επιδημία μιας άγνωστης ασθένειας στα βοοειδή, τα οποία πέθαιναν μετά από γενικευμένη αιμορραγία. Κατόπιν ο παθολογοανατόμος της Κτηνιατρικής Σχολής του Οντάριο του Καναδά, Frank W. Schofield, απέδωσε τη νόσο στην κατανάλωση αλλοιωμένου τριφυλλιού, το είδος *melilatus*. Έπειτα από σειρά πειραμάτων σε ποντίκια αποδείχτηκε ότι το δηλητήριο ήταν μια ουσία αποθηκευμένη σε σαπισμένο γλυκό κίτρινο τριφύλλι (sweet clover). Η ουσία που υπάρχει στο χλωρό τριφύλλι είναι γνωστή με το όνομα Coumarin, η οποία είναι αβλαβής και είναι υπεύθυνη για τη χαρακτηριστική μυρωδιά. Όταν το τριφύλλι αρχίζει να σαπίζει, αυτή η ουσία Coumarin αλλοιώνεται και ο Schofield απέδειξε ότι η αυτή η αλλοιωμένη ουσία Coumarin προκαλεί την αιμορραγική νόσο των αγελάδων (sweet clover disease). Στη συνέχεια, στη Βόρεια Ντακότα, ο Lee M. Roderick μαζί με τον συνεργάτη του, Arthur F. Schalk, διαπίστωσαν ότι οι άρρωστες αγελάδες εμφάνιζαν παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης που βελτιωνόταν με μετάγγιση από υγιή ζώα, αλλά όχι από προσβεβλημένα ζώα και κατέληξαν ότι η νόσος οφείλεται σε αναστολή της λειτουργίας της προθρομβίνης, δηλαδή του παράγοντα που εκτιμάει πόσο καλά λειτουργεί η διαδικασία της πήξης<sup>12</sup>.

Το 1933 πραγματοποιήθηκε το επόμενο βήμα από τον Karl Paul Gerhardt Link (Γερμανικής καταγωγής), ο οποίος ήταν καθηγητής βιοχημείας στο πανεπιστήμιο του

Wisconsin. Το ενδιαφέρον του Link για έρευνα κινήθηκε μετά από τυχαία συνάντηση με έναν αγρότη της περιοχής, ο οποίος είχε μεταφέρει στο εργαστήριο βιοχημείας για έλεγχο τη νεκρή αγελάδα του. Το διάστημα από το 1933 μέχρι το 1939 ο Link και οι συνεργάτες του έκαναν προσπάθειες να απομονώσουν την αντιπηκτική ουσία που βρισκόταν στο σαπισμένο τριφύλλι. Τελικά, το 1939 στο πανεπιστήμιο του Wisconsin, ο Link και οι συνεργάτες του-φοιτητές Mark A. Stahmann και Charles F. Huebner κατάφεραν να απομονώσουν την ουσία 3,3'- μεθυλενο-δισ- (4-υδροξικουμαρίνη), η οποία αργότερα ονομάστηκε (dicoumarol-dicumarol) δικουμαρόλη, να κάνουν βιολογικούς ελέγχους και να την προσδιορίσουν χημικά <sup>12</sup>.

Το φαρμακευτικό ενδιαφέρον για τη δικουμαρόλη εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου και το 1941 δοκιμάστηκε ως αντιπηκτικό, στην κλινική Mayo (Rochester, Minnesota), χορηγούμενο από το στόμα. Συγχρόνως, ο Link και η ομάδα του χρησιμοποίησε τη δικουμαρόλη ως ισχυρό τροκτικοκτόνο χωρίς όμως επιθυμητά αποτελέσματα. Το γεγονός αυτό οδήγησε τον Link και τους συνεργάτες του στη μελέτη διάφορων άλλων συνθετικών παραγώγων της κουμαρίνης και τελικά το παράγωγο 3-φαινυλοακετυλο-4-υδροξικουμαρίνη αποδείχτηκε ισχυρό τροκτικοκτόνο. Το πανεπιστήμιο του Wisconsin διεκδίκησε την πατέντα για τη δικουμαρόλη και τελικά δόθηκε το όνομα **Warfarin** από το πρόθεμα **WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation)** και την κατάληξη της Coumarin που υποδηλώνει τη σύνδεση της με την κουμαρίνη. Η δικουμαρόλη χρησιμοποιήθηκε ως αποτελεσματικό ποντικοφάρμακο από το 1948 μέχρι και σήμερα. Στο μεταξύ, ενώ η ιατρική κοινότητα είχε αποδεχτεί τη δικουμαρόλη ως αντιπηκτικό φάρμακο, δε γνώριζε ακόμα τη δυνατότητα χρήσης της βαρφαρίνης, θεωρώντας την απλώς ως ποντικόφαρμακο.

Τελικά το 1953, η Warfarin μετά από έγκριση από τον Οργανισμό Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA), εισάγεται ως φάρμακο στην κλινική ιατρική και σε

αυτό συνέβαλλε ένα τυχαίο γεγονός. Ένας νεοσύλλεκτος ναύτης έκανε απόπειρα αυτοκτονίας με λήψη μεγάλων δόσεων του νέου ποντικοφάρμακου (βαρφαρίνη) και η κατάστασή του αντιμετωπίστηκε με τη χορήγηση βιταμίνης K. Το 1929, ο Δανός χημικός Henrick Dam ανέφερε για πρώτη φορά σε γερμανικό περιοδικό μια ουσία, η οποία μπορούσε να υποστρέψει την αιμορραγία, γνωστή ως **Koagulations vitamin (βιταμίνη θρόμβωσης)**. Επίσης, το 1939 ο Link και οι συνεργάτες πέτυχαν να αποδείξουν ότι η βιταμίνη K ανταγωνιζόταν την αντιπηκτική δράση της δικουμαρόλης. Ως εκ τούτου, η αποτελεσματικότητα της βιταμίνης K ως αντίδοτο είχε ανακαλυφθεί ξεχωριστά από δυο ερευνητές, για την οποία ανακάλυψη μοιράστηκαν το βραβείο Nobel Ιατρικής το 1943 και η ουσία αυτή ονομάστηκε **βιταμίνη K από τη γερμανική λέξη Koagulations vitamin** <sup>12</sup>.

Στην αποδοχή της βαρφαρίνης από τον ιατρικό κόσμο ως αντιπηκτικό φάρμακο συνέβαλε το γεγονός ότι ένας από τους πρώτους διάσημους ασθενείς στον οποίο χρησιμοποιήθηκε η βαρφαρίνη ήταν πρόεδρος των ΗΠΑ εκείνης της περιόδου, ο Dwight Eisenhower, ο οποίος υπέστη οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου το 1955. Από τότε τα κουμαρινικά αντιπηκτικά απέκτησαν ευρεία εφαρμογή και παρήχθησαν πολλά μόρια με δράση παρόμοια με αυτή των ανταγωνιστών της βιταμίνης K. Η βαρφαρίνη είναι το αντιπηκτικό που συνταγογραφείται πιο συχνά στην Ασία και τη Βόρεια Αμερική, ενώ η ασενοκουμαρόλη στις πιο πολλές χώρες της Ευρώπης <sup>12</sup>.

#### 4.2 Μηχανισμός Δράσης

Το 1978 διαπιστώθηκε ο μηχανισμός δράσης της βαρφαρίνης, σύμφωνα με τον οποίο η βαρφαρίνη **παρεμποδίζει το ένζυμο αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης K (vitamin K epoxide reductase, VKOR)** με αποτέλεσμα να ανακόπτει τον καταλυτικό

κύκλο της βιταμίνης K, η οποία αποτελεί θεμελιώδη παράγοντα της διαδικασίας πήξης του αίματος<sup>12,13</sup>.

**Τα κουμαρινικά φάρμακα παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της βιταμίνης K**, συγκεκριμένα αναστέλλουν την Κο-αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης K κυρίως και την K-αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης K, τα οποία είναι ένζυμα υπεύθυνα για την ανασύνθεση της ενεργού K<sub>H2</sub> υδροκινόνης από το αδρανές εποξείδιο Κο της βιταμίνης K. Αυτό συνεπάγεται την ελάττωση της ενεργού βιταμίνης K<sub>H2</sub> και κατά συνέπεια τον περιορισμό της καρβοξυλίωσης των N-τελικών γλουταμινικών ομάδων των πρόδρομων μορφών των βιταμινο-K-εξαρτώμενων παραγόντων πήξης FII, FVII, FIX, FX σε λειτουργικούς παράγοντες, άρα τη σύνδεση τους με ιόντα ασβεστίου καθώς και την αναστολή παραγωγής των ενεργών μορφών των πρωτεϊνών PC, PS και PZ (φυσικοί ανασταλτές της πήξης). Οι παράγοντες πήξης που προκύπτουν έχουν ελαττωμένη λειτουργικότητα εξαιτίας της μη καρβοξυλίωσης και αναφέρονται ως PIVKA (proteins induced by vitamin K absence/antagonism – πρωτεΐνες που προκαλούνται από την απουσία/ανταγωνισμό της βιταμίνης K. Με αυτό τον τρόπο τα κουμαρινικά φάρμακα παράγουν το αντιπηκτικό τους αποτέλεσμα χωρίς να επηρεάζουν το ιξώδες του αίματος<sup>12,13</sup>.

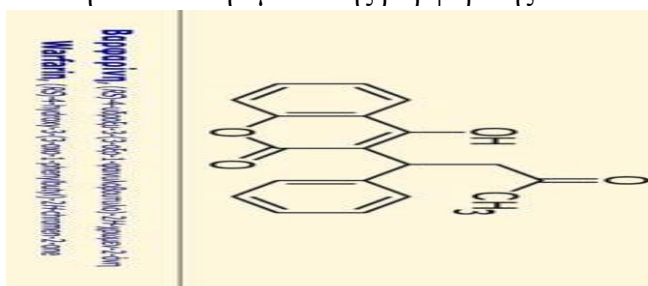
Συναντούμε τρεις μορφές της βιταμίνης K. Τη **βιταμίνη K<sub>1</sub> ή φυτομεναδιόνη ή φυλλοκινόνη (phyloquinone)**, η οποία παράγεται από τα πράσινα φυτά και τη **βιταμίνη K<sub>2</sub> ή μενακινόνη (menaquinone)**, η οποία παράγεται από μικρόβια της χλωρίδας του εντέρου. Είναι λιποδιαλυτές και εισέρχονται στο εντεροηπατικό κύκλο συνδεδεμένες με πρωτεΐνες. Τελευταία, η **υδατοδιαλυτή βιταμίνη K<sub>3</sub> ή μεναδιόνη (menadione)**. Τα θηλαστικά χρειάζονται τη βιταμίνη K, καθώς είναι σημαντική για την καρβοξυλίωση του γλουταμινικού οξέος (Gla) όλων των παραπάνω ηκτητικών παραγόντων (το οποίο



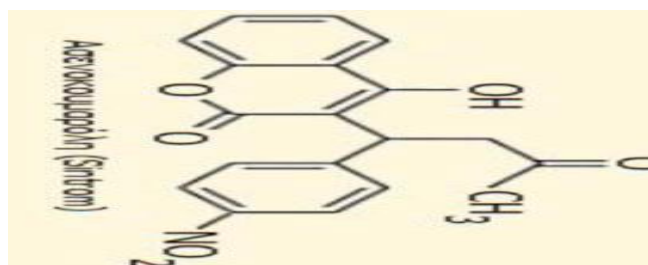
επιτρέπει τη σύνδεση τους με τα ιόντα ασβεστίου και μέσω αυτών με φωσφολιποειδή)<sup>12,13</sup>.

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά μπορούν να ταξινομηθούν σε τρία είδη με διαφορετικούς χρόνους υποδιπλασιασμού το καθένα<sup>12,13</sup>.

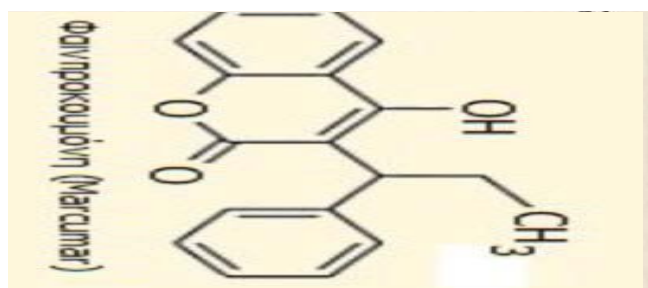
**Η βαρφαρίνη (warfarin)** (Εικόνα 3), **η ασενοκουμαρόλη (asenocoumarol-Sintrom)** (αντικατάσταση της φαινυλικής ομάδας της βαρφαρίνης από την ομάδα του νιτροφαινυλίου) (Εικόνα 4) και **η φαινπροκουμόνη (phenprocoumon-Marcumar)** (Εικόνα 5), όπου λείπει η ακετυλική ομάδα της βαρφαρίνης.



Εικόνα 3. Βαρφαρίνη<sup>12,13</sup>



Εικόνα 4. Ασενοκουμαρόλη<sup>12,13</sup>



Εικόνα 5. Φαινπροκουμόνη<sup>12,13</sup>

Παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των χρόνων υποδιπλασιασμού σε σχέση με εκείνον της βαρφαρίνης (40-70 ώρες). Η φαινοπροκουμίνη χαρακτηρίζεται από το μεγαλύτερο χρόνο υποδιπλασιασμού (90-140 ώρες) και χρειάζονται περίπου δυο εβδομάδες μέχρι να σταθεροποιηθεί η συγκέντρωσή της στο αίμα και τέλος η ασενοκουμαρόλη χαρακτηρίζεται από το μικρότερο χρόνο υποδιπλασιασμού στο αίμα (3-10 ώρες), το οποίο μας επιτρέπει να ελέγχουμε πιο στενά τη συγκέντρωσή της στο αίμα<sup>13</sup>.

### **4.3 Φαρμακοκινητικές-Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες**

Η βαρφαρίνη απαρτίζεται από ένα μείγμα δύο δραστικών μορφών εναντιομερών R- και S-, η προέλευσή του καθενός είναι από διαφορετικό μονοπάτι με την S-βαρφαρίνη να είναι 2-5 φορές πιο ισχυρή από το R-ισομερές στο αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Τα δυο εναντιομερή υποβάλλονται σε μεταβολισμό με μεσολάβηση CYP και προκύπτουν οι 3', 4', 6, 7, 8 και 10 υδροξυμεταβολίτες. Μείζονος σημασίας είναι η 7-υδροξυ-βαρφαρίνη που προκύπτει από S-βαρφαρίνη από το CYP2C9 και η 10-υδροξυ-βαρφαρίνη από το CYP3A4<sup>14</sup>.

Με την έναρξη της βαρφαρίνης δεν επιτυγχάνεται πλήρης αντιπηκτική δράση, καθώς απαιτείται χρόνος να αντικατασταθούν οι ενεργοί παράγοντες πήξης από τους μη ενεργούς, μη γ-καρβοξυλιωμένους παράγοντες πήξης. Το αντιπηκτικό αποτέλεσμα αρχικά οφείλεται στην ελάττωση του παράγοντα VII, ο οποίος έχει χρόνο ημίσειας ζωής 6 ώρες και συνδέεται με μια μικρή παράταση INR, χωρίς όμως να παρατηρείται πλήρης αντιθρομβωτική δράση. Η πλήρης αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης προϋποθέτει μείωση όλων των παραγόντων πήξης των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K (II, IX, X). Εξαιτίας του παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής αυτών των παραγόντων (36-72

ώρες), χρειάζεται αντίστοιχο χρονικό διάστημα για να επιτευχθεί πλήρες αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Μέχρι να αδρανοποιηθούν αυτοί οι παράγοντες πήξης II, IX και X (36-72 ώρες) προκύπτει **προθρομβωτική κατάσταση**, δηλαδή υπάρχει κίνδυνος θρόμβωσης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η βαρφαρίνη προκαλεί ελάττωση των επιπέδων των πρωτεϊνών C και S (οι οποίες πρωτεΐνες φυσιολογικά προκαλούν αναστολή των παραγόντων V, VIII) που όπως και ο παράγοντας VII έχουν βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (6 ώρες). Το σύστημα αιμόστασης προωθεί προσωρινά το σχηματισμό θρόμβων, οδηγώντας σε ένα προθρομβωτικό γεγονός. Για το λόγο αυτό αρχικά πρέπει να συγχρηγείται ηπαρίνη (ενός άμεσου αντιπηκτικού που έχει δράση επί της αντιθρομβίνης) μαζί με βαρφαρίνη για 3-5 ημέρες, η οποία ηπαρίνη αποσύρεται μετά από μερικές μέρες, όταν δηλαδή για 2 τουλάχιστον ημέρες το INR του ασθενούς είναι μεγαλύτερο του 2 (δηλαδή να επιτευχθεί ο πλήρης κουμαρινισμός) <sup>14</sup>.

Η δραστικότητα της βαρφαρίνης καθορίζεται κατά ένα μέρος από γενετικούς παράγοντες, όπως οι πολυμορφισμοί σε δυο γονίδια (VKORC1 και CYP2C9), οι οποίοι κατέχουν σημαντικό ρόλο στην απόκριση στη βαρφαρίνη. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου VKORC1 ερμηνεύουν το 30% και οι πολυμορφισμοί του CYP2C9 ερμηνεύουν το 10% της διακύμανσης που παρατηρείται στη δόση μεταξύ των ασθενών. Συγκεκριμένες μεταλλάξεις κάνουν το γονίδιο VKORC1 λιγότερο ευαίσθητο στην καταστολή από τη βαρφαρίνη. Το γεγονός αυτό εξηγεί γιατί οι Αφροαμερικανοί είναι σχετικά πιο ανθεκτικοί στη βαρφαρίνη, ενώ οι Ασιατικοί Αμερικανοί είναι περισσότερο ευαίσθητοι<sup>14</sup>.

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι υδατοδιαλυτές ουσίες με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, χορηγούνται από το στόμα και απορροφούνται ταχέως και πλήρως από τον πεπτικό σωλήνα (1-3 ώρες). Χαρακτηρίζονται από βραδεία έναρξη δράσης και μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής 36-72 ώρες, για το λόγο αυτό πρέπει να χορηγούνται μια

φορά ημερησίως (πίνακας 1). Η μακρά ημίσεια ζωή των κουμαρινικών σημαίνει ότι παραμένουν αποτελεσματικά για μερικές μέρες μετά τη διακοπή τους. Κυκλοφορούν συνδεδεμένα κατά 99% με πρωτεΐνες του πλάσματος (κυρίως αλβουμίνη), υπόκεινται ενζυματική υδροξυλίωση και απεκκρίνονται από τον οργανισμό μέσω της ουροποιητικής και γαστρεντερικής οδού. Ο μεταβολισμός πραγματοποιείται στο ήπαρ από οξειδωτικά ένζυμα της οικογένειας του κυτοχρώματος P-450. Τα CYP1A1, CYP1A2 και CYP3A4 μεταβολίζουν το R-εναντιομερές προς 6-, 8- και 10-υδροξυ-βαρφαρίνη, ενώ το CYP2C9 μεταβολίζει το φαρμακολογικά δραστικότερο S-εναντιομερές προς 6- και 7- βαρφαρίνη. Προτιμάται η λήψη τους με άδειο στομάχι <sup>14</sup>.

<b>Πίνακας 1. Χρόνοι υποδιπλασιασμού παραγόντων πήξης εξαρτώμενων από Βιταμίνη Κ</b>	
<b>Πρωτεΐνη</b>	<b>Χρόνος Υποδιπλασιασμού</b>
<b>ΠΑΡΑΓΩΝ VII</b>	4-6 ώρες
<b>ΠΡΩΤΕΪΝΗ C</b>	6 ώρες
<b>ΠΑΡΑΓΩΝ IX</b>	22 ώρες
<b>ΠΑΡΑΓΩΝ X</b>	24 ώρες
<b>ΠΡΩΤΕΪΝΗ Z</b>	60 ώρες
<b>ΠΡΩΤΕΪΝΗ S</b>	30 ώρες
<b>ΠΑΡΑΓΩΝ II</b>	60 ώρες

#### **4.4 Παρακολούθηση δράσης Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ**

**Ο χρόνος προθρομβίνης (Prothrombin Time, PT)** είναι η εξέταση που χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση του αντιπηκτικού αποτελέσματος των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Ο χρόνος προθρομβίνης αποτελεί ένα μέτρο εκτίμησης του χρόνου ενεργοποίησης της διαδικασίας πήξης και είναι μια συνηθισμένη μέτρηση στα εργαστήρια, η οποία αναπτύχθηκε από τον Armand Quick (1894-1978) το 1935<sup>15</sup>.

Ο χρόνος προθρομβίνης αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη στη μείωση τουλάχιστον των τριών από τους τέσσερις παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ (II, VII, X) και ελέγχει τον παράγοντα V και το ινωδογόνο. Κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής με κουμαρινικά, τις πρώτες ημέρες ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης (PT) αντανακλά την ελάττωση του ηπατικού παράγοντα VII, ο οποίος έχει χρόνο ημιζωής 6 ώρες, ενώ στις επόμενες 2-3 ημέρες ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης (PT) αντανακλά τη μείωση και των υπολοίπων παραγόντων πήξης, δηλαδή των II, IX και X.

Η μεθοδολογία μέτρησης του χρόνου προθρομβίνης (PT) βασίζεται στη μέτρηση του χρόνου που πήζει το πλάσμα του αίματος (σε θερμοκρασία 37°C) μετά την προσθήκη διαλύματος ασβεστίου (για την αναπλήρωση της ποσότητας του ασβεστίου που έχει δεσμευτεί από το αντιπηκτικό) και την προσθήκη ιστικής θρομβοπλαστίνης. Η θρομβοπλαστίνη είναι μια φωσφολιποπρωτεΐνη, η οποία βρίσκεται στον εγκέφαλο, στον πλακούντα και στον πνεύμονα και εμπεριέχει τον ιστικό παράγοντα (TF) και τα φωσφολιπίδια που είναι απαραίτητα για την εκκίνηση του καταρράκτη της πήξης. Ο παράγοντας VII του υπό εξέταση πλάσματος, τα ιόντα ασβεστίου και ο ιστικός παράγοντας (TF) δημιουργούν ένα σύμπλοκο με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Η απόκριση των θρομβοπλαστινών στην αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών ποικίλλει, γεγονός που εξαρτάται από την περιεκτικότητα σε φωσφολιπίδια, την πηγή προέλευσης και τη διαδικασία προετοιμασίας τους στο εργαστήριο. Μια θρομβοπλαστίνη με καλή απόκριση προκαλεί μεγαλύτερη παράταση του χρόνου προθρομβίνης (PT) για μια δεδομένη μείωση των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ σε σύγκριση με μια θρομβοπλαστίνη με μη επαρκή απόκριση. Ο δείκτης που χρησιμοποιείται για να εκτιμήσει την επαρκή ή μη απόκριση της θρομβοπλαστίνης είναι ο διεθνής δείκτης ευαισθησίας (**International Sensitivity**

**Index-ISI).** Κάθε θρομβοπλασίνη χαρακτηρίζεται από το ISI (δείκτης διεθνούς ευαισθησίας), ο οποίος εκφράζει ουσιαστικά την ευαισθησία της θρομβοπλαστικής σε σχέση με μια πρότυπη θρομβοπλαστική αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, που έχει τιμή ISI=1. Λόγω των διαφορών που υπάρχουν στη μεθοδολογία για τη μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και στην ποιότητα των βιοχημικών εργαστηρίων που χρησιμοποιούνται, έχει εισαχθεί ένα άλλο μέτρο της αντιπηκτικής δράσης, γνωστό ως **παγκόσμιος κανονικοποιημένος λόγος (International Normalized Ratio, INR).** Βάση του INR είναι ο λόγος (ratio):  $R = \text{χρόνος προθρομβίνης ασθενούς (PT}_{\text{test}}) / \text{χρόνος προθρομβίνης μάρτυρα (PT}_{\text{normal}})$ . Στη συνέχεια το R τροποποιείται με τη βοήθεια ενός εκθέτη που λέγεται **ISI (International Sensitivity Index)**, επομένως  $\text{INR} = R^{\text{ISI}}$ , δηλαδή  $\text{INR} = (\text{PT}_{\text{test}} / \text{PT}_{\text{normal}})^{\text{ISI}}$  και επειδή ISI=1, το  $\text{INR} = (\text{PT}_{\text{test}} / \text{PT}_{\text{normal}})$ . Το ISI ορίζεται από τον κατασκευαστή, έτσι ώστε το INR τόσο στη φυσιολογική όσο και στη θεραπευτική περιοχή να ισούται με το INR της πρότυπης θρομβοπλαστικής. Άρα διαφορετικές τιμές χρόνου προθρομβίνης (PT) (λόγω διαφορετικού ISI) που αναφέρονται στα ίδια δείγματα, δίνουν το ίδιο INR. Σκοπός δηλαδή του INR είναι η εξομοίωση των αποτελεσμάτων μεταξύ των εργαστηρίων που χρησιμοποιούν διαφορετικά αντιδραστήρια

15.

Η επίτευξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της αντιπηκτικής αγωγής με κουμαρινικά εξαρτάται από την τιμή του INR, το οποίο πρέπει να είναι εντός του θεραπευτικού στόχου, ο οποίος στόχος ποικίλει ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα για το οποίο το λαμβάνει ασθενής. Αν η τιμή του INR είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη από το στόχο, υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας ή θρομβοεμβολικής νόσου αντίστοιχα. Επομένως η αποτελεσματική αντιπηκτική θεραπεία εξαρτάται από το ποσοστό του χρόνου που ο ασθενής είναι μέσα σε θεραπευτικά όρια και αυτό εκτιμάται από ένα δείκτη ο οποίος αναφέρεται ως **θεραπευτικό εύρος (Time in the Therapeutic Range, TTR).**

Για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί προγράμματα με στόχο, κατά τη διάρκεια της αγωγής με κουμαρινικά, την αύξηση του χρονικού διαστήματος που η τιμή του INR είναι σε **θεραπευτικό εύρος** και αυτά περιλαμβάνουν κλινικές με αυστηρό έλεγχο της αντιπηκτικής αγωγής με ειδικό προσωπικό, καθώς επίσης και συσκευές που επιτρέπουν στον ίδιο ασθενή αυτοέλεγχο και ρύθμιση της δόσης του <sup>15</sup>.

#### **4.5 Δοσολογία-Αναστροφή Ανταγωνιστών Βιταμίνης Κ**

Η αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών ποικίλει μεταξύ των ατόμων και μερικές φορές ακόμα και στο ίδιο το άτομο. Έτσι λοιπόν, απαιτείται στενός έλεγχος της δοσολογίας για να αποφευχθεί η υπερδοσολογία ή η υποθεραπεία. Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη σχέση θεραπευτικού αποτελέσματος και δοσολογίας, όπως φαρμακοκινητικοί και φαρμακοδυναμικοί παράγοντες, γενετικοί παράγοντες, υποκείμενα νοσήματα, οι διατροφικές συνήθειες, η ελλιπής συμμόρφωση του ασθενούς και η μη καλή συνεργασία και επικοινωνία γιατρού και ασθενούς <sup>16</sup>.

Για τη δόση έναρξης πρέπει να πραγματοποιηθεί μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) για την οποία αρκεί η δειγματοληψία μιας σταγόνας αίματος από το δάκτυλο. Ιδανική δόση έναρξης δεν υπάρχει. Συνιστάται έναρξη με μικρές δόσεις, για παράδειγμα 5-10 mg ασενοκουμαρόλης, εφόσον το INR είναι  $\leq 1,3$ , με αύξηση σταδιακά της δόσης πάντα ανάλογα με την τιμή του INR και ταυτόχρονη συνεκτίμηση των παραγόντων που επηρεάζουν την αντιπηκτική απόκριση. Η χορήγηση να γίνεται σε σταθερή ώρα, η λήψη με άδειο στομάχι και με σταθερή κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν βιταμίνη Κ καθημερινά. Συνήθως επιτυγχάνεται INR 2 σε 4-5 ημέρες <sup>17,18,19</sup>.

Απαιτείται συχνή και στενή παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης, δηλαδή μέτρηση του INR, για την επίτευξη του βέλτιστου θεραπευτικού αποτελέσματος και

ελάχιστων παρενεργειών. Τις πρώτες μέρες μπορεί να γίνεται ο εργαστηριακός έλεγχος του INR κάθε μέρα μέχρι να τιτλοποιηθεί η δόση και να επιτευχθεί μια σταθερή θεραπευτική τιμή INR. Έχει βρεθεί ότι στην αρχή δεν απαιτούνται μεγάλες δόσεις κουμαρινικών αντιπηκτικών και η επίτευξη του επιθυμητού στόχου INR πρέπει να γίνεται σταδιακά, γιατί ελαττώνεται η πρωτεΐνη C με συνέπεια την εκδήλωση προθρομβωτικής κατάστασης.

Η ιδανική τιμή INR ποικίλλει ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις για τις οποίες χορηγούνται τα κουμαρινικά, αλλά στις περισσότερες καταστάσεις τιμή INR 2-3 είναι ικανοποιητική. Ωστόσο, σε ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες της καρδιάς, ο θεραπευτικός στόχος μπορεί να είναι τιμές INR 2,5-3,5 (ή ακόμα 3-4). Πρέπει να επισημανθεί πως τις τρεις πρώτες ημέρες της αντιπηκτικής θεραπείας με κουμαρινικά, τα επίπεδα των πρωτεϊνών C και S μειώνονται ταχύτερα από τους προπηκτικούς παράγοντες II, VII, IX και X. Συνεπώς αυτή η υπερπηκτική κατάσταση πρέπει να αντιμετωπίζεται με άλλες αντιπηκτικές θεραπείες (συνήθως κλασική ηπαρίνη ή ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους). Επίσης, η δόση συντήρησης εξαρτάται από το χρόνο προθρομβίνης-INR, με στόχο αυτός ο δείκτης να κυμαίνεται μέσα στο στενό θεραπευτικό εύρος<sup>17,18,19</sup>.

Σε περίπτωση **σκόπιμης ή τυχαίας υπερδοσολογίας** κουμαρινικών αντιπηκτικών μπορεί να παρατηρηθεί αιμορραγία. Μεγαλύτερος κίνδυνος παρατηρείται όταν η τιμή του INR είναι εκτός του θεραπευτικού εύρους. Για τη διαχείριση της αιμορραγίας υπάρχουν κάποιες οδηγίες-συστάσεις από το ACCP (American College Chest Physicians)<sup>17</sup>, από την Αμερικάνικη Κοινότητα Αναισθησιολόγων (ASA)<sup>18</sup>, την Ευρωπαϊκή Κοινότητα Αναισθησιολόγων (ESA)<sup>19</sup>, της Σκανδιναβικής Κοινότητας Αναισθησιολόγων<sup>20</sup>, της Κοινότητας των Αυστραλών Ειδικών στη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ASTH)<sup>21</sup> καθώς και από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία και οχτώ εταιρειών που σχετίζονται με τη διαχείριση αιμορραγιών σε ασθενείς υπό



αντιθρομβωτική αγωγή<sup>22</sup>. Σχετικά με τη διαχείριση ασθενών με αυξημένη τιμή του INR μεγαλύτερη από την τιμή-στόχο, η αντιμετώπιση που ακολουθείται είναι ανάλογα με το βαθμό αύξησης του INR. Έτσι σε περιπτώσεις χωρίς αιμορραγία και τιμή-στόχος < INR < 5, συνιστάται μείωση ή παράλειψη μιας ή περισσοτέρων δόσεων των κουμαρινικών, συχνότερος έλεγχος του INR και επανέναρξη της αγωγής με την ίδια ή μικρότερη δόση, όταν το INR επανέλθει σε θεραπευτικά επίπεδα. Για περιπτώσεις, όπου το  $5 < \text{INR} < 9$  χωρίς αιμορραγία, συνιστάται διακοπή των κουμαρινικών, συχνότερος έλεγχος του INR και αναπροσαρμογή της δόσης όταν η τιμή του INR επανέλθει μέσα στο θεραπευτικό εύρος, και εφόσον κρίνεται αναγκαίο χορήγηση βιταμίνης K από το στόμα (5 mg) (1C), ενώ στην περίπτωση που συνυπάρχει αιμορραγία πρέπει να γίνει άμεση διακοπή της αγωγής με κουμαρινικά, οπωσδήποτε χορήγηση βιταμίνης K (5-10mg) ενδοφλεβίως αργά και άμεση χορήγηση συμπλέγματος προθρομβίνης ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP). Επαναχορήγηση βιταμίνης K μπορεί να γίνει σε 12 ώρες, εφόσον το INR εξακολουθεί να είναι παρατεταμένο. Η ίδια αντιμετώπιση ισχύει και στην περίπτωση που το  $\text{INR} > 9$ <sup>23,24</sup>.

Τα αντίδοτα που υπάρχουν διαθέσιμα **για την αναστροφή των κουμαρινικών αντιπηκτικών** είναι η βιταμίνη K, το σύμπλεγμα προθρομβίνης (PCC) και το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP).

Η **χορήγηση βιταμίνης K** αποτελεί τον πιο απλό και διαδεδομένο τρόπο διόρθωσης του παρατεταμένου INR. Η βιταμίνη K<sub>1</sub> ή φυτομεναδιόνη ή φυλλοκινόνη (phylloquinone), το γνωστό κονάκιο, είναι αυτό που χορηγείται σε αιμορραγίες με παράταση του χρόνου προθρομβίνης (PT), με στόχο την έναρξη παραγωγής των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (II, VII, IX και X). Ο παράγοντας VII έχει το μικρότερο ρυθμό σύνθεσης, περίπου 6 ώρες, ενώ για την παραγωγή των υπολοίπων παραγόντων πήξης απαιτούνται περίπου 25-50 ώρες. Καθώς τα επίπεδα INR επηρεάζονται κυρίως από τον παράγοντα VII, ο δείκτης INR θα επανέλθει σε

φυσιολογικά επίπεδα σε 6 ώρες μετά τη χορήγηση της βιταμίνης Κ. Η βιταμίνη Κ χορηγείται είτε ενδοφλέβια είτε από του στόματος. Η χορηγούμενη **από το στόμα βιταμίνη Κ** (5mg) προκαλεί πολύ αργή (24 ώρες) αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών, επομένως δεν έχει κλινικό όφελος σε περιπτώσεις που απαιτείται ταχεία αναστροφή. Η χορηγούμενη ενδοφλεβίως βιταμίνη Κ επιτρέπει τη σύνθεση νέων λειτουργικών παραγόντων πήξης (περίπου σε 4-6 ώρες) αλλά όχι πλήρως. Μια μεγάλη δόση βιταμίνης Κ (5-10mg), χορηγούμενη ενδοφλεβίως, θα επαναφέρει το INR σε φυσιολογικά επίπεδα στους περισσότερους ασθενείς, αλλά η πλήρης αναστροφή είναι έκδηλη σε 24 ώρες από τη χορήγηση. Η παρεντερική χορήγηση της βιταμίνης Κ μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις ή αιμόλυση σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD. Επομένως, η βιταμίνη Κ πρέπει να χορηγείται αργά ενδοφλέβια, αραιωμένη σε φυσιολογικό ορό (σε >1 ώρα) για την αποφυγή αναφυλακτικών αντιδράσεων. Είναι απαραίτητο η χορήγηση της βιταμίνης Κ ενδοφλεβίως να πραγματοποιείται ταυτόχρονα με τη χορήγηση του συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) ή του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP), ώστε να ενεργοποιηθεί η ενδογενής σύνθεση των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ<sup>25,26,27</sup>.

**Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP-Fresh Frozen Plasma)** αυτό δηλαδή που απομένει μετά την αφαίρεση από το ολικό αίμα τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια με φυγοκέντρηση, ψύχεται στους -20°C και περιέχει όλους τους παράγοντες πήξης σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις. Για τη μετάγγιση απαιτείται καθορισμός ομάδας αίματος αλλά όχι διασταύρωση. Σε δόσεις 10-15 ml/Kg αποκαθιστά τους παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ άμεσα, αλλά όχι πλήρως. Η δράση του πλάσματος αρχίζει μέσα σε 10 λεπτά από τη χορήγηση, αλλά μπορεί να χρειαστούν μέχρι και 9 ώρες για να διορθωθεί πλήρως το INR. Ωστόσο, περιέχει σημαντικά μικρότερες συγκεντρώσεις παραγόντων πήξης σε σύγκριση με το σύμπλεγμα προθρομβίνης (PCC),

εγκυμονεί μεγαλύτερο κίνδυνο αλλεργικής αντίδρασης λόγω της μετάγγισης, θρομβοεμβολής και οξείας βλάβης των πνευμόνων (Acute Lung Injury-ALI), υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας λόγω του χορηγούμενου μεγάλου όγκου υγρών, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει μια προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια <sup>28</sup> .

**Το σύμπλεγμα προθρομβίνης (Prothrombin Complex Concentrates-PCC)** είναι αυτό που προκύπτει από την επεξεργασία του πλάσματος και περιλαμβάνει τους παράγοντες της πήξης II, VII, IX και X που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Προκαλεί ταχεία αναστροφή όλων των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης, μέσα σε 10-15 λεπτά και πρέπει να επισημανθεί πως τα συμπλέγματα προθρομβίνης πρέπει αυστηρά να χορηγούνται σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες. Είκοσι με τριάντα λεπτά μετά τη χορήγηση αυτών των παραγόντων πρέπει να μετρηθεί ξανά το INR και αν παραμένει μεγαλύτερο από 1.5, πρέπει να χορηγηθεί μια ακόμα δόση. Τα PCCs θεωρούνται **κλασικοί παράγοντες αναστροφής** των κουμαρινικών σε ασθενείς με σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία. Επίσης, συστήνεται η παρακολούθηση του ιονισμένου ασβεστίου  $Ca^{2+}$  και η διατήρησή του μέσα σε φυσιολογικές τιμές με χορήγηση αλάτων ασβεστίου  $Ca^{2+}$ , ειδικά σε περίπτωση μαζικής μετάγγιση αίματος <sup>29</sup> .

Υπάρχει το **σύμπλεγμα προθρομβίνης 3 παραγόντων (3-Factor prothrombin complex concentrates, 3F-PCC)**. Περιέχει μη ενεργοποιημένους παράγοντες II, IX, X και μικρότερη συγκέντρωση μη ενεργοποιημένου παράγοντα VII. **Είναι λιγότερο θρομβογόνο** από το σύμπλεγμα προθρομβίνης 4 παραγόντων (4-Factor prothrombin complex concentrates, 4F-PCC). Εκτός από τις περιπτώσεις αιμορραγίας λόγω λήψης κουμαρινικών αντιπηκτικών, ενδείκνυται και σε αιμορραγίες που οφείλονται σε συγγενή έλλειψη του παράγοντα IX (Αιμορροφιλία Β). Έχει αναφερθεί συχνότητα θρομβοεμβολής 0.7% με το σύμπλεγμα προθρομβίνης 3 παραγόντων συγκριτικά με το σύμπλεγμα προθρομβίνης 4 παραγόντων με το οποίο έχει παρατηρηθεί ποσοστό 1.8%

θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η συνιστώμενη δόση είναι **25-70 IU/Kg**, σε δυο δόσεις. Αντενδείκνυται σε περιπτώσεις αλλεργίας στην ηπαρίνη ή σε προηγούμενο ιστορικό θρομβοκυττοπενίας εξ'ηπαρίνης (Heparin Induced Thrombocytopenia-HIT) και στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται αλλεργική αντίδραση, υπόταση, κεφαλαλγία, ερύθημα, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Disseminated Intravascular Coagulation-DIC) και θρομβοεμβολικά επεισόδια <sup>30</sup>.

Το **σύμπλεγμα προθρομβίνης 4 παραγόντων (4-Factor prothrombin complex concentrates, 4F-PCC)** περιέχει μεγαλύτερη συγκέντρωση του παράγοντα VII σε σύγκριση με το σύμπλεγμα 3 παραγόντων και διατίθεται σε σύμπλεγμα με ενεργοποιημένο και μη ενεργοποιημένο παράγοντα VII. Το **σύμπλεγμα προθρομβίνης 4 παραγόντων (Non-activated 4-Factor prothrombin complex concentrates, 4F-PCC) με μη ενεργοποιημένο παράγοντα VII** περιέχει 25 φορές μεγαλύτερες συγκεντρώσεις παραγόντων πήξης (II, VII, IX, X) σε σχέση με το πλάσμα, όπως επίσης πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S και αντιθρομβίνη (ATIII). Επαναφέρει ταχύως τα επίπεδα των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης II, VII, IX, X, την πρωτεΐνη C και πρωτεΐνη S. Ενδείκνυται για καταστάσεις που απαιτείται ταχεία αναστροφή των κουμαρινικών όπως απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και επείγουσες επεμβάσεις και αντενδείκνυται σε περιπτώσεις με θρομβοκυττοπενία εξ'ηπαρίνης (Heparin Induced Thrombocytopenia-HIT), σε οξείες θρομβώσεις και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Disseminated Intravascular Coagulation-DIC). Η δόση εξαρτάται από το INR και το σωματικό βάρος. Συνιστώμενη δόση είναι **25-50 IU/Kg** (πίνακας 2), (σε σωματικό βάρος < 65 Kg 1500IU, σε σωματικό βάρος > 65 Kg 2000IU). Πιθανές παρενέργειες αποτελούν η κεφαλαλγία, η υπόταση και τα θρομβοεμβολικά συμβάντα όπως φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>31, 32, 33</sup>.

**Το σύμπλεγμα προθρομβίνης 4 παραγόντων (Activated 4-Factor prothrombin complex concentrates, 4F-PCC) με ενεργοποιημένο παράγοντα VII** περιέχει τους παράγοντες II, IX, X και τον ενεργοποιημένο παράγοντα VII. Επαναφέρει ταχύως τα επίπεδα των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (II, VII, IX, X) και ενδείκνυται για την αντιμετώπιση αυτόματων σοβαρών αιμορραγιών, για επείγουσες επεμβάσεις και σε αιμορραγίες που οφείλονται σε συγγενή έλλειψη του παράγοντα VIII και IX (Αιμορροφιλία A και B αντίστοιχα). Αντένδειξη αποτελούν καταστάσεις στις οποίες ο μηχανισμός πήξης είναι φυσιολογικός, σε οξείες θρομβώσεις ή εμβολές και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Disseminated Intravascular Coagulation-DIC). Είναι **περισσότερο θρομβογόνο** συγκριτικά με το σύμπλεγμα 3 παραγόντων και η συχνότητα θρομβώσεων είναι δοσοεξαρτώμενη. Οι ανεπιθύμητες δράσεις είναι ίδιες με αυτές που προκαλούν τα συμπλέγματα προθρομβίνης. Η συνιστώμενη δόση είναι **80-100 IU/Kg** <sup>31, 32, 33, 34</sup>.

<b>Πίνακας 2: Συνιστώμενες δόσεις συμπλέγματος προθρομβίνης 4 παραγόντων (PCC)</b>				
	<b>Αρχικό INR 1.5-2.5</b>	<b>Αρχικό INR 2.6-3.5</b>	<b>Αρχικό INR 3.6-10</b>	<b>Αρχικό INR &gt; 10</b>
<b>Στόχος INR: 0.9-1.3</b>	30 units/Kg	35 units/Kg	50 units/Kg	50 units/Kg
<b>Στόχος INR: 1.4-2</b>	15 units/Kg	25 units/Kg	30 units/Kg	40 units/Kg

Τέλος, ο **ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (Recombinant factor VIIa-rFVIIa)** πρόκειται για τον ενεργοποιημένο ανασυνδυασμένο πηκτικό παράγοντα VII. Ο παράγοντας VIIa συνδέεται με τον ιστικό παράγοντα (Tissue Factor-TF) και δημιουργείται ένα σύμπλοκο το οποίο ενεργοποιεί τον παράγοντα IX σε IXa και τον

παράγοντα X σε Xa, με συνέπεια τη μετατροπή προθρομβίνης σε θρομβίνη. Στη συνέχεια η θρομβίνη ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και τους παράγοντες V και VIII και με τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες τελικά σχηματίζεται θρόμβος. Έχει ένδειξη για τη διαχείριση, την αντιμετώπιση και την πρόληψη αιμορραγίας σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργείο ή επεμβατική διαδικασία και πάσχουν από αιμορροφιλία A ή B, συγγενή έλλειψη του παράγοντα VII, Glanzmann's θρομβασθένεια και προηγούμενη ή τρέχουσα αντίσταση σε μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν η αιμορραγία και οι θρομβώσεις, αρτηριακές και φλεβικές. Η συνιστώμενη δόση είναι **90 μg/Kg**.

#### 4.6 Θεραπευτικές ενδείξεις-Αντενδείξεις

**Κύρια ένδειξη** των κουμαρινικών αντιπηκτικών αποτελεί η θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή). Επίσης, χρησιμοποιούνται για την πρωτογενή πρόληψη θρομβοεμβολικών συμβάντων σε ασθενείς με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής και στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας, σε ασθενείς με μεταλλικές βαλβίδες της καρδιάς, για τη δευτερογενή πρόληψη (αποφυγή υποτροπής θρομβοεμβολικής νόσου), σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (3 μήνες). Ωστόσο υπάρχουν κάποιες καταστάσεις στις οποίες η χορήγηση των κουμαρινικών αντιπηκτικών αποτελεί μοναδική ένδειξη. Τέτοιες καταστάσεις είναι το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, οι πολυσυνδυαστικές θρομβοφιλίες, **οι μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες**, η νεφρική ανεπάρκεια σοβαρού βαθμού και ασθενείς σε αιμοκάθαρση, σε περίπτωση θρομβοπενίας εξ'ηπαρίνης (HIT-Heparin-induced thrombocytopenia) και τέλος ως εναλλακτική επιλογή της ηπαρίνης στην κύηση, σε

περίπτωση αλλεργίας στην ηπαρίνη ή σε μεταλλικές βαλβίδες μετά τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης<sup>35</sup>.

**Αντενδείξεις** χορήγησης των κουμαρινικών αντιπηκτικών αποτελούν ασθενείς με αιμορραγική διάθεση κάθε αιτιολογίας, η θρομβοπενία, η ύπαρξη έλκους του στομάχου ή του δωδεκαδακτύλου, η αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση, η ηπατική νόσος, η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, η οξεία περικαρδίτιδα, η πρόσφατη διενέργεια βιοψίας νεφρού ή ήπατος και το ιστορικό ενδοκράνιας κάκωσης. Επίσης, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της κύησης, διότι διέρχονται από τον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία στο έμβρυο. Επίσης συσχετίζονται με αυτόματες αποβολές, θνησιμότητα νεογνού και πρόωρο τοκετό. Τα κουμαρινικά μπορούν να προκαλέσουν επίσης τερατογένεση, δηλαδή διαφορετικές γενετικές ανωμαλίες ανάλογα με το τρίμηνο της εγκυμοσύνης κατά το οποίο χορηγούνται. Περιγράφεται ένα ποσοστό γενετικών ανωμαλιών μετά από έκθεση στη βαρφαρίνη ενδομητρίως από 5% μέχρι 30%.

**Στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης** πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τους, καθώς υπάρχει κίνδυνος να προκαλέσουν ένα σύνδρομο γνωστό ως εμβρυοπάθεια από βαρφαρίνη, το οποίο χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες του μυοσκελετικού συστήματος όπως ρινική υποπλασία, σκολίωση, ασβεστοποιήσεις σπονδυλικής στήλης, βραχυδακτυλία (δηλαδή κοντά δάκτυλα άνω και κάτω άκρων), χαμηλό βάρος σώματος κατά τη γέννηση και αναπτυξιακές ανωμαλίες. **Κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης**, τα κουμαρινικά συνδέονται με λιγότερες ανωμαλίες με τις πιο συχνές να είναι οι διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως η σπαστικότητα, οι επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές στους οφθαλμούς. Σχετικά με την περίοδο του θηλασμού, τα κουμαρινικά δε διέρχονται στο μητρικό γάλα και θεωρούνται ασφαλή για όσες γυναίκες επιθυμούν να θηλάσουν<sup>35</sup>.

#### 4.7 Αλληλεπιδράσεις-Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Η φαρμακοδυναμική και η φαρμακοκινητική των κουμαρινικών αντιπηκτικών επηρεάζονται από το μεταβολισμό τους, από την ποσότητα της βιταμίνης Κ που προσλαμβάνεται και απορροφάται, την ηπατική σύνθεση των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ, καθώς και από διάφορα φάρμακα ή διαταραχές που τροποποιούν την πήξη του αίματος ή τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την απάντηση των ασθενών στη θεραπεία με κουμαρινικά.

**Ηπατική λειτουργία:** Όπως είναι γνωστό το ήπαρ είναι η θέση δράσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών, όπου δρουν στη σύνθεση των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ, στη θέση που λαμβάνει χώρα η υδροξυλίωση των κουμαρινικών. Ανάλογα με τη λειτουργία του ήπατος, μπορεί να ενισχυθεί ή να μειωθεί το αντιπηκτικό αποτέλεσμα των κουμαρινικών. Για παράδειγμα, σε ηπατική κίρρωση, λόγω της μειωμένης σύνθεσης και του μειωμένου μεταβολισμού αυτών των παραγόντων πήξης, μπορεί να εμφανιστεί ενίσχυση του αντιπηκτικού αποτελέσματος των κουμαρινικών.

**Γενετικοί παράγοντες:** μεταλλάξεις και γενετικοί πολυμορφισμοί των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες υπεύθυνες για το μεταβολισμό των κουμαρινικών συμβάλλουν στη διαφορετική απόκριση των ασθενών στα κουμαρινικά. Επίσης, μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την αναγωγή του εποξειδίου της βιταμίνης Κ (VKORC1) επηρεάζουν την απόκριση των ασθενών.

**Υπερμεταβολικές καταστάσεις** όπως πυρετός, υπερθυρεοειδισμός ή αγωγή με θυροξίνη επάγουν τη δραστηριότητα των κουμαρινικών, αντίθετα ο υποθυρεοειδισμός (μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς) ελαττώνει το αντιπηκτικό αποτέλεσμα.



Πολλά **φάρμακα** αλληλεπιδρούν με τα κουμαρινικά και τροποποιούν το INR. Για το λόγο αυτό κατά την έναρξη λήψης ενός φαρμάκου το οποίο είναι γνωστό ότι παρουσιάζει αλληλεπιδράσεις με τα κουμαρινικά, αυξάνεται η συχνότητα ελέγχου του INR και προσαρμόζονται οι δόσεις μέχρι να βρεθεί η σωστή δόση. Συγκεκριμένα το αντιπηκτικό αποτέλεσμα των κουμαρινικών ενισχύεται όταν γίνεται συγχορήγηση με φάρμακα που δρουν με συνέργεια (πίνακας 3). Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν τη μεταβολική απέκκριση των κουμαρινικών μέσω οδών που αφορούν την οξείδωση των ισομερών της βαρφαρίνης ή μειώνουν τη σύνθεση των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ ή χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα πρωτεϊνών, τα οποία εκτοπίζουν τη βαρφαρίνη από τη λευκωματίνη του ορού και προκαλούν αύξηση της τιμής του INR λόγω αυξημένης κυκλοφορίας της δραστικής ουσίας του κουμαρινικού (σύνδεση των φαρμάκων με λευκωματίνη)<sup>36</sup>. Αντίθετα, η αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών μειώνεται από φάρμακα που δρουν ανταγωνιστικά (πίνακας 4), δηλαδή μέσω αύξησης της σύνθεσης των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ ή αύξησης του καταβολισμού των κουμαρινικών ή ελάττωσης της απορρόφησης των κουμαρινικών από το γαστρεντερικό. **Η τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη** αναστέλλει την κάθαρση της ισχυρής S-ισομερής μορφής της βαρφαρίνης, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της αντιπηκτικής δράσης των κουμαρινικών. Επίσης, **η αμιοδαρόνη** αναστέλλει την κάθαρση και των δυο ισομερών της βαρφαρίνης και αυξάνει το αντιπηκτικό αποτέλεσμα, ενώ **η σιμετιδίνη** και **η ομεπραζόλη** αναστέλλουν την κάθαρση της λιγότερο δραστικής μορφής (R-ισομερής μορφή) προκαλώντας μικρότερη ενίσχυση του αντιπηκτικού αποτελέσματος. Επίσης, **οι φιμπράτες, η προπανολόλη, τα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος** (μειώνουν τη φυσιολογική βακτηριακή χλωρίδα στο έντερο, η οποία αποτελεί σημαντική πηγή βιταμίνης K1), **οι κινολόνες, οι μακρολίδες, τα αντιμυκητιασικά, η μετρονιδαζόλη, η ισονιαζίδη και οι στατίνες** ενισχύουν τη

δράση των κουμαρινικών. Επιπλέον, τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως η **ασπιρίνη** μέσω αναστολής της κυκλοξυγενάσης, η **κλοπιδογρέλη**, η **τικλοδιπίνη** και φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ενισχύουν το αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Ο μηχανισμός δράσης αυτών των φαρμάκων σε συνδυασμό με τον κίνδυνο αλλοιώσεων του γαστρεντερικού βλεννογόνου αυξάνουν την πιθανότητα αιμορραγίας από το πεπτικό. Αντιθέτως, φάρμακα όπως η **ριφαμπικίνη** και η **καρβαμαζεπίνη** ενισχύουν την κάθαρση των κουμαρινικών και με τον τρόπο αυτό μειώνουν το αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Τέλος, η υπερβολική **χρήση οιοπνεύματος** επηρεάζει το μεταβολισμό των κουμαρινικών και καλό είναι να αποφεύγεται <sup>37</sup>.

<b>Πίνακας 3. Φάρμακα που αυξάνουν τη δραστηριότητα (με συνέργεια)</b>	
Ασπιρίνη-Σαλικυλικό	Ισονιαζίδη
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη	Κινιδίνη
Κορτικοειδή	Θυροξίνη
Αμινογλυκοσίδες	Αντικαταθλιπτικά-Αναστολείς Μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ)
Κεφαλοσπορίνες	Ανοσοκατασταλτικά
Ερυθρομυκίνη	Κυκλοφωσφαμίδη
Χλωραμφενικόλη	Μεθοτρεξάτη
Τετρακυκλίνη	Αντιόξινα
Σιμετιδίνη	Καθαρτικά
Αμοδαρόνη	Στατίνες
Παρακεταμόλη	Ταμοξιφένη
Μετρονιδαζόλη	Αναβολικά στεροειδή
Κινολόνες	Αλλοπουρινόλη
Σουλφοναμίδες	Φουροσεμίδα
Πενικιλίνη-Αμπικιλίνη	Φιβράτες

Πίνακας 4. Φάρμακα που μειώνουν τη δραστηριότητα (ανταγωνιστικά)	
Βιταμίνη Κ	Υδαντοΐνη
Αντισυλληπτικά	Καρβαμαζεπίνη
Ριφαμπικίνη	Σουκραλαφάτη
Χολεστυραμίνη	Αζαθειοπρίνη
Σπιρονολακτόνη	Βιταμίνη 12
Αντιϊσταμινικά	Βιταμίνη C (σε υψηλές δόσεις)
Βαρβιτουρικά	Γκριζεοφουλβίνη
Αλοπεριδίνη	

**Διατροφικές συνήθειες:** η βιταμίνη Κ προσλαμβάνεται με τη μορφή της φυλλοκινόνης από διάφορα φυτά. Σημαντικές διακυμάνσεις σχετικά με την προσλαμβανόμενη ποσότητα της βιταμίνης Κ παρατηρείται και σε υγιείς και σε ασθενείς με συννοσηρότητες. Η βαρφαρίνη αλληλεπιδρά με μερικά τρόφιμα, όπως επίσης και με διάφορα **βότανα** και **μπαχαρικά** (όπως **το τζίντζερ και το σκόρδο**) και άλλα που χρησιμοποιούνται στην ιατρική (όπως **το ginseng και το Ginkgo biloba**). Παρόμοιες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με **το έλαιο Borage ή τα ιχθυέλαια. Το St. John's Wort**, το οποίο χρησιμοποιείται σε κατάθλιψη ηπίου ως μετρίου βαθμού αυξάνει τα ένζυμα που διασπούν τη βαρφαρίνη, με συνέπεια μειωμένη αντιπηκτική δράση. Αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης Κ ικανή να ελαττώσει το αντιπηκτικό αποτέλεσμα των κουμαρινικών, μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες πράσινων λαχανικών, που λαμβάνουν συμπληρώματα που περιέχουν βιταμίνη Κ ή σε άτομα που κάνουν δίαιτα για απώλειας βάρους. Αντίθετα, πρόσληψη περιορισμένης ποσότητας

βιταμίνης Κ, όπως σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αντιβιοτικά, μπορεί να παρατηρηθεί ενίσχυση του αντιπηκτικού αποτελέσματος, μπορεί να παρατηρηθεί<sup>37</sup>.

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η **αιμορραγία** είναι η παρενέργεια που παρατηρείται πιο συχνά από τη λήψη των κουμαρινικών. Σοβαρή αιμορραγία μπορεί να παρατηρηθεί σε ένα ποσοστό 1-3% ετησίως και η θανατηφόρος αιμορραγία σε ποσοστό 0.2-0.25% ετησίως. Μπορεί να εμφανιστούν διάφορες μορφές αιμορραγίας, αλλά οι πιο σοβαρές είναι οι αιμορραγίες του κεντρικού νευρικού συστήματος με τον κίνδυνο να αυξάνεται κατά 7-10 φορές (ενδοεγκεφαλική αιμορραγία/αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο), η γαστρορραγία με κίνδυνο κατά 3 φορές περίπου αυξημένο και η αιμορραγία που αφορά το ουρογεννητικό σύστημα, τα οπισθοπεριτοναϊκά αιματώματα και το αιμοπερικάρδιο. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος της αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του INR και είναι εκτός θεραπευτικού εύρους, διπλασιάζεται μεν για κάθε μια μονάδα αύξησης του INR. Δυνητικοί παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία σχετιζόμενοι με τα κουμαρινικά αποτελούν η σύγχρονη λήψη αντιθρομβωτικών φαρμάκων (για παράδειγμα αντιαιμοπεταλιακά), αντιφλεγμονωδών, η μεγάλη ηλικία, τα συνυπάρχοντα νοσήματα (νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια) και οι διαιτητικές αλλαγές<sup>37</sup>.

**Το σύνδρομο του κυανού-πορφυρού δαχτύλου του ποδιού (purple toe syndrome)** (εικόνα 6), είναι μια σπάνια επιπλοκή που μπορεί να εκδηλωθεί νωρίς, συνήθως μέσα σε 3 με 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με κουμαρινικά. Οφείλεται στην εναπόθεση εστέρων χοληστερόλης στα τριχοειδή του δέρματος, με συνέπεια τη μείωση της αιματικής ροής (απόφραξη μικροκυκλοφορίας από έμβολα χοληστερίνης), η οποία δημιουργεί ένα κυανό πορφυρό χρώμα, είναι επώδυνη και

επιηρεάζει κυρίως το μεγάλο δάχτυλο του ποδιού, και άλλες περιοχές όπως η πελματιαία επιφάνεια και απαιτείται άμεση διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής<sup>38</sup>.



Εικόνα 6. Πορφυρό-κυανό δάχτυλο ποδιού<sup>38</sup>

Άλλες ανεπιθύμητες παρενέργειες από τη θεραπεία με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά αποτελούν **οι νεκρώσεις του δέρματος από τη βαρφαρίνη**. Αποτελεί μια ασυνήθη, αλλά σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας με κουμαρινικά, η οποία εμφανίζεται τις πρώτες τρεις ημέρες της αντιπηκτικής αγωγής και οφείλεται σε θρόμβωση των τριχοειδών εντός του λιπώδους ιστού (μαστός, κοιλιά, γλουτοί, μηροί). Έχει αναφερθεί ότι αυτή η επιπλοκή ίσως οφείλεται σε ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C ή της πρωτεΐνης S. Οι πρωτεΐνες C, S όπως έχει αναφερθεί είναι φυσικοί αναστολείς της πήξης. Δεδομένου ότι τα κουμαρινικά τις πρώτες μέρες της θεραπείας αναστέλλουν περισσότερο τη σύνθεση αυτών των πρωτεϊνών (λόγω του βραχύτερου χρόνου ημίσειας ζωής συγκριτικά με τους παράγοντες πήξης) μπορεί να δημιουργηθεί μια θρομβωτική κατάσταση, προκαλώντας μαζική θρόμβωση των μικρών αγγείων με δερματικές νεκρώσεις και γάγγραινα. Για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών προτείνεται η συγχορήγηση κουμαρινικών με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους μέχρι το INR να υπερβεί το 2 για τουλάχιστον 48 ώρες οπότε και διακόπτεται η ηπαρίνη, διότι η χορήγησή της για μακρά διάρκεια ενέχει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης<sup>39</sup>.

Τέλος, άλλη ανεπιθύμητη παρενέργεια των κουμαρινικών αποτελούν η **βαλβιδική και αγγειακή ασβεστοποίηση**, καθώς και ο κίνδυνος της **οστεοπόρωσης**. Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με κουμαρινικά, προκειμένου να επιτευχθεί σταθερή αντιπηκτική δράση, περιορίζουν τη λήψη της βιταμίνης Κ, η οποία είναι σημαντική για το μεταβολισμό των οστών. Επιπρόσθετα, η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητη για την καρβοξυλίωση συγκεκριμένων πρωτεϊνών των οστών με αποτέλεσμα η αναστολή της δράσης της από τα κουμαρινικά αντιπηκτικά να επιφέρει διαταραχή στη φυσιολογία του οστικού μεταβολισμού, οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης καταγμάτων.

#### **4.8 Συμπεράσματα**

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, οι αντιβιταμίνες Κ, χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην ιατρική για πάνω από μισό αιώνα. Ωστόσο, αυτά τα φάρμακα έχουν μειονεκτήματα, παρενέργειες και περιορισμούς στη χρήση τους, καθώς επηρεάζονται από τη λήψη τροφής και άλλων φαρμάκων. Έχουν καθυστερημένη έναρξη, μακρά διάρκεια δράσης, ασταθή και πολλές φορές μη προβλέψιμη σχέση δόσης/αποτελεσματικότητας, για το λόγο αυτό απαιτείται συχνός έλεγχος του INR και ρύθμιση της δόσης. Χαρακτηρίζονται επίσης από στενό θεραπευτικό παράθυρο, δηλαδή τιμή INR μικρότερη του 2 δεν προστατεύει από θρομβοεμβολική νόσο, ενώ τιμή INR μεγαλύτερη από 4 αυξάνει την πιθανότητα αιμορραγίας. Έτσι λοιπόν, παρόλο που η θεραπεία με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά δε χαρακτηρίζεται πάντα από επιτυχία και σίγουρα δεν είναι απαλλαγμένη από κινδύνους, ωστόσο τα κουμαρινικά κατέχουν ένα μεγάλο κεφάλαιο της μακρόχρονης εμπειρίας μας στην ιατρική.

## Κεφάλαιο 5

### Αρχές Περιεγχειρητικής Προσέγγισης Ασθενών υπό Ανταγωνιστές

#### Βιταμίνης Κ

##### 5.1 Διαχείριση ασθενών υπό Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ

Με τα σημερινά δεδομένα, ένα ποσοστό 10% κατ'έτος των ασθενών που βρίσκονται υπό αγωγή με αντιπηκτικά θα χρειαστεί να διακόψουν τη θεραπεία προσωρινά ώστε να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Για να διαχειριστεί ένας ιατρός περιεγχειρητικά ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, πρέπει να απαντηθούν τα εξής ερωτήματα <sup>40</sup> :

- 1) Ποιος είναι ο αιμορραγικός κίνδυνος της επέμβασης και ποιος του ασθενούς;
- 2) Ποιος είναι ο θρομβωτικός κίνδυνος της επέμβασης και ποιος του ασθενούς;
- 3) Αν η επέμβαση μπορεί να γίνει χωρίς να διακοπεί η αντιπηκτική αγωγή;
- 4) Αν πρέπει η αντιπηκτική αγωγή να διακοπεί προσωρινά, πότε πρέπει να γίνει πριν την επέμβαση;
- 5) Σε περίπτωση διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής, πότε θα εφαρμοστεί θεραπεία γεφύρωσης;
- 6) Πότε θα γίνει επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετεγχειρητικά;
- 7) Για τη διενέργεια περιοχικής αναισθησίας, αν αλλάζει η διαχείριση αυτών των ασθενών;

## 5.2 Εκτίμηση Αιμορραγικού Κινδύνου

Ο αιμορραγικός κίνδυνος καθορίζεται και από τον ίδιο τον ασθενή και από το είδος της χειρουργικής επέμβασης.

**Αιμορραγικός κίνδυνος που οφείλεται στην επέμβαση:** υπάρχουν διάφοροι ορισμοί για την αιμορραγία, οι οποίοι δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες για την εκτίμηση του κινδύνου της αιμορραγίας, αλλά χρησιμοποιούνται για να εκτιμήσουν τη βαρύτητα της αιμορραγίας.

**Με εξαίρεση τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις,** η εκτίμηση του κινδύνου της αιμορραγίας που σχετίζεται με την επέμβαση είναι αμφιλεγόμενη. Είναι δυνατόν και μέσα στο ίδιο νοσοκομείο μπορεί να παρατηρηθούν διαφορές ως προς την απώλεια της ποσότητας του αίματος που συμβαίνει κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης, εξαιτίας των διαφορετικών τεχνικών που εφαρμόζονται από τους χειρουργούς και δεδομένου ότι η πολυπλοκότητα μιας δεδομένης επέμβασης ποικίλλει. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν πίνακες για την εκτίμηση του κινδύνου της αιμορραγίας (πίνακας 6) που συνδέεται με τις συχνότερα διενεργούμενες επεμβάσεις, οι οποίοι βασίζονται στον κίνδυνο της αιμορραγίας κατά την περιεγχειρητική περίοδο και οι οποίοι έχουν εφαρμοστεί σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με κουμαρινικά και θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση <sup>41</sup>.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση στους πίνακες, οι επεμβάσεις κατηγοριοποιούνται σε **χαμηλού (low)** και **υψηλού (high)** αιμορραγικού κινδύνου και κάποιες φορές μπορεί να περιλαμβάνεται και κάποια **ενδιάμεση (intermediate)** κατηγορία (πίνακας 7). Εξίσου σημαντική με την αιμορραγία είναι και οι επιπτώσεις της, δηλαδή μια μικρή ποσότητα αίματος μπορεί να έχει σα συνέπεια αυξημένη θνητότητα, όπως σε επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη ή σε κεντρικούς νευραξονικούς αποκλεισμούς. Για αυτό το λόγο,



επεμβάσεις που χαρακτηρίζονται από μικρή συχνότητα αιμορραγίας, αλλά από σοβαρές επιπτώσεις κατηγοριοποιούνται ως υψηλού κινδύνου <sup>41</sup> .

<b>Πίνακας 5: Υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις <sup>42</sup></b>
Ουρολογικές επεμβάσεις: διουρηθρική προστατεκτομή, κυστεκτομή ή εκτομή όγκου κύστης, νεφρεκτομή ή βιοψία νεφρού
Εμφύτευση συσκευών καρδιάς (βηματοδότη ή απινιδιστή)
Εκτομή πολύποδα του κόλου, ειδικά χωρίς μίσχο > 1-2 cm
Επεμβάσεις σε όργανα με πλούσια αγγείωση: ήπαρ, σπλήνας, θυρεοειδής
Εντερεκτομές
Μείζονες επεμβάσεις με μεγάλη βλάβη των ιστών: αρθροπλαστικές, επεμβάσεις για καρκίνο, μείζονες επανορθωτικές πλαστικές επεμβάσεις
Καρδιοχειρουργικές και νευροχειρουργικές επεμβάσεις

**Πίνακας 6: Προτεινόμενη ταξινόμηση του αιμορραγικού κινδύνου διαφόρων επεμβατικών πράξεων <sup>43</sup>**

	Περιεγχειρητικός αιμορραγικός κίνδυνος	
	Χαμηλός (κίνδυνος για μέγιστη αιμορραγία τις 2 πρώτες ημέρες < 2%)	Υψηλός (κίνδυνος για μέγιστη αιμορραγία τις 2 πρώτες ημέρες 2-4%) *
<b>Καρδιο-θωρακοχειρουργική</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Βρογχοσκόπηση ± βιοψία</li> <li>• Αγγειογραφία (πλην των στεφανιαίων)</li> <li>• Τοποθέτηση βηματοδότη/απινιδιστή</li> <li>• ablation κολπικής μαρμαρυγής</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αορτο-στεφανιαία παράκαμψη</li> </ul>
<b>Οδοντιατρική χειρουργική</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Απλές εξαγωγές οδόντων</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολλαπλές εξαγωγές οδόντων</li> </ul>
<b>Γενική χειρουργική</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αποκατάσταση βουβωνοκήλης</li> <li>• Εκτομή μασχαλιαίων λεμφαδένων</li> <li>• Βιοψία: δέρματος, κύστεως, θυρεοειδούς, μαστού και λεμφαδένων</li> <li>• Αποκατάσταση συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα</li> <li>• Χολοκυστεκτομή</li> <li>• Αιμορροϊδεκτομή</li> <li>• Αποκατάσταση υδροκήλης</li> <li>• Ενδοσκοπήσεις γαστρεντερικού σωλήνα</li> <li>• Εκτομή κακοήθους εξεργασίας δέρματος</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ενδοσκοπικά καθοδηγούμενη βιοψία δια λεπτής βελόνης</li> <li>• Διαδερμική γαστροστομία</li> <li>• Εκτομή πολυπόδων</li> <li>• Θεραπεία κιστών</li> <li>• Σπληνεκτομή</li> <li>• Επεμβάσεις χοληφόρων</li> <li>• Πνευμοπεριτόναιο</li> <li>• Κολεκτομή</li> <li>• Μεγάλες καρκινικές επεμβάσεις</li> </ul>
<b>Ορθοπαιδική χειρουργική</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αρθροσκόπηση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αρθροπλαστική ισχίου/γόνατος</li> <li>• Επέμβαση ώμου, άκρου πόδα και άκρας χειρός</li> </ul>
<b>Ουρολογική/Γυναικολογική</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαστολή ουρήθρας</li> <li>• Απόξεση</li> <li>• Κοιλιακή υστερεκτομή</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Βιοψία νεφρού</li> <li>• Διουρηθρική εκτομή προστάτη</li> </ul>
<b>Λοιπές</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αφαίρεση κεντρικού φλεβικού καθετήρα</li> <li>• Αποκατάσταση καταρράκτη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής</li> <li>• Πεταλεκτομή</li> </ul>
<p>* Επεμβάσεις νευροχειρουργικές/ουρολογικές/τραχηλικής χώρας/κοιλιακής χώρας/κακοήθειας μαστού και οποιαδήποτε επέμβαση διάρκειας &gt; 45 λεπτών</p>		

**Αιμορραγικός κίνδυνος σχετιζόμενος με τον ασθενή:** Επιπλέον του κινδύνου αιμορραγίας που σχετίζεται με τη συγκεκριμένη επέμβαση, **δεν πρέπει να αγνοείται και ο αιμορραγικός κίνδυνος που οφείλεται στον ίδιο τον ασθενή.** Είναι επομένως απαραίτητο να εκτιμηθούν επιπλέον παράμετροι που σχετίζονται με τον ασθενή και μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη αιμορραγία. Οι παράμετροι αυτοί περιλαμβάνουν το ιστορικό προηγούμενου αιμορραγικού συμβάντος (ιδιαίτερα τους 3 τελευταίους μήνες), το ιστορικό αιμορραγίας μετά από παρόμοια επέμβαση ή μετά από προηγούμενη θεραπεία γεφύρωσης, τη διαταραχή των αιμοπεταλίων ποιοτικά ή ποσοτικά, τη συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων ή τιμές INR πέρα από τα θεραπευτικά επίπεδα σε περίπτωση λήψης ανταγωνιστών βιταμίνης Κ <sup>44</sup>.

Έχουν προταθεί πολλά συστήματα βαθμολόγησης για την αξιολόγηση του κινδύνου της αιμορραγίας με το συχνότερα χρησιμοποιούμενο το **HAS-BLED score** (πίνακας 7), το οποίο έχει φανεί ότι μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο αιμορραγίας περιεγχειρητικά. Επομένως, αν ένας ασθενής έχει **HAS-BLED score  $\geq$  3 έχει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά την περιεγχειρητική περίοδο**<sup>43</sup>. Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι παράγοντες όπως η μεταλλική βαλβίδα, η παρουσία καρκίνου και η θεραπεία ζεύξης στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, δηλαδή σε λιγότερο από 24 ώρες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας περιεγχειρητικά.

Πίνακας 7: HAS-BLED score <sup>45</sup>		
HAS-BLED score	Παράγοντες Κινδύνου	Βαθμός
<b>Hypertension</b>	Υπέρταση (αρρυθμιστη, ΣΑΠ > 160 mmHg)	<b>1</b>
<b>Abnormal</b>	Επηρεασμένη λειτουργία νεφρών ή ήπατος (αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση, κίρρωση, διαταραγμένοι δείκτες ηπατικής βιοχημείας)	<b>1 ή 2 (καθένα από 1)</b>
<b>Stroke</b>	Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο	<b>1</b>
<b>Bleeding</b>	Ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας ή αιμορραγικής προδιάθεσης	<b>1</b>
<b>Liable</b>	Ευμετάβλητο INR (χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους < 60% επί του συνολικού χρόνου λήψης)	<b>1</b>
<b>Elderly</b>	Ηλικιωμένοι (ηλικία > 65 έτη)	<b>1</b>
<b>Drug</b>	Φάρμακα (αντιαιμοπεταλιακά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή κατάχρηση αλκοόλ)	<b>1 ή 2 (καθένα από 1)</b>

Εκτός από το HAS-BLED score, άλλα συστήματα βαθμολόγησης είναι το ORBIT, ATRIA, HEMORRH<sub>2</sub>AGES <sup>46-50</sup> και το ABC-bleeding score το οποίο βασίζεται σε βιοδείκτες<sup>51</sup>. Αν και το ABC-bleeding score έχει φανεί ότι προβλέπει καλύτερα τον

κίνδυνο μιας μείζονος αιμορραγίας συγκριτικά με το ORBIT και το HAS-BLED score, είναι πιο περίπλοκο και δύσχρηστο στην καθ' ημέρα πράξη.

Πρέπει να τονισθεί πως ένας υψηλός βαθμός σε κάποιο από αυτά τα συστήματα, δε σημαίνει κατ' ανάγκη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, δεδομένου ότι κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου αυξάνουν ταυτόχρονα και το θρομβοεμβολικό κίνδυνο, αλλά ίσως πρέπει να κατευθύνει τους ιατρούς στην αναγνώριση και τροποποίηση των αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνων προκειμένου να μειώσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

### 5.3 Εκτίμηση Θρομβοεμβολικού Κινδύνου

Αντίστοιχα με τον αιμορραγικό κίνδυνο, και ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος καθορίζεται και από τον ίδιο τον ασθενή και από το είδος της χειρουργικής επέμβασης.

**Θρομβοεμβολικός κίνδυνος σχετιζόμενος με τον ασθενή:** Οι παράγοντες, οι οποίοι καθορίζουν το θρομβωτικό κίνδυνο, είναι η ύπαρξη μεταλλικής βαλβίδας, το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ή θρομβοεμβολικής νόσου. Στον πίνακα 8 περιγράφεται η κατηγοριοποίηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου του ασθενούς περιεγχειρητικά όπως προτείνεται από τις **Αμερικάνικες Οδηγίες (ACCP)**<sup>52,53</sup>, σύμφωνα με την οποία, παράγοντες όπως η παρουσία μεταλλικής βαλβίδας στη θέση της μιτροειδούς, η κολπική μαρμαρυγή και το πρόσφατο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή CHADS<sub>2</sub> βαθμολογία 5-6 (πίνακας 10), η πρόσφατη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση), η θρομβοφιλία ή ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, αυξάνουν τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

**Πίνακας 8: Προτεινόμενη κατηγοριοποίηση θρομβοεμβολικού κινδύνου στην περιεγχειρητική περίοδο<sup>53</sup>**

<b>Κίνδυνος</b>	<b>Μηχανική Βαλβίδα</b>	<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>	<b>Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος</b>
<b>Υψηλός (&gt;10%/έτος κίνδυνος για αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσο ή &gt;10%/μήνα για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο)</b>	Οποιαδήποτε μηχανική βαλβίδα στη θέση της μιτροειδούς	<b>Βαθμός CHADS<sub>2</sub> 5 ή 6</b>	<b>Πρόσφατη (&lt;3 μήνες) φλεβική θρομβοεμβολική νόσος</b>
	<b>Caged-ball or titling disc valve στη μιτροειδή/αορτική βαλβίδα</b>	<b>Πρόσφατο (&lt;3 μήνες) εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό</b>	Σοβαρή θρομβοφιλία
			Ανεπάρκεια πρωτεϊνών C, S ή αντιθρομβίνης
	<b>Πρόσφατο (&lt;6 μήνες) εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό</b>	Βαλβιδοπάθεια ρευματικής αιτιολογίας	Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
			Πολλαπλές θρομβοφιλίες
<b>Μέτριος (4-10%/έτος κίνδυνος για ΑΤΕ ή 4-10%/μήνα για VTE)</b>	Δίφυλλη αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας με μείζονες παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό	<b>Βαθμός CHADS<sub>2</sub> 3 ή 4</b>	<b>Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος τους τελευταίους 3-12 μήνες</b>
			Υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολική νόσος
			Μη σοβαρή θρομβοφιλία
			Παρουσία κακοήθειας
<b>Χαμηλός (&lt;4%/έτος κίνδυνος για ΑΤΕ ή &lt;2%/μήνα για VTE)</b>		<b>Βαθμός CHADS<sub>2</sub> 0 ή 2 (χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό)</b>	<b>Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος &gt; 12 μήνες πριν</b>

<b>Πίνακας 9: CHADS<sub>2</sub> Score</b> (εκτίμηση θρομβοεμβολικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή)		
<b>CHADS<sub>2</sub> score</b>	<b>Παράγοντες Κινδύνου</b>	<b>Βαθμός</b>
<b>Congestive Heart Failure</b>	Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια	<b>+1</b>
<b>Hypertension</b>	Αρτηριακή Υπέρταση	<b>+1</b>
<b>Diabetes</b>	Σακχαρώδης Διαβήτης	<b>+1</b>
<b>(Stroke)</b>	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή αναφερόμενα συμπτώματα Παροδικού Αγγειακού Εγκεφαλικού (Transient Ischemic Attack)	<b>+2</b>

Ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος εκτιμάται κατά παρόμοιο τρόπο σύμφωνα και με τις **Ευρωπαϊκές Οδηγίες (2014 ESC/ESA)** με τη διαφορά ότι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χρησιμοποιείται το σύστημα βαθμολόγησης CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (πίνακας 10) αντί του συστήματος CHADS<sub>2</sub><sup>54</sup>, το οποίο θεωρείται πιο ακριβές<sup>54</sup>.

Πίνακας 10: CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score	Παράγοντες Κινδύνου	Βαθμολογία
Cardiac Failure	Καρδιακή Ανεπάρκεια	1
Hypertension	Αρτηριακή Υπέρταση	1
Age	Ηλικία ≥ 75 έτη (διπλός βαθμός)	2
Diabetes	Διαβήτης	1
Stroke	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (διπλός βαθμός)	2
Vascular Disease	Αγγειακή νόσος	1
Age	Ηλικία: 65-74	1
Sex category, female	Φύλο (γυναίκες)	1

Επομένως, παράγοντες που αυξάνουν το θρομβοεμβολικό κίνδυνο είναι οι εξής:

- Κολπική μαρμαρυγή και CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥ 4
- Μηχανική βαλβίδα της καρδιάς ή πρόσφατα τοποθετημένη βιολογική
- Αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας (τους τελευταίους 3 μήνες)
- Ιστορικό πρόσφατης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (τους τελευταίους 3 μήνες)
- Θρομβοφιλία



Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι αυτά τα δυο συστήματα βαθμολόγησης (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc και CHADS<sub>2</sub>) αρχικά χρησιμοποιήθηκαν για να προβλέψουν τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή **επί απουσίας αντιπηκτικής αγωγής**, έτσι ώστε να καθοριστεί αν χρειάζεται ή όχι θεραπεία με αντιπηκτικά. Ωστόσο, μέχρι σήμερα αυτά τα συστήματα χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για να αναγνωριστούν ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έχουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά συμβάντα κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

**Θρομβωτικός κίνδυνος που οφείλεται στη χειρουργική επέμβαση (πίνακας 11):** επιπρόσθετα με τους παράγοντες που οφείλονται στον ασθενή, εδώ και χρόνια είναι γνωστό το προθρομβωτικό αποτέλεσμα που σχετίζεται με τις μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις και κυρίως παρουσία ενεργού καρκίνου, στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις και σε επεμβάσεις με θέση anti-Trendelenburg. Σε αυτές τις επεμβάσεις αυξάνεται ο κίνδυνος κατά τη μετεγχειρητική περίοδο για πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ως και 100 φορές. Επιπρόσθετα, ασθενείς με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τον πρώτο μήνα μετεγχειρητικά μετά από αγγειοχειρουργική ή νευροχειρουργική επέμβαση, ενώ μετά από επεμβάσεις κοιλίας ή πυέλου (για παράδειγμα χολοκυστεκτομή ή υστερεκτομή) ο κίνδυνος αυτός είναι μικρότερος<sup>55</sup>.

**Πίνακας 11: Θρομβωτικός κίνδυνος χειρουργικής επέμβασης**

<b>Χαμηλού κινδύνου &lt; 1%</b>	<b>Μέσου κινδύνου 1-5%</b>	<b>Υψηλού κινδύνου &gt; 5%</b>
Μαστός, οδοντιατρικές, οφθαλμολογικές, θυρεοειδεκτομή, επανορθωτικές, μικρές γυναικολογικές Μικρές ορθοπεδικές, μικρές ουρολογικές (διουρηθρική προστατεκτομή) Ενδαρτηρεκτομή ή ενδαγγειακή επέμβαση καρωτίδας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς	Σπληνεκτομή, χολοκυστεκτομή Αποκατάσταση διαφραγματοκίλης, αγγειοπλαστική περιφερικών αρτηριών, ενδαρτηρεκτομή ή ενδαγγειακή επέμβαση καρωτίδας σε συμπτωματικούς ασθενείς, ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, μείζονες ουρολογικές, γυναικολογικές, ορθοπεδικές, νευροχειρουργικές, επεμβάσεις κεφαλής, τραχήλου Μεταμόσχευση νεφρού, μικρές ενδοθωρακικές	Μείζονες επεμβάσεις σε αορτή και αγγεία, ανοιχτή επαναγγείωση άκρου ή ακρωτηριασμός ή εμβολεκτομή Ηπατεκτομή, γαστρεκτομή, οισοφαγεκτομή Επεμβάσεις σε χοληφόρα Διάτρηση εντέρου Ριζική κυστεκτομή Πνευμονεκτομή Επινεφριδιεκτομή Μεταμόσχευση ήπατος, πνευμόνων

#### 5.4 Θεραπεία Γεφύρωσης

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντιπηκτικά από του στόματος μακροχρόνια συχνά απαιτείται διακοπή για λόγους και διάρκεια που διαφέρουν ανά περίπτωση. Η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, όπως είναι γνωστό, εκθέτει τους ασθενείς σε υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο ακόμα και αν δεν υποβληθούν σε χειρουργείο. Το αν θα γίνει θεραπεία ζεύξης με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (HMMB) ή κλασική ηπαρίνη, είναι συχνό κλινικό δίλημμα.

**Στόχος της θεραπείας γεφύρωσης-ζεύξης είναι να μειώσει τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια, αφού γίνεται προσωρινή διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής,**

και να μειωθεί ο κίνδυνος για αιμορραγία σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου πράξεις. Έχει φανεί συνολικά σημαντική περιεγχειρητική πιθανότητα αιμορραγίας, με συνέπεια αύξηση της θνητότητας και της θνησιμότητας, χωρίς ταυτόχρονα να μειώνεται η εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων όταν γίνεται θεραπεία γεφύρωσης. Στην περιεγχειρητική διαχείριση των ανταγωνιστών της βιταμίνης K, η θεραπεία γεφύρωσης δεν είναι πάντα απαραίτητη. Παρ'όλα αυτά, οι κλινικοί ιατροί έχουν μια πιο επιθετική προσέγγιση όσον αφορά στη θεραπεία γεφύρωσης και επιλέγουν ως ρουτίνα τη γεφύρωση περιεγχειρητικά<sup>56, 57, 58</sup>.

### **5.5 Επανάραξη αντιπηκτικής αγωγής μετεγχειρητικά**

Σε ασθενείς που υφίστανται προσωρινή διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, η επανάραξη της κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, είναι δυνατόν να τους εκθέσει σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία.

Οι παράγοντες που καθορίζουν συνολικά το μετεγχειρητικό κίνδυνο για αιμορραγία, ο οποίος αντανάκλα τον αντίστοιχο κίνδυνο κατά την προεγχειρητική περίοδο είναι:

- Ο χρόνος επανάραξης της αγωγής με αντιπηκτικά
- Το είδος της επέμβασης
- Ποιο αντιπηκτικό χρησιμοποιήθηκε
- Τα διεγχειρητικά ευρήματα (επιπλοκές κατά τη διάρκεια της επέμβασης, αλλαγές ή ιδιαιτερότητες μιας συγκεκριμένης επέμβασης είναι δυνατό να μετατοπίσουν τον κίνδυνο για αιμορραγία προς τη μια ή την άλλη κατεύθυνση)

Η καλύτερη στρατηγική για την επανάραξη της αντιπηκτικής αγωγής μετεγχειρητικά είναι η εκτίμηση της επάρκειας της αιμόστασης και η αναμονή για να επιτευχθεί πλήρης αιμόσταση. Για την επανάραξη της αγωγής με αντιπηκτικά, δεν

πρέπει να ξεχνάμε πως πέρα από την ίδια αιμορραγία και οι πιθανές επιπλοκές της αιμορραγίας μπορεί να αυξήσουν τη θνητότητα και τη θνησιμότητα. Προκειμένου λοιπόν οι ασθενείς να έχουν όσο το δυνατόν μικρότερη έκθεση σε έναν πιθανό κίνδυνο για αιμορραγικά, αλλά και θρομβοεμβολικά συμβάντα, η συνολική διαχείριση πιθανώς απαιτεί μια ομαδική προσέγγιση, εκτός των θεραπόντων ιατρών<sup>56, 57, 58</sup> .

### **5.6 Επείγουσες επεμβάσεις και αναστροφή**

Στην περίπτωση του ασθενούς που πρέπει να υποβληθεί σε επείγουσα (εντός ολίγων ωρών) ή σε κατεπείγουσα επέμβαση (άμεση) και είναι σε αγωγή με ανταγωνιστές βιταμίνης K, κρίσιμης σημασίας είναι η άμεση διακοπή τους και η ελαχιστοποίηση απώλειας αίματος διεγχειρητικά με την εφαρμογή αναισθησιολογικών τεχνικών όπως, η ελεγχόμενη υπόταση, ο άμεσος έλεγχος και η διόρθωση της πήξης του αίματος με αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών και αποκατάσταση των τιμών του INR σε όσο το δυνατό πιο φυσιολογικές ή την εφαρμογή χειρουργικών τεχνικών όπως επαρκής αιμόσταση, καυτηρίαση αγγείων ή ίσχαιμος περίδεση.

Στην περίπτωση που η επέμβαση μπορεί να καθυστερήσει μέχρι 6 ώρες (επείγουσα), χορηγείται ενδοφλεβίως βιταμίνη K (5-10 mg), της οποίας το αποτέλεσμα είναι εμφανές σε 6-12 ώρες. Στην περίπτωση κατεπείγουσας επέμβασης, όπου απαιτείται άμεση αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών, μαζί με τη βιταμίνη K χορηγούνται και συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης (PCCs) ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP). Είναι απαραίτητη η συγχορήγηση βιταμίνης K και συμπυκνωμένων συμπλεγμάτων προθρομβίνης (PCCs), δεδομένου ότι η αποκατάσταση της πήξης του αίματος από τα συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης διαρκεί 12-24 ώρες, ενώ το

αντιπηκτικό αποτέλεσμα των κουμαρινικών διαρκεί από 20-60 ώρες μετά τη διακοπή τους<sup>59, 60</sup>.

### **5.7 Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ και περιοχική αναισθησία**

Οι τεχνικές περιοχικής αναισθησίας και αναλγησίας εφαρμόζονται σε όλο και αυξανόμενο αριθμό ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση και ασθενών με χρόνιο πόνο, για αυτό το λόγο απαντάται ολοένα και συχνότερα η ανάγκη για διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής περιεγχειρητικά. Η διενέργεια τεχνικών περιοχικής αναισθησίας επί παρουσίας αντιθρομβωτικών παραγόντων αυξάνει τον κίνδυνο για υπαραχνοειδή ή επισκληρίδιο αιμορραγία, συνέπειες ιδιαίτερα σοβαρές και δυσμενείς για τον ασθενή. Επεμβατικές πράξεις, όπως υπαραχνοειδής ή επισκληρίδιος αναισθησία απαιτούν επαρκή και φυσιολογική λειτουργία αιμόστασης και θεωρούνται επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

Δε συνιστάται η διενέργεια κεντρικών νευραξονικών αποκλεισμών ή εν τω βάθει περιφερικών νευρικών αποκλεισμών σε ασθενείς υπό θεραπεία με κουμαρινικά, για την πραγματοποίηση των οποίων απαιτείται η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Από την άλλη, οι περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τις ίδιες προϋποθέσεις, όπως και οι κεντρικοί νευραξονικοί αποκλεισμοί, με μια μικρή παρέκλιση, δηλαδή δε θεωρείται απαραίτητη η διακοπή των αντιπηκτικών, στα σημεία όπου τα αγγεία είναι συμπίεσιμα και ο χώρος ευένδοτος. Η επανέναρξη της αγωγής συνιστάται να γίνεται εφόσον επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση και αφαιρεθεί ο επισκληρίδιος καθετήρας στην περίπτωση ύπαρξής του<sup>61</sup>.

## 5.8 Συμπεράσματα

Η περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών που βρίσκονται υπό αγωγή με κουμαρινικά και προσέρχονται για χειρουργική επέμβαση πρέπει να βασίζεται στη συνεκτίμηση του **αιμορραγικού και του θρομβοεμβολικού κινδύνου και του ασθενούς και της επέμβασης.**

Αποφάσεις όσον αφορά στην προσωρινή διακοπή της αγωγής με αντιπηκτικά σε εκλεκτικές επεμβάσεις, στην ανάγκη θεραπείας ζεύξης ή όχι κατά τη διάρκεια της διακοπής και το χρόνο επανέναρξης της αγωγής μετεγχειρητικά, πρέπει να λαμβάνονται από την ιατρική ομάδα με συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων ιατρικών ειδικοτήτων, βασιζόμενοι στη συνολική προσέγγιση και εκτίμηση των ασθενών, αλλά και της επέμβασης στην οποία θα υπβληθεί.

## **Κεφάλαιο 6**

### **Μεθοδολογία**

#### **Σκοπός**

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να περιγράψει την περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών που βρίσκονται υπό αντιπηκτική αγωγή για μεταλλική βαλβίδα και πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σύμφωνα με τα υπάρχοντα μέχρι τώρα δεδομένα και οδηγίες.

#### **Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού**

Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθησαν όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, οι μελέτες παρατήρησης (προοπτικές και αναδρομικές), οι συστηματικές αναλύσεις και μετα-αναλύσεις, καθώς και οι κατευθυντήριες οδηγίες. Αναφορές περιστατικών, πειραματικές μελέτες και βιβλιογραφία σε άλλη γλώσσα πλην της Αγγλικής δε συμπεριλήφθησαν.

#### **Στρατηγική αναζήτησης**

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χωρίς χρονικό περιορισμό, στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PUBMED-MEDLINE, COCHRANE και SCOPUS. Η δευτερογενής αναζήτηση περιελάμβανε την εξέταση της βιβλιογραφίας των άρθρων για επιπρόσθετες μελέτες.

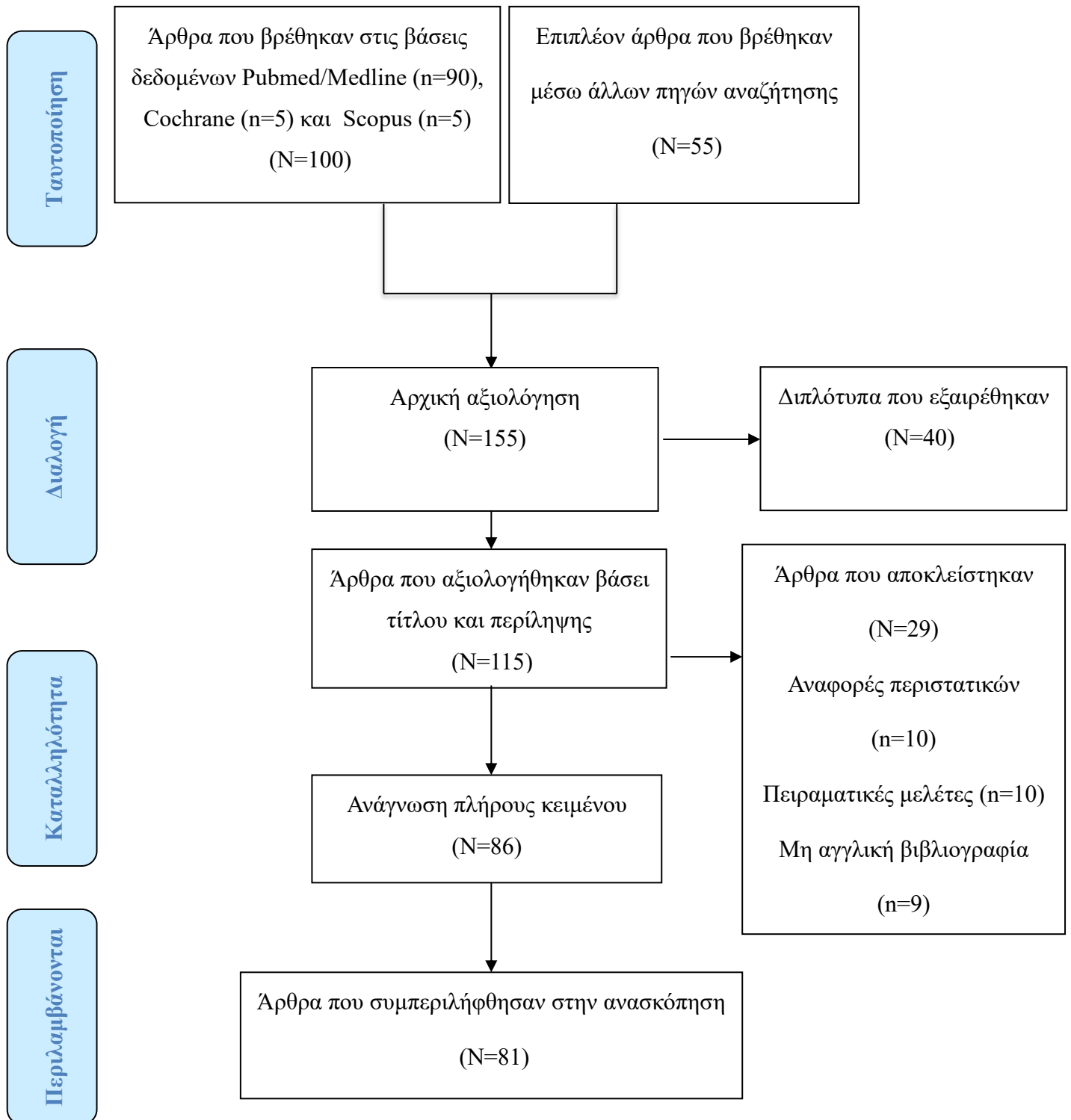
## Κεφάλαιο 7

### Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας ανευρέθησαν 90 άρθρα στη βάση δεδομένων Pubmed/Medline, 5 άρθρα στη βάση Cochrane και 5 άρθρα στη βάση Scopus. Από την αναζήτηση μέσω άλλων πηγών ανευρέθησαν επιπλέον 55 άρθρα. Αρχικά αξιολογήθηκαν 155 άρθρα από τα οποία εξαιρέθηκαν 40 διπλότυπα. Τα συνολικά άρθρα που αξιολογήθηκαν βάσει του τίτλου και της περίληψης ήταν 115 από τα οποία αποκλείστηκαν συνολικά 29 άρθρα στα οποία συμπεριλαμβάνονταν 10 αναφορές περιστατικών, 10 πειραματικές μελέτες και 9 άρθρα σε μη αγγλική γλώσσα. Συνολικά τα άρθρα που συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση ήταν 81 στα οποία συμπεριλαμβάνονται 4 τυχαιοποιημένες μελέτες και 77 άρθρα μεταξύ των οποίων μελέτες παρατήρησης (προοπτικές και αναδρομικές), ερευνητικές εργασίες, συστηματικές αναλύσεις και μετα-αναλύσεις καθώς και κατευθυντήριες οδηγίες (σχήμα 1).



**Σχήμα 1.** Αξιολόγηση και επιλογή των άρθρων που ανευρέθησαν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας



## Κεφάλαιο 8

### Συζήτηση

Η διαχείριση των αντιπηκτικών σε ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες της καρδιάς κατά τη διάρκεια της περιεπεμβατικής περιόδου έχει αποτελέσει αντικείμενο συζητήσεων τα τελευταία χρόνια λόγω του εκτιμώμενου ετησίου θρομβοεμβολικού κινδύνου που κυμαίνεται από 8% ως 22% χωρίς αγωγή<sup>62</sup>. Με τα κουμαρινικά, όμως, αυτός ο κίνδυνος μειώνεται κατά 80%<sup>62</sup>. Αντιστρόφως, η αντιπηκτική αγωγή αυξάνει τον κίνδυνο περιεγχειρητικής αιμορραγίας σε ποσοστό που εκτιμάται από 4% ως 8%, το οποίο συσχετίζεται άμεσα με την τιμή του INR<sup>62</sup>.

Για τη διαχείριση αυτών των ασθενών υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες από διάφορες επιστημονικές εταιρείες, όπως το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολόγων (American College of Cardiology-ACC), η Αμερικανική Ένωση Καρδιολόγων (American Heart Association-AHA), το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρών Θώρακος (American College of Chest Physicians-ACCP), η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (European Society of Cardiology-ESC), η Ευρωπαϊκή Κοινότητα Χειρουργών Θώρακος-Καρδιάς (European Association for Cardio-Thoracic Surgery-EACTS), το Αμερικάνικο Κολλέγιο Χειρουργών (American College of Surgeons-ACS), της Ιατρικής Κοινότητας της Αυστραλίας, της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Αναισθησιολόγων (European Society of Anaesthesiology and Intensive Care-ESAIC) καθώς και από την Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία (ΕΑΕ)<sup>63, 64, 65</sup>. Οι συστάσεις αυτές βασίζονται σε γνώμες ειδικών, μετα-αναλύσεις, μελέτες παρατήρησης και σε λιγοστά δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Για επεμβάσεις **με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο** (πίνακας 6), όπως επεμβάσεις καταρράκτη, εξαγωγές δοντιών και βιοψίες δέρματος **με χαμηλό ή υψηλό**

**θρομβοεμβολικό κίνδυνο**, η επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς διακοπή των κουμαρινικών (2C-ACCP, 1C-ESAIC) με εφαρμογή μέτρων τοπικής αιμόστασης και με την προϋπόθεση τα επίπεδα του INR το πρωί του χειρουργείου να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις κατώτερες θεραπευτικές τιμές<sup>66</sup>. Στην περίπτωση που η τιμή του INR είναι > 1.5 συστήνεται η χορήγηση βιταμίνης K (5mg) από το στόμα (1C-ESAIC)<sup>66</sup>. Υψηλής ποιότητας δεδομένα από την τυχαιοποιημένη μελέτη BRUISE έδειξαν ότι επεμβάσεις όπως η εμφύτευση βηματοδοτών και αυτόματων απινιδιστών μπορούν να πραγματοποιηθούν με ασφάλεια (μικρότερη συχνότητα αιμορραγίας) χωρίς διακοπή των κουμαρινικών σε σύγκριση με τη συχνότητα αιμορραγίας (μεγαλύτερος κίνδυνος) στην ομάδα ασθενών που διέκοψαν τα κουμαρινικά και έγινε θεραπεία γεφύρωσης<sup>66</sup>.

Σε ασθενείς με **υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο**, αλλά με **χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο**, συστήνεται **διακοπή των κουμαρινικών 3-5 ημέρες πριν την επέμβαση** (ανάλογα με το είδος των ανταγωνιστών της βιταμίνης K, συστήνεται **3 ημέρες διακοπής** για την **ασενοκουμαρόλη-Sintrom** και **5 ημέρες διακοπής** για τη **βαρφαρίνη-Warfarin**) και μέτρηση του INR καθημερινά προεγχειρητικά<sup>66</sup>. Όταν το INR μειωθεί σε επίπεδα  $\leq 2$  μπορεί να χορηγηθεί **ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (LMWH)** ή **κλασική ηπαρίνη** σε **δόση προφύλαξης**<sup>66</sup>. Η προγραμματισμένη επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί εφόσον η τιμή του INR είναι μικρότερη από 1.5 και έχουν παρέλθει 12 ώρες από την τελευταία δόση προφύλαξης<sup>66</sup>. **Μετεγχειρητικά**, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K μπορούν να χορηγηθούν εφόσον παρέλθουν **12-24 ώρες από την επέμβαση (1C-ESAIC)**, έχει επιτευχθεί **πλήρης αιμόσταση** και επιτρέπεται η λήψη από του στόματος<sup>66</sup>. Στο ενδιάμεσο χορηγείται **προφυλακτική δόση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (LMWH)** ή **κλασικής ηπαρίνης (5000 IU υποδορίως δυο φορές ημερησίως)** με την **πρώτη δόση να χορηγείται τουλάχιστον 6-8 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης (1C-ESAIC)**, η οποία διακόπτεται όταν οι τιμές του INR  $\geq 2$  και δε

συνιστάται γεφύρωση με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους ή κλασική ηπαρίνη εκτός αν δεν επιτρέπεται η λήψη των κουμαρινικών από του στόματος <sup>66</sup> .

Όπως είναι γνωστό σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο απαιτείται διακοπή των κουμαρινικών προεγχειρητικά, ωστόσο, η επιλογή των ασθενών στους οποίους θα εφαρμοστεί θεραπεία γεφύρωσης (bridging) δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Από μελέτες παρατήρησης έχει φανεί σημαντική πιθανότητα περιεγχειρητικής αιμορραγίας χωρίς ταυτόχρονη ελάττωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων με τη θεραπεία γεφύρωσης και συγκεκριμένα σε μια αναλογία αιμορραγία προς θρόμβωση 13:1 σε ασθενείς με γεφύρωση (ποσοστό που δε συμβαδίζει με την ασφάλεια των ασθενών) και σε ασθενείς χωρίς γεφύρωση 5:1<sup>66, 67</sup>. Σύμφωνα με την πρόσφατη προοπτική τυχαιοποιημένη **μελέτη BRIDGE**<sup>67,68</sup>, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα των θρομβοεμβολικών επεισοδίων μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει γεφύρωση και αυτών που δεν είχαν λάβει, ενώ ταυτόχρονα η ομάδα των ασθενών που είχαν λάβει γεφύρωση με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγίας. Πρέπει όμως να επισημανθεί πως η συγκεκριμένη μελέτη δεν συμπεριέλαβε ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες της καρδιάς, αλλά ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ελάχιστονες επεμβάσεις και με χαμηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο (CHADS<sub>2</sub> 2.3). Επομένως, η συγκεκριμένη μελέτη ίσως δεν είναι και η πιο αντιπροσωπευτική για ασθενείς με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο που υποβάλλονται σε επεμβάσεις με υψηλό αιμορραγικό και θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Στην περίπτωση ασθενών που λαμβάνουν επιπρόσθετα ασπιρίνη, το φάρμακο διακόπτεται 7 ημέρες, αν ο κίνδυνος για αιμορραγία που σχετίζεται με την επέμβαση είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο για θρομβωτικά συμβάντα (1B)<sup>69</sup>. Για όλες τις άλλες επεμβάσεις η θεραπεία με ασπιρίνη συνεχίζεται κανονικά (1B)<sup>69</sup>. Μετεγχειρητικά, η επανέναρξη της ασπιρίνης πρέπει να γίνει όσο το

δυνατόν πιο σύντομα, ιδανικά μέσα στις πρώτες 48 ώρες από το τέλος της επέμβασης, εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση και πάντα σύμφωνα με την κλινική κρίση<sup>69</sup>.

Με βάση τη βιβλιογραφία για ασθενείς που χαρακτηρίζονται από **υψηλό αιμορραγικό και υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο** απαιτείται **θεραπεία ζεύξης (IC-ESAIIC)**<sup>70</sup> με θεραπευτική δοσολογία, αλλά χρειάζεται εξατομικευμένη προσέγγιση σε ασθενείς ενδιάμεσου θρομβοεμβολικού κινδύνου με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο<sup>71, 72</sup>. Αντίθετα, σε ασθενείς χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου ή ενδιάμεσου θρομβοεμβολικού κινδύνου<sup>71, 72</sup> που διατρέχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο δε συνιστάται η θεραπεία γεφύρωσης<sup>71, 72</sup> (πίνακας 12). Για τη **θεραπεία γεφύρωσης** μπορεί να χρησιμοποιηθεί **η ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους υποδορίως ή η κλασική ηπαρίνη ενδοφλεβίως ή υποδορίως**<sup>71, 72</sup>.

Από διάφορες μελέτες, όπως από την πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης REGIMEN Registry<sup>71,72</sup> έχει φανεί πως η ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους είναι προτιμότερη και πιο διαδεδομένη (με εξαίρεση ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια) λόγω του καλύτερου φαρμακοκινητικού προφίλ (πιο προβλεπόμενη αντιπηκτική δράση) και της εύκολης εφαρμογής σε εξωνοσοκομειακή βάση χωρίς να απαιτείται νοσηλεία, με αποτέλεσμα μικρότερο οικονομικό κόστος. Στην περίπτωση της γεφύρωσης με **ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους σε θεραπευτική δοσολογία, η πρώτη δόση χορηγείται 24-48 ώρες μετά την τελευταία δόση των κουμαρινικών και η τελευταία δόση 24 ώρες πριν από την προγραμματισμένη επέμβαση (IC-ACCP)** και συνήθως στο μισό της συνολικής ημερήσιας δόσης<sup>72</sup>. Σε περίπτωση που η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $ClCr < 30$  ml/min η δοσολογία της ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους πρέπει να μειωθεί στο μισό με ταυτόχρονη παρακολούθηση των επιπέδων anti-Xa (0.3-0.7 U/ml) ή εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί η κλασική ηπαρίνη ενδοφλεβίως με στόχο η τιμή του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) να είναι 1.5-2.5

φορές μεγαλύτερη του φυσιολογικού<sup>72</sup>. Στην περίπτωση που χορηγηθεί κλασική ηπαρίνη συστήνεται διακοπή **4-6 ώρες πριν από την επέμβαση** και έλεγχο του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μια ώρα πριν από την επέμβαση<sup>72</sup>.

**Μετεγχειρητικά**, η χορήγηση των κουμαρινικών μπορεί να ξεκινήσει **12-24 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης (IC)**, αν και μόνο υπάρχει πλήρης αιμόσταση<sup>72</sup>. Η θεραπευτική δοσολογία της ηπαρίνης χορηγείται **24 ώρες μετά από επεμβάσεις χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου** και **48-72 ώρες μετά από επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (IC-ESAIC)** και εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση<sup>72</sup>. Όταν οι τιμές του INR φτάσουν τα επιθυμητά θεραπευτικά επίπεδα (περίπου 3-5 ημέρες αργότερα) διακόπτεται η χορήγηση της ηπαρίνης. Στην περίπτωση που δεν έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση και υπάρχει αυξημένος θρομβοεμβολικός κίνδυνος προτείνεται η χορήγηση ηπαρίνης σε προφυλακτική δόση<sup>72</sup>. Στον Πίνακα 12 παρουσιάζεται η προτεινόμενη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής και θεραπείας γεφύρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές βιταμίνης K και στον πίνακα 13 ένα πρωτόκολλο για τη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας<sup>69,72</sup>.

**Πίνακας 12. Προτεινόμενη διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής και θεραπείας γεφύρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές βιταμίνης Κ βάσει του θρομβοεμβολικού και αιμορραγικού κινδύνου**

	<b>Υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις</b>	<b>Χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις</b>	<b>Ελαχίστου αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις</b>
<b>Υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου</b>	Διακοπή θεραπείας Προτείνεται γεφύρωση με ΗΜΜΒ βάσει της κλινικής κρίσης και των πρόσφατων κατευθυντηρίων οδηγιών * +	Διακοπή θεραπείας Προτείνεται γεφύρωση με ΗΜΜΒ βάσει της κλινικής κρίσης και των πρόσφατων κατευθυντηρίων οδηγιών*	Μη διακόπτετε την αντιπηκτική αγωγή <sup>++</sup>
<b>Ενδιαμέσου θρομβοεμβολικού κινδύνου</b>	Σκεφτείτε διακοπή θεραπείας χωρίς γεφύρωση με ΗΜΜΒ βάσει της κλινικής κρίσης και των πρόσφατων κατευθυντηρίων οδηγιών * +	Σκεφτείτε διακοπή θεραπείας χωρίς γεφύρωση με ΗΜΜΒ βάσει της κλινικής κρίσης και των πρόσφατων κατευθυντηρίων οδηγιών*	Μη διακόπτετε την αντιπηκτική αγωγή <sup>++</sup>
<b>Χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου</b>	Διακοπή θεραπείας γεφύρωση με ΗΜΜΒ δεν είναι απαραίτητη <sup>+</sup>	Διακοπή θεραπείας γεφύρωση με ΗΜΜΒ δεν είναι απαραίτητη	Μη διακόπτετε την αντιπηκτική αγωγή <sup>++</sup>

\* Κολπική μαρμαρυγή: δε συστήνεται θεραπεία γεφύρωσης (Level 1), αλλά συστήνεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με βαθμολογία CHADS<sub>2</sub> (5 και 6). Μηχανικές καρδιακές βαλβίδες και θρομβοεμβολική νόσος (VTE): αναδρομικές μελέτες προτείνουν ότι η θεραπεία γεφύρωσης αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο χωρίς να μειώνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο.<sup>+</sup> Μπορεί να χορηγηθεί προφυλακτική δόση ΗΜΜΒ για προφύλαξη θρομβοεμβολική νόσου (VTE) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ή μείζονες επεμβάσεις με υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο.<sup>++</sup> Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της αγωγής την ημέρα του χειρουργείου.

**Πίνακας 13. Πρωτόκολλο διαχείρισης αντιπηκτικής αγωγής<sup>69</sup>**

<b>Ημέρα</b>	<b>Παρέμβαση</b>
<b>Προεγχειρητική Παρέμβαση</b>	
<b>-7 ως -10</b>	Εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου της επέμβασης, ανάγκης για θεραπεία ζεύξης και εργαστηριακές εξετάσεις (Hb, INR, πήξη, κρεατινίνη)
<b>-7</b>	Διακοπή ασπιρίνης ή οποιουδήποτε άλλου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα
<b>-5 ή -6</b>	Διακοπή βαρφαρίνης, όχι χορήγηση HMMB
<b>-4</b>	Διακοπή βαρφαρίνης, όχι χορήγηση HMMB
<b>-3</b>	Έναρξη HMMB σε θεραπευτική ή ενδιάμεση δόση * ( <b>HMMB σε θεραπευτική δόση:</b> ενοξαπαρίνη 1.5mg/Kg ημερησίως ή 1mg/Kg δυο φορές την ημέρα υποδορίως, δαλτεπαρίνη 200IU/Kg ημερησίως ή 100IU/Kg δυο φορές την ημέρα υποδορίως και τινζαπαρίνη 175IU/Kg μια φορά την ημέρα υποδορίως. Οι ενδιάμεσες δόσεις έχουν μελετηθεί λιγότερο)
<b>-2</b>	HMMB σε θεραπευτική ή ενδιάμεση δόση * ( <b>HMMB σε θεραπευτική δόση:</b> ενοξαπαρίνη 1.5mg/Kg ημερησίως ή 1mg/Kg δυο φορές την ημέρα υποδορίως, δαλτεπαρίνη 200IU/Kg ημερησίως ή 100IU/Kg δυο φορές την ημέρα υποδορίως και τινζαπαρίνη 175IU/Kg μια φορά την ημέρα υποδορίως. Οι ενδιάμεσες δόσεις έχουν μελετηθεί λιγότερο)
<b>-1</b>	Χορήγηση θεραπευτικής δόσης HMMB όχι λιγότερο από 24 ώρες πριν από την επέμβαση και στο μισό της ημερήσιας συνολικής δόσης, έλεγχος INR, προχωρήστε με την επέμβαση, αν INR < 1.5 [αν 1.5 < INR < 1.8 διόρθωση με χορήγηση βιταμίνης Κ σε μικρή δόση (1-2.5mg)]
<b>Ημέρα Παρέμβασης</b>	
<b>0 ή +1</b>	Επανάναρξη βαρφαρίνης στη δόση συντήρησης το ίδιο απόγευμα ή το πρωί μετά την επέμβαση
<b>Μετεγχειρητική Παρέμβαση</b>	
<b>+1</b>	Βαρφαρίνη σε δόση συντήρησης Χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος: έναρξη HMMB στην προκαθορισμένη δόση Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος: όχι χορήγηση θεραπευτικής HMMB, αν δεν υπάρχει αιμορραγία προφυλακτική HMMB
<b>+2 ή +3</b>	Βαρφαρίνη σε δόση συντήρησης Χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος: συνέχιση HMMB Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος: επανάναρξη HMMB στην προκαθορισμένη δόση
<b>+4</b>	Βαρφαρίνη σε δόση συντήρησης Χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος: εκτίμηση INR (διακοπή HMMB αν INR > 1.9) Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος: εκτίμηση INR (διακοπή HMMB αν INR > 1.9)
<b>+7 ως +10</b>	Βαρφαρίνη σε δόση συντήρησης Χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος: εκτίμηση INR Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος: εκτίμηση INR



Η **περιοχική αναισθησία** ταξινομείται και αντιμετωπίζεται ως παρέμβαση **υψηλού αιμορραγικού κινδύνου**<sup>73</sup>. Κατά τη διενέργεια της περιοχικής αναισθησίας μπορεί να προκληθεί αιμάτωμα από τη χρήση των αντιπηκτικών με μια συχνότητα 1:150.000 όσον αφορά στην επισκληρίδιο αναισθησία και 1:220.000 όσον αφορά στην υπαραχοειδή αναισθησία<sup>73</sup>. Γενικά, έχουν αναφερθεί κάποιες οδηγίες-συστάσεις από διάφορες επιστημονικές εταιρείες, οι οποίες βασίζονται σε γνώμες ειδικών και αναφορές περιστατικών στη διεθνή βιβλιογραφία<sup>73</sup>. Για τις αποφάσεις σχετικά με τη διαχείριση των αντιπηκτικών και τη διενέργεια περιοχικής αναισθησίας απαιτείται συνεκτίμηση της προτεινόμενης τεχνικής και του συγκεκριμένου ασθενούς.

Οι συστάσεις των Σκανδιναβικών χωρών<sup>74</sup> και της Ευρωπαϊκής Αναισθησιολογικής Εταιρείας και Εντατικής Ιατρικής (ESAIC) ακολουθούν μια προσέγγιση με ιδιαίτερη βαρύτητα στην ασφάλεια. Οι πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής (ASRA)<sup>75</sup> και Ευρωπαϊκής Εταιρείας Περιοχικής Αναισθησίας (ESRA) και Αλγολογίας, των Εταιρειών Νευροτροποίησης, του Παγκοσμίου Ινστιτούτου για τον Πόνο (WIP) και της Αμερικανικής Ακαδημίας Πόνου (AAPM)<sup>76</sup> βασίστηκαν σε προηγούμενες οδηγίες της ASRA, της ESAIC και σε υπάρχουσες αναφορές σχετικά με επεμβατικές τεχνικές πόνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτικούς παράγοντες<sup>74, 75, 76, 77, 78</sup>. Οι οδηγίες αυτές δίνουν ιδιαίτερο βάρος στην ασφάλεια των ασθενών, καθώς αναφέρονται σε προγραμματισμένες επεμβατικές τεχνικές σε ασθενείς με πολλαπλή συννοσηρότητα, και εφιστούν την προσοχή ιδιαίτερα στη συγχορήγηση και άλλων φαρμάκων που είναι δυνατόν να επηρεάσουν έμμεσα την πήξη<sup>74, 75, 76, 77, 78</sup>. Προς την ίδια κατεύθυνση προσπαθούν να συνεισφέρουν και οι συστάσεις από την Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία. Καμία, όμως, από τις συστάσεις αυτές δεν πρέπει να θεωρηθεί απόλυτα ασφαλής, διότι ακόμα και με την τήρηση αυστηρών χρονικών διαστημάτων, και χωρίς τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής ή διαταραγμένης πηκτικής λειτουργίας, υπάρχει κίνδυνος

αιματώματος. Πρέπει να τονισθεί επίσης ότι η διαδικασία αφαίρεσης του καθετήρα ενέχει τον ίδιο κίνδυνο, όπως και η διαδικασία τοποθέτησής του. Για αυτό απαιτείται η τήρηση των συνιστώμενων χρονικών διαστημάτων από τα αντιπηκτικά, καθώς και η παρακολούθηση του ασθενούς το πρώτο 24 ώρο μετά την αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα για νευρολογική σημειολογία<sup>74, 75, 76, 77, 78</sup>.

Για τη διενέργεια της περιοχικής αναισθησίας η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη διακόπτονται 5 ημέρες και 3 ημέρες αντίστοιχα και αντικαθίσταται από LMWH ή κλασική ηπαρίνη (σε προφυλακτική ή θεραπευτική δόση)<sup>74, 75, 76, 77, 78</sup>. Η τιμή του INR πρέπει να είναι  $\leq 1.4$  σύμφωνα με τις οδηγίες των Σκανδιναβικών χωρών<sup>74</sup> και με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες<sup>75</sup>, με τις Αμερικάνικες να είναι 'πιο συντηρητικές' στις τιμές του INR, σύμφωνα με τις οποίες το INR πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά σε φυσιολογικά επίπεδα  $\leq 1.2$ <sup>76</sup>. Ο καθετήρας πρέπει να αφαιρείται όταν το INR είναι  $< 1.5$  (σύμφωνα με τις οδηγίες της ASRA)<sup>77,78</sup>. Κατά την ατυχηματική αφαίρεση του καθετήρα με τιμές  $\text{INR} > 1.5$ , επιβάλλεται η νευρολογική παρακολούθηση του ασθενούς για περισσότερες από 24 ώρες, ενώ ο καθετήρας οπωσδήποτε δεν πρέπει να αφαιρείται προγραμματισμένα αν το INR είναι σε θεραπευτικές τιμές<sup>77,78</sup>. Μετά την αφαίρεση του καθετήρα μπορεί να χορηγηθεί αμέσως η πρώτη δόση των κουμαρινικών σύμφωνα με την ESAIC και την ASRA με ταυτόχρονη νευρολογική παρακολούθηση για τουλάχιστον 24 ώρες (2C)<sup>78,79</sup>.

Σε περίπτωση χορήγησης ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (HMMB) τα επίπεδα του anti-Xa δεν μπορούν να προβλέψουν τον κίνδυνο για αιμορραγία για αυτό και δε συστήνεται η μέτρηση του<sup>78,79</sup>.

- **Χορήγηση HMMB προεγχειρητικά:** ο κεντρικός αποκλεισμός διενεργείται 12 ώρες μετά από προφυλακτική δόση (1C) και 24 ώρες μετά από θεραπευτική

**δόση (1C). Η αντιπηκτική δράση είναι η μέγιστη 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση της ΗΜΜΒ.**

- Αν χορηγείται ΗΜΜΒ περισσότερες από 5 ημέρες απαιτείται έλεγχος των αιμοπεταλίων.
- **Χορήγηση ΗΜΜΒ μετεγχειρητικά<sup>78,79</sup>:**
  - **Μονό σχήμα** (μια δόση προφύλαξης μια φορά την ημέρα): η πρώτη δόση χορηγείται **τουλάχιστον 12 ώρες μετά τον αποκλεισμό** και ακολουθεί η δεύτερη 24 ώρες μετά την πρώτη δόση.
  - Ο καθετήρας αφαιρείται 12 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης ΗΜΜΒ και τουλάχιστον 4 ώρες πριν την επόμενη δόση (1C).
  - **Διπλό σχήμα** (δυο προφυλακτικές δόσεις ημερησίως): αυτό το σχήμα δοσολογίας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιματώματος. Συστήνεται η πρώτη δόση να χορηγείται την επόμενη μέρα της επέμβασης και **όχι νωρίτερα από 12 ώρες μετά την περιοχική αναισθησία.**
  - Συστήνεται ο καθετήρας να αφαιρείται πριν την έναρξη της ηπαρίνης με την πρώτη δόση να χορηγείται 4 ώρες μετά την αφαίρεση (1C-ASRA,ESAIC).
  - **Μονό ή διπλό σχήμα** (θεραπευτική δόση): η πρώτη θεραπευτική δόση χορηγείται 24 ώρες μετά την περιοχική αναισθησία για επεμβάσεις χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου και 48-72 ώρες για επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.
  - Ο καθετήρας αφαιρείται 24 ώρες μετά τη χορήγηση της θεραπευτικής δόσης και τουλάχιστον 4 ώρες πριν από την επόμενη δόση (ως και 12 ώρες πριν την επόμενη δόση επί παρουσίας αίματος στον καθετήρα) (1C-ASRA,ESAIC).

- Σε περίπτωση χορήγησης **κλασικής ηπαρίνης**<sup>78,79</sup> :
  - **Η προφυλακτική ηπαρίνη υποδορίως (μέχρι 10.000 IU/24ωρο)** δεν αποτελεί αντένδειξη για τη διενέργεια περιοχικής αναισθησίας, υπό την προϋπόθεση ότι ο μηχανισμός της πήξης είναι φυσιολογικός και στον ασθενή δε συγχωρηγούνται άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη. **Η διενέργεια του αποκλεισμού ή η αφαίρεση του καθετήρα γίνεται 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόση ηπαρίνης** και εφόσον το aPTT και τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικά (2C-ASRA,ESAIC).
  - **Η επόμενη δόση της ηπαρίνης χορηγείται τουλάχιστον μια ώρα μετά τη διενέργεια του αποκλεισμού ή την αφαίρεση του καθετήρα (1A ASRA,ESAIC).**
  - Αν χορηγούνται **θεραπευτικές δόσεις ηπαρίνης υποδορίως (10.000-20.000 IU/24ωρο και > 20.000 IU/24ωρο)**, συστήνεται η διενέργεια του αποκλεισμού **12 ώρες και 24 ώρες μετά τη χορήγηση αντίστοιχα (2C-ASRA,ESAIC)** και αν χορηγείται **ενδοφλεβίως**, συστήνεται η διενέργεια του αποκλεισμού **4-6 ώρες μετά τη χορήγηση και εφόσον το aPTT και τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικά (1A-ASRA,ESAIC).**
  - **Ο καθετήρας αφαιρείται 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση της ηπαρίνης (1A-ASRA,ESAIC)** και η χορήγηση της ηπαρίνης γίνεται **τουλάχιστον μια ώρα μετά τη διενέργεια ή την αφαίρεση του καθετήρα (ή ως και 12 ώρες μετά από αιματηρή παρέμβαση) (1A- ASRA,ESAIC).**

Στον Πίνακα 14 παρουσιάζονται οι συστάσεις διαφόρων αναισθησιολογικών εταιρειών για κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς.

**Πίνακας 14. Συστάσεις για τη διενέργεια κεντρικών νευρικών αποκλεισμών σε ασθενείς που λαμβάνουν ΗΜΜΒ, κλασική ηπαρίνη, ασενοκουμαρόλη/βαρφαρίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (όλα τα διαστήματα σε ώρες) <sup>74,75,76,77,78,79</sup>**

	<b>ASRA</b>	<b>EAE</b>	<b>ESAIC</b>
<b>Για παρακέντηση με ή χωρίς τοποθέτηση καθετήρα μετά από:</b>			
<b>Προφυλακτική δόση ΗΜΜΒ</b>	10-12 ώρες	12 ώρες	12 ώρες
<b>Θεραπευτική δόση ΗΜΜΒ</b>	24 ώρες	24 ώρες	24 ώρες
<b>Χορήγηση ΗΜΜΒ μετά από παρακέντηση με ή χωρίς τοποθέτηση καθετήρα</b>	6-8 ώρες	6 ώρες (8 σε τραυματική)	4 ώρες
<b>Αφαίρεση καθετήρα μετά από ΗΜΜΒ (μόνο για προφυλακτική δόση*)</b>	10-12 ώρες	12 ώρες	12 ώρες
<b>Χορήγηση ΗΜΜΒ μετά από αφαίρεση καθετήρα (προφυλακτική ή θεραπευτική)</b>	> 2 ώρες	6 ώρες (12 σε τραυματική ή θεραπευτική δόση)	4 ώρες
<b>Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ (πριν την παρακέντηση/τοποθέτηση καθετήρα)</b>	Πρωτογενής: διακοπή 6 ημέρες προαιρετικά Δευτερογενής: εξατομικευμένη προσέγγιση	Πρωτογενής: διακοπή 3 ημέρες προαιρετικά Δευτερογενής: εξατομικευμένη προσέγγιση	Ελεύθερα, προσοχή στη συνέργεια με ΗΜΜΒ, ΜΣΑΦ
<b>Μετά από παρακέντηση/αφαίρεση καθετήρα</b>	24 ώρες	24 ώρες	24 ώρες

**\* Η αφαίρεση του καθετήρα πρέπει να γίνει πριν την έναρξη της θεραπευτικής δόσης. Εάν έχει παραμείνει, πρέπει να αφαιρεθεί 24 ώρες μετά την τελευταία δόση και να καθυστερήσει ως και 12 ώρες την επόμενη θεραπευτική δόση**

**Πίνακας 14. Συστάσεις για τη διενέργεια κεντρικών νευρικών αποκλεισμών σε ασθενείς που λαμβάνουν ΗΜΜΒ, κλασική ηπαρίνη, ασενοκουμαρόλη/βαρφαρίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (όλα τα διαστήματα σε ώρες)<sup>74,75,76,77,78,79</sup> (Συνέχεια)**

	ASRA	EAE	ESA
<b>Κλασική ηπαρίνη (προφυλακτική δόση &lt;15.000IU/ημέρα) IV/SC (πριν από παρακέντηση, τοποθέτηση ή αφαίρεση καθετήρα)</b>	4-6 ώρες	4-6 ώρες	4-6 ώρες
<b>Κλασική ηπαρίνη (προφυλακτική δόση &lt;15.000IU/ημέρα) IV/SC (μετά από παρακέντηση, τοποθέτηση ή αφαίρεση καθετήρα)</b>	1 ώρα	1 ώρα	1 ώρα
<b>Κλασική ηπαρίνη (θεραπευτική δόση &gt;15.000IU/ημέρα) (πριν από παρακέντηση, τοποθέτηση ή αφαίρεση καθετήρα) IV SC (15.000-20.000IU/ημέρα) SC (&gt;20.000IU/ημέρα)</b>	4-6 ώρες 12 ώρες 24 ώρες	4-6 ώρες 8-12 ώρες	4-6 ώρες 8-12 ώρες
<b>Κλασική ηπαρίνη (θεραπευτική δόση &gt;15.000IU/ημέρα) IV/SC (μετά από παρακέντηση, τοποθέτηση ή αφαίρεση καθετήρα)</b>	1 ώρα	1 ώρα	1 ώρα
<b>Κουμαρινικά (διακοπή 3-5 μέρες) Πριν την παρακέντηση/τοποθέτηση/αφαίρεση καθετήρα  Μετά την αφαίρεση καθετήρα</b>	INR<1.2  Μετά την αφαίρεση	INR≤ 1.4 για ραχιαία INR≤ 1.3 για επισκληρίδιο  Μετά την αφαίρεση	INR≤ 1.4  Μετά την αφαίρεση

Η περιεπεμβατική διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής σε έγκυες με μεταλλικές βαλβίδες πρέπει να γίνεται από την ομάδα όλων των εμπλεκόμενων ιατρικών ειδικοτήτων δηλαδή των αναισθησιολόγων, των γυναικολόγων, των χειρουργών και των καρδιολόγων και μάλιστα σε ειδικό κέντρο αναφοράς. Η μητρική θνησιμότητα εκτιμάται περίπου σε ποσοστό 1-4% και μείζονα συμβάντα συμβαίνουν σε πάνω από 40% των εγκύων με μεταλλικές βαλβίδες <sup>74,75,76,77,78,79</sup>.

Σε εγκύους, η καθημερινή λήψη μιας μικρής δόσης ασπιρίνης (75-100 mg) ως μονοθεραπεία δεν έχει φανεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για επισκληρίδια αιματώματα όταν διενεργείται για καισαρική τομή, αλλά συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε επεμβάσεις που πραγματοποιούνται στη σπονδυλική στήλη και σε επεμβάσεις διουρηθρικής προστατεκτομής <sup>74,75,76,77,78,79</sup> ενώ έχουν αναφερθεί και αιματώματα μετά από υπαραχνοειδή αναισθησία υπό ασπιρίνη <sup>74,75,76,77,78,79</sup>. Στους ασθενείς με μεταλλικές βαλβίδες θα πρέπει να συζητηθεί αν χρειάζεται ή όχι διακοπή της ασπιρίνης, ειδικά αν συντρέχουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες. Σύμφωνα με την ESAIC<sup>75</sup> μια μικρή δόση ασπιρίνης μόνη της δεν αντενδείκνυται για τη διενέργεια κεντρικού αποκλεισμού. Σύμφωνα όμως με την Αμερικάνικη Κοινότητα Ιατρών του Πόνου (ASIPP)<sup>76</sup> και την ASRA<sup>77</sup> συστήνεται διακοπή της ασπιρίνης για 5 και 6 μέρες αντίστοιχα πριν την επεμβατική πράξη <sup>76,77</sup>.

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ESC, σε ασθενείς που λαμβάνουν < 5mg βαρφαρίνης συστήνεται συνέχιση της αγωγής στην κύηση και αντικατάσταση με ηπαρίνη πριν από τον τοκετό<sup>80</sup>. Σε εγκύους που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις συστήνεται η χρήση ηπαρίνης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και τις τελευταίες 2 - 4 εβδομάδες της κύησης πριν από τον τοκετό<sup>80,81</sup>. Κουμαρινικά ή ηπαρίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά την υπόλοιπη διάρκεια της κύησης<sup>80,81</sup>. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλασική ηπαρίνη, είτε ενδοφλεβίως σε εγκύους υψηλού κινδύνου, είτε

υποδορίως σε εγκύους χαμηλού κινδύνου σε δόσεις 17.500-20.000 IU δυο φορές την ημέρα με παρακολούθηση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) ώστε να είναι 2-3 φορές μεγαλύτερο του μάρτυρα ή ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους δυο φορές την ημέρα σε δόσεις προσαρμοσμένες σύμφωνα με το σωματικό βάρος και τα επίπεδα anti-Xa (0.8-1.2 U/ml 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση)<sup>80,81</sup>. Τα χρονικά διαστήματα διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής που πρέπει να τηρούνται για τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων και επεμβατικών πράξεων είναι τα ίδια με τα παραπάνω που ισχύουν για τα κουμαρινικά και την ηπαρίνη και σε μη εγκύους<sup>80,81</sup>.



## Κεφάλαιο 9

### Συμπεράσματα

Η περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών με μεταλλική βαλβίδα που λαμβάνουν ανταγωνιστές βιταμίνης Κ και προσέρχονται για προγραμματισμένη ή επείγουσα χειρουργική επέμβαση αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς. Οι περισσότερες οδηγίες και συστάσεις βασίζονται κυρίως σε γνώμες ειδικών (experts' opinion). Η περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών αυτών προϋποθέτει πολύ καλή γνώση της φαρμακοκινητικής, της φαρμακοδυναμικής των αλληλεπιδράσεων και της επίδρασης των φαρμάκων στις εργαστηριακές εξετάσεις και πάντοτε πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου (τόσο του ασθενούς όσο και επέμβασης) και στην εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου (τόσο του ασθενούς όσο και της επέμβασης). Η συνεργασία και η συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων (αναισθησιολόγοι, χειρουργοί, καρδιολόγοι, εντατικολόγοι) και η εξατομικευμένη προσέγγιση σε κάθε ασθενή είναι κεφαλαιώδους σημασίας.

## Βιβλιογραφία

- [1] **Joseph R. Shaw et al.** “Perioperative interruption of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation: <sup>[L]</sup><sub>SEP</sub>A comparative analysis”. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(1):131–140
- [2] **George D. Dangas et al.** “Prosthetic Heart Valve Thrombosis”. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(24):2670-2689
- [3] **Andras P. Durko et al.** “Characteristics of surgical prosthetic heart valves and problems around labeling: A document from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)—The Society of Thoracic Surgeons (STS)—American Association for Thoracic Surgery (AATS) Valve Labelling Task Force”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158(4):1041-1054
- [4] **Michelle T. Martin et al.** “A Clinician’s Guide to Perioperative Bridging for Patients on Oral Anticoagulation”. *J Pharm Pract*<sup>[L]</sup><sub>SEP</sub> 2010;23(4):303-312
- [5] **Garcia D. et al.** “Perioperative Anticoagulation for Patients with Mechanical Heart Valves: A Survey of Current Practice”. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18(3):199–203
- [6] **Tiago L.L. Leiria et al.** “Antithrombotic therapies in patients with prosthetic heart valves: guidelines translated for the clinician”. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(4): 514–522
- [7] **Massel D.R. et al.**<sup>[L]</sup><sub>SEP</sub> “Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves”. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD003464.
- [8] **Gregory Y.H. Lip et al.** “Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart

- Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE)’. *Europace* 2017;19(11):1757–1758
- [9] **Helmut Baumgartner et al.** “2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)”. *Eur Heart J* 2017;38(36):2739–2791
- [10] **Otto et al.** “2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines”. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):450–500
- [11] **Richard P. Whitlock et al.** “American College of Chest P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e576S–e600S
- [12] **K. P. Link.** “The Discovery of Dicumarol and Its Sequels”. *Circulation* 1959; 19(1):97-107
- [13] **Jack Ansell et al.** “American College of Chest P. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists Evidence-Based Clinical Practice Guidelines” (8th Edition) (supplement). *Chest* 2008;133(6 Suppl):16OS-198S
- [14] **Walter Ageno et al.** “Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”. *Chest* 2012:141 (2 Suppl):e44S-e88S
- [15] **Aaron Liew et al.** “Assessment of Anticoagulation Intensity and Management of Bleeding With Old and New Oral Anticoagulants”. *Can J Cardiol* 2013:29(7 Suppl):S34eS44
- [16] **Gordon H. Guyatt et al.** “Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”. Executive Summary. *Chest* 2012:141(2)(Suppl):7S–47S
- [17] **Anne Holbrook et al.** “Evidence-based management of anticoagulant therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines”. *Chest* 2012:141(2 Suppl):e152S–e184S.
- [18] **American Society of Anesthesiologists:** “Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies”. *Anesthesiology* 2015:122(2):241–275
- [19] **Kozek-Langenecker S.A. et al.** “Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology”. *Eur J Anaesthesiol* 2017:34(6):332–395
- [20] **Vang M.L. et al.** “Urgent reversal of vitamin K antagonist therapy”. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011:55(5):507–516
- [21] **Huyen A.T. et al.** “An update of consensus guidelines for warfarin reversal on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis”. *Med J Aust* 2013:198(4):198-199

- [22] **Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση.** “Συστάσεις για την Αντιμετώπιση Αιμορραγιών σε Ασθενείς που Λαμβάνουν από του Στόματος Αντιπηκτική Αγωγή” 2016
- [23] **David Keeling et al.** “British Committee for Standards in Haematology Guidelines on oral anticoagulation with warfarin”. *Br J Haematol* 2011;154(3):311– 324.
- [24] **Gilles Pernod et al.** “French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin k antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding)”. *Thromb Res* 2010;126(3):e167–e174.
- [25] **Mathias Johansen et al.** “Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients”. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(7):CD010555.<sup>[11]</sup><sub>[SEP]</sub>
- [26] **Nakisa Khorsand et al.** “A systematic review of prothrombin complex concentrate dosing strategies to reverse vitamin K antagonist therapy”. *Thromb Res* 2015;135(1):9–19
- [27] **Kamrouz Ghadimi et al.** “Prothrombin Complex Concentrates for Bleeding in the Perioperative Setting”. *Anesth Analg* 2016;122(5):1287–1300
- [28] **Thorsten Steiner et al.** “Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial”. *Lancet Neurol* 2016;15(6):566–573
- [29] **G. Erdoes et al.** “A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients-Guidelines”. *Anaesthesia* 2021;76(3):381-392

- [30] **G. Morgan Jones et al.** “3-Factor Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Warfarin Reversal in Severe Bleeding: A Multicenter, Retrospective, Propensity-Matched Pilot Study”. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42(1):19–26
- [31] **Jerrold H. Levy et al.** “Prothrombin Complex Concentrates for Perioperative Vitamin K Antagonist and Non-vitamin K Anticoagulant Reversal”. *Anesthesiology* 2018;129(6):1171-1184
- [32] **Ravi Sarode et al.** “Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting With Major Bleeding A Randomized, Plasma-Controlled, Phase IIIb Study”. *Circulation* 2013;128(11):1234–1243
- [33] **Goldstein J.N. et al.** “Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial”. *Lancet* 2015;385(9982):2077–2087
- [34] **Pabinger I. et al.** “Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial”. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):622–631
- [35] **Tomaselli Gordon F. et al.** “2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee”. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(5):594–622
- [36] **Mayumi Kawai et al.** “Impact of serum albumin levels on supratherapeutic PT-INR control and bleeding risk in atrial fibrillation patients on warfarin: A prospective cohort study”. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;(22):111–116

- [37] **Di Minno et al.** “Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions”. *Blood Rev* 2017;31(4):193-203
- [38] **Jan V. Hirschmann et al.** “Blue (or purple) toe syndrome”. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(1):1-20
- [39] **Corinne W. Tan et al.** “How to bridge? Management of anticoagulation in patients with mechanical heart valves undergoing noncardiac surgical procedures”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158(1):200-203
- [40] **Alex C. Spyropoulos et al.** “Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management<sup>[1]</sup> of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/ surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk”. *J Thromb Haemost* 2019;17(11):1966–1972
- [41] **James D. Douketis 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
- [42] **Hsien-Cheng Kuo et al.** “Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: A systematic review and meta-analysis”. *Clin Cardiol* 2020;43(5):441–449
- [43] **Ron Pisters et al.** “A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey”. *Chest* 2010;138(5):1093-1100
- [44] **Heyder Omran et al.** “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

- [45] **Fang M.C. et al.** “A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study”. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(4):395–401
- [46] **Gage B.F. et al.** “Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)”. *Am Heart J* 2006;151(3):713–719
- [47] **Vanessa Roldán et al.** “Predictive Value of the HAS-BLED and ATRIA Bleeding Scores for the Risk<sub>SEP</sub> of Serious Bleeding in a “Real-World” Population With Atrial Fibrillation Receiving Anticoagulant Therapy”. *Chest* 2013;143(1):179–184
- [48] **Gregory Y.H. Lip et al.** “Assessing bleeding risk in atrial fibrillation with the HAS-BLED and ORBIT scores: clinical application requires focus on the reversible bleeding risk factors (on behalf of the European Society of Cardiology)”. *Eur Heart J* 2015;36(46):3265-3267
- [49] **Hijazi Z. et al.** “The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation’. *European Heart Journal* (2015) 36, 3258–3264  
Hijazi Z, et al. ‘The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study”. *Lancet* 2016;387(10035):2302–2311
- [50] **Alex C. Spyropoulos et al.** “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):875–885
- [51] **James D. Douketis<sub>SEP</sub> 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):299S–339S<sub>SEP</sub>



- [52] **Lindberg F. et al.** “Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature”. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7(4):324-331
- [53] **Greg C. Flaker et al.** “Management of Periprocedural Anticoagulation”. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(2):217-226
- [54] **Paul R Daniels.** “Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants”. *BMJ* 2015;351:h2391
- [55] **James D. Douketis.** “Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach”. *Blood* 2011;117(19):5044-5049
- [56] **Arun Kannan et al.** “Perioperative Management of Anticoagulation—Review of Latest Evidence”. *Am J of Ther* 2016;23(2):e474–84
- [57] **John U. Doherty et al.** <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub> “2017 ACC Expert Consensus<sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub> Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in<sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub> Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation”. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(7):871-898
- [58] **Hany Elgamal et al.** “Preoperative management of anticoagulation in the surgical patient: highlights of the latest guidelines”. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2020;34(2):141-152
- [59] **Stephen J. Rechenmacher et al.** “Bridging Anticoagulation”. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(12):1392-1403
- [60] **Melissa A Hornor** <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub> **et al.** “American College of Surgeons’ Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication”. *J Am Coll Surg* 2018;227(5):521-536

- [61] **Clinical Excellence Commission for and on behalf of the Crown in right of the State of New South Wales.** “Guidelines on Perioperative Management of Anticoagulant and Antiplatelet Agents” 2018
- [62] Συστάσεις της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας για την περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτικούς παράγοντες 2016
- [63] **David H. Birnie et al.** “Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation”. *N Engl J Med* 2013;368(22):2084-2093
- [64] **James D. Douketis et al.** “Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation”. *N Engl J Med* 2015;373(9):823-33
- [65] **Bassel Nazha et al.** “The BRIDGE Trial: What the Hospitalist Should Know”. *J Hosp Med* 2016;11(9):652-657
- [66] **Alex C. Spyropoulos et al.** “Periprocedural bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy”. *Curr Med Res Opin* 2006;22(6):1109-22
- [67] **E.A. Hart et al.** “Anticoagulant bridging in left-sided mechanical heart valve patients”. *Int J Cardiol* 2017;232:121-126
- [68] **Alex C. Spyropoulos et al.** “How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery”. *Blood* 2012;120(15):2954-2962
- [69] **Alex C. Spyropoulos et al.** “Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry”. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1246–52
- [70] **Steen Dalby Kristensen et al.** “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 Anaesthesiology (ESA)”. *Eur Heart J* 2014;35(35):2383–2431

- [71] **Alex C. Spyropoulos et al.** “Perioperative Bridging Therapy With Unfractionated Heparin or Low-Molecular-Weight Heparin in Patients With Mechanical Prosthetic Heart Valves on Long-Term Oral Anticoagulants (from the REGIMEN Registry)”. *Am J Cardiol* 2008;102(7):883–889
- [72] **Nathan P. Clark et al.** “Predictors of Perioperative Major Bleeding in Patients who interrupt Warfarin for an Elective Surgery or Procedure: Analysis of the BRIDGE Trial”. *Am Heart J* 2018;195:108–114
- [73] **Samer Narouze et al.** “Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition) Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>World Institute of Pain”. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43(3):225–262
- [74] **H. Breivik et al.** “Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine”. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54(1):16-41
- [75] **J. V. Llau et al.** “Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations”. *Eur J Anaesthesiol* 2007.24(5):387-398
- [76] **Alan D. Kaye et al.** “Responsible, Safe, and Effective Use of Antithrombotics and Anticoagulants in Patients Undergoing Interventional Techniques: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines”. *Pain Physician* 2019;22(1S):S75-S128

- [77] Περιοχική αναισθησία και αντιπηκτική αγωγή. Συστάσεις της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας 2016
- [78] **Terese T. Horlocker 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):263–309
- [79] Wiebke Gogarten et al. “Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology”. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(12):999-1015
- [80] **Vera Regitz-Zagrosek et al.** ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM). Practice Guideline. *Eur Heart J* 2011;32(24):3147-3197
- [81] **Lisa Leffert et al.** The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants. *Anesth Analg* 2018;126(3):928-944

