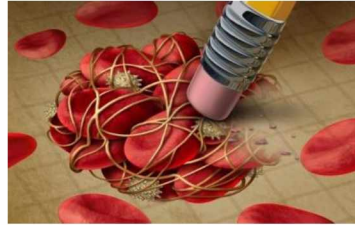




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

υπό

ΚΑΡΡΑ Α. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗ

**«ΠΕΡΙΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΤΑΓΜΑ ΠΟΥ
ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ. ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ
ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ»**

Ειδικευόμενου Ορθοπαιδικής

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

Ιωάννινα, 2021

Επιβλέπων:

Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια *Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (*Επιβλέπων*),
2. Μαλίζος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

1. Ρούσας Νικόλαος, Επιμελητής Β Αγγειοχειρουργός, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“MANAGEMENT OF ANTICLOTTING TREATMENT IN PATIENTS WITH FRACTURE IN NEED OF SURGERY. RETROSPECTIVE COMPERATIVE STUDY WITH CONTROL GROUP”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ την κυρία Αρναούτογλου Ελένη, καθηγήτρια Αναισθησιολογίας στο Πανεπιστήμιο Λάρισας, για την πρόταση του θέματος και την βοήθεια της για την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης.

Ευχαριστώ την Ορθοπαιδική κλινική του Γ.Ν.Ι Χατζηκόστα και ιδιαίτερα τον Διευθυντή κύριο Στύλο Κυριάκο για την άδεια του να πραγματοποιηθεί η μελέτη και τις παρεμβάσεις του για την επίλυση θεμάτων.

Ευχαριστώ τον κύριο Γιώτη Δημήτριο, Ορθοπαιδικό επιμελητή Β΄ Ε.Σ.Υ για την βοήθεια του στην επεξεργασία των στατιστικών δεδομένων.

Ευχαριστώ την οικογένεια μου για την αμέριστη συμπαράσταση και υποστήριξη, όλα αυτά τα χρόνια.

Περίληψη

Σκοπός: Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμήσει τις πιθανές διαφορές ως προς την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, της διακοπής, της θεραπείας γεφύρωσης, της ανάγκης για μετάγγιση, τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές, την διάρκεια νοσηλείας μεταξύ ασθενών είτε υπό αντιπηκτικά (DOAC/VKA) είτε υπό αντιαιμοπεταλιακά σε σύγκριση με αυτούς που δεν έπαιρναν κάποια αγωγή για οποιοδήποτε κάταγμα που έχρηζε χειρουργικής αντιμετώπισης. Επιπλέον εκτιμήσαμε την συμμόρφωση με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με το χρόνο διακοπής φαρμάκου, την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, την πιθανή θεραπεία γεφύρωσης και την ημέρα επανέναρξης του φαρμάκου.

Σχεδιασμός: Αναδρομική μελέτη.

Τοποθεσία: Νοσοκομείο Χατζηκώστα Ιωάννινα, Ελλάδα

Ασθενείς/Δείγμα: Ασθενείς οποιαδήποτε ηλικίας οι οποίοι υπέστησαν κάταγμα το οποίο χρήζει χειρουργικής αντιμετώπισης για περίοδο ενός έτους από τον Ιανουάριο του 2020 έως και τον Δεκέμβριο του 2020. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με την θέση του κατάγματος (άνω άκρο/κάτω άκρο). Επιπλέον οι ασθενείς με κάταγμα του κάτω άκρου, χωρίστηκαν ανάλογα την επέμβαση σε αιμορραγική/minimal.

Κύρια δεδομένα καταγραφής: Δημογραφικά, είδος φαρμάκου, δοσολογία, είδος κατάγματος και αναισθησίας, χρόνος διακοπής, χρόνος επέμβασης και επανέναρξης καθώς και κατανάλωση παραγόντων αίματος, θρομβοεμβολικές επιπλοκές και διάρκεια νοσηλείας για σύγκριση.

Αποτελέσματα: 125 ασθενείς βρίσκονταν υπό αγωγή είτε με αντιπηκτικά είτε με αντιαιμοπεταλιακά κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Σαν ομάδα ελέγχου εκτιμήθηκαν 195 ασθενείς που δεν έπαιρναν κάποια αγωγή. 58% των επεμβάσεων στο άνω άκρο αφορούν άντρες, αντίθετα 70% των επεμβάσεων στα κάτω άκρα γίνονται σε γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών με κάταγμα στο άνω άκρο είναι 48, αντίστοιχα η μέση ηλικία για τα κάτω άκρα είναι 76 χρονών. 50% των ασθενών υπό ασπιρίνη χειρουργούνται την 1^η ημέρα. 40% υπό κλοπιδογρέλη χειρουργούνται την 4^η ημέρα. 33% που λαμβάνουν VKA την 2^η-4^η ημέρα. Την 1^η ημέρα χειρουργείται το 50% των ασθενών υπό DOAC. Το 44% των ασθενών χωρίς αγωγή χειρουργούνται την 1^η ημέρα. Η μέση νοσηλεία για τους ασθενείς της ομάδας κάτω άκρο minimal είναι: 7 ημέρες χωρίς αγωγή, 8,7 ημέρες για ασθενείς υπό DOAC, 9,5 για ασθενείς υπό VKA, 9,22 για αυτούς υπό κλοπιδογρέλη και 6,59 για ασθενείς υπό ασπιρίνη. Η επανέναρξη της αγωγής, στην ομάδα «κάτω άκρο αιμορραγικές», έγινε την 4^η ημέρα για την ασπιρίνη, την 6,2 ημέρα για την κλοπιδογρέλη, την 5,5 ημέρα για τα VKA και την 3,17 ημέρα για τα DOAC.

Συμπέρασμα: Η συμμόρφωση με τα ισχύοντα πρωτόκολλα είναι ικανοποιητική. Ο χρόνος για το χειρουργείο είναι σημαντικά μεγαλύτερος για τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε σχέση με την ομάδα αναφοράς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν VKA ή κλοπιδογρέλη έχουν περισσότερες ημέρες νοσηλείας.

Λέξεις- Κλειδιά: αντιπηκτικά, άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC), ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKa), αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, κλοπιδογρέλη, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ασπιρίνη, κάταγμα

Abstract

Objectives: The purpose of this study was to evaluate potential differences in time to surgery, cessation, bridging therapy, need for transfusion, thrombotic complications, length of stay between patients anticoagulated with direct oral anticoagulants (DOACs) or Vitamin K Antagonists (VKAs) or Antiplatelets in comparison to those not anticoagulated at the time of evaluation for a fracture that had to undergo surgery. Moreover we evaluated the adherence to current guidelines regarding time from last drug uptake day to surgery, possible bridging therapy and restart of the medicine.

Design: Retrospective review.

Setting: One Regional hospital in Ioannina, Greece.

Patients/Intervention: Patients of any age undergoing operative treatment for any fracture over a 1-year period from January 2020 to December 2020. The patients were divided into groups, regarding the position of the fracture (upper limb/lower limb). Moreover the patients with lower limb fracture were further subdivided, depending on the operation, to hemorrhagic/minimal.

Main outcome measurements: Demographics, drug, type of procedure, type of anesthesia, time of cessation, of surgery and restart as well as transfusion metrics, thrombotic complications and length of stay for comparison.

Results: 125 patients were treated with antiplatelets or anticoagulants at hospital admission. As control group we evaluated 195 patients not on anticoagulants or antiplatelets. 58% of the upper limb fracture are men, whereas 70% of lower limb fracture are women. Mean age for upper limb fracture is 48, on the other hand mean age for lower limb fracture is 76 years. 50% of patients receiving Aspirin are operated the 1st day. 40% of those on Clopidogrel are operated the 4th day. 33% of those on VKA the 2nd-4th day. 50% of those receiving DOAC are operated the 1st day. 44% of those not receiving any treatment are operated the 1st day. Mean length of stay for the group lower limb minimal is: 7 days for those not receiving medication, 8,7 days for those on DOAC, 9,5 for patients on VKA, 9,22 for those on Clopidogrel and 6,59 for those on Aspirin. The medication restart for the group «lower limb hemorrhagic», happened the 4th day for Aspirin, 6,2 day for Clopidogrel, 5,5 day for VKA and 3,17 day for DOAC.

Conclusion: Compliance regarding current Guidelines is satisfactory. Patients treated with antiplatelets or anticoagulants had delayed procedure in comparison to those patients not on antiplatelets/anticoagulants. Patients on VKA or Clopidogrel had longer length of stay.

Key words: anticoagulation, direct oral anticoagulation (DOAC), vitamin K antagonist (VKA), antiplatelet therapy, clopidogrel, dual antiplatelet therapy, aspirin, fractures

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το ερώτημα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων

2.4 Ορισμοί

2.5 Στατιστική Ανάλυση

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Σύνοψη Διατριβής

Βιβλιογραφία

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου-θέματος

Τα κατάγματα αποτελούν μεγάλο ποσοστό των ορθοπαιδικών επεμβάσεων που πραγματοποιούνται σε ένα περιφερειακό νοσοκομείο. Στο δικό μας νοσοκομείο αποτελούν περίπου το 40%. Μεγάλο ποσοστό αυτών είναι οστεοπορωτικά κατάγματα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Υπολογίζεται ότι στην Αγγλία υπάρχουν 60000 με 75000 κατάγματα ισχίου σε ηλικιωμένους με κόστος 2 δις λίρες ανά έτος για το NHS¹. Σε μία πρόσφατη ελληνική μελέτη το κόστος αντιμετώπισης 145 καταγμάτων ισχίου σε ηλικιωμένους ασθενείς ανήλθε σε 447.904 € με τα επιπρόσθετα κόστη να υπολογίζονται σε 49.729€². Αυτό το κόστος αναμένεται μόνο να αυξηθεί εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού¹. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών είναι ηλικιωμένοι ,63% στην εργασία μας, συχνά με πολυφαρμακεία και πολλές συννοσηρότητες. Στο Ηνωμένο Βασίλειο υπολογίζεται ότι 4-8% αυτών των ασθενών βρίσκονται σε Βαρφαρίνη³. Στην Γερμανία 15% λαμβάνουν Φαινπροκουμόνη και πάνω από 50% Ασπιρίνη^{4,5}. Σύμφωνα με άλλη μελέτη το 30% αυτών των ασθενών λαμβάνουν κάποιο αντιπηκτικό ή αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο^{6,7}. Το χρονικό διάστημα από την εισαγωγή μέχρι το χειρουργείο είναι πολύ σημαντικό, καθώς η μείωση του συμβάλει ουσιαστικά στην μείωση της θνητότητας και της θνησιμότητας, των θρομβοεμβολικών επιπλοκών και στις ημέρες νοσηλείας. Η διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής είναι πολύ σημαντικό κομμάτι της συνολικής αντιμετώπισης, επειδή αποτελεί σύνηθες αίτιο καθυστέρησης της χειρουργικής επέμβασης⁶⁻⁹. Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την αντιμετώπιση των καταγμάτων ισχίου εντός 36 ωρών^{10,11}. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι αναστροφής της δράσης των αντιπηκτικών και των αντιαιμοπεταλιακών για να επιτευχθούν αυτοί οι χρόνοι.

Στην συνέχεια ακολουθεί μια επιγραμματική περιγραφή των συνηθέστερα χρησιμοποιούμενων αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων καθώς και των ενδεδειγμένων τρόπων αντιστροφής της δράσης τους.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (VKAs)

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA) όπως η βαρφαρίνη η φαινπροκουμόνη και η ασενοκουμαρόλη είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα από του στόματος αντιπηκτικά με πολλαπλές κλινικές ενδείξεις. Αναστέλλουν την σύνθεση - των από την βιταμίνη Κ εξαρτώμενων-παραγόντων πήξης στο ήπαρ. Αυτό αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό ενός εγκατεστημένου θρόμβου¹². Ο χρόνος ημίσειας ζωής, διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων VKA¹³. Η δράση της Βαρφαρίνης για παράδειγμα, είναι μεταξύ 2 και 5 ημερών¹⁴. Το Αλκοόλ καθώς και άλλες τροφές και φάρμακα επιδρούν με τις VKAs επηρεάζοντας έτσι την απορρόφηση και την κάθαρση τους. Αυτό κάνει

δύσκολο των έλεγχό τους, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο αιμορραγίας ή θρόμβωσης¹⁵⁻¹⁶. Όταν επιχειρείται η αναστροφή, η ώρα λήψης του International Normalized Ratio (INR), έχει μεγάλη σημασία. Ο έλεγχος στις 6 ώρες εξαρτάται από την ημίσεια ζωή του παράγοντα 7, ο οποίος είναι 6 ώρες. Για αυτό το λόγο, η χορήγηση υποκατάστατων βιταμίνης K, θα αρχίσει να διορθώνει το INR μετά τις 6 ώρες¹⁷.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (VKAs) ΚΑΙ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΑ

Τα ορθοπαιδικά χειρουργεία για κάταγμα, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω της διάνοιξης πολλών στρωμάτων μαλακών ιστών και του αιματώματος από το κάταγμα^{18,19}. Η αναστροφή της δράσης των VKA είναι κρίσιμη πριν από τις περισσότερες ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Ένα INR > 1.5 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας²⁰⁻²². Η Βρετανική εταιρεία Ορθοπαιδικής συνιστά το INR να διορθωθεί σε τιμή ίση με 1.5 ή χαμηλότερα προ-εγχειρητικά²³. Κύρια ανησυχία της διακοπής των VKA είναι η εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Εκτιμάται ότι σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, ο κίνδυνος θρόμβωσης, εντός 6 με 8 ημερών από τη διακοπή της βαρφαρίνης είναι 0.3%²⁴. Αυτός ο κίνδυνος είναι σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς που χρειάζονται χειρουργείο και αναφέρεται σε μελέτη, να είναι ίσος με 3%²³. Η αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης των VKA είναι εφικτή με την διακοπή του αντιπηκτικού και μόνο. Αυτό θα οδηγήσει σε σταδιακή μείωση του INR μετά από κάποιες ημέρες. Μία μελέτη έδειξε ότι πήρε 2.7 έως 4.7 ημέρες από μια θεραπευτική τιμή INR για να φτάσει σε μια ασφαλή, για χειρουργείο, τιμή από 1.2 έως 1.6²⁴.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ (Φυταδιόνη)

Η χορήγηση βιταμίνης K (ή Φυταδιόνης) θεωρείται ότι αναστρέφει την δράση των ανταγωνιστών της βιταμίνης K (VKAs) μέσω ανανέωσης των αποθηκών βιταμίνης K του σώματος. Αυτό σε συνδυασμό με την διακοπή των φαρμάκων οδηγεί στην επανενεργοποίηση των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων. Η χρήση βιταμίνης K για να αντιστρέψει την δράση τόσο της βαρφαρίνης όσο και της φαινπροκουμόνης και της ασσενοκουμαρόλης, έχει φανεί να είναι ασφαλής και αποτελεσματική τακτική για τα κατάγματα του ισχίου^{5,25}. Δεν υπάρχει ευρέως αποδεκτή συμφωνία για τις ενδείξεις, δοσολογία και την οδό χορήγησης της βιταμίνης K, αναφορικά με τα κατάγματα.

ΦΡΕΣΚΟ ΚΑΤΕΨΥΓΜΕΝΟ ΠΛΑΣΜΑ -FRESH FROZEN PLASMA FFP

Το FFP είναι το υγρό συστατικό του αίματος, χωρίς τα ερυθρά, τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια, δηλαδή τα έμμορφα συστατικά, ενώ περιέχει όλες τις πρωτεΐνες και ιδιαίτερα τους παράγοντες πήξης, που βρίσκονται στο αίμα. Η μετάγγιση FFP θα πρέπει να είναι συμβατή με το ABO του ασθενή, ενώ η συμβατότητα Rhesus δεν είναι τόσο σημαντική. Επειδή το FFP είναι παράγωγο αίματος, έχει τους ίδιους

κινδύνους που σχετίζονται με την μετάγγιση αίματος. Το FFP σπανίως χρησιμοποιείται για αναστροφή των VKA στα κατάγματα ισχίου²⁶. Σε επείγουσα κατάσταση, το FFP δεν προτιμάται σε σχέση με άλλους παράγοντες, ονομαστικά το Prothrombin Complex Concentrate (PCC), εξαιτίας της καθυστερημένης δράσης του και της μη καθορισμένης αποτελεσματικότητας του²⁷.

PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE (PCC)

Το PCC αποτελείται από διάφορους αντιπηκτικούς παράγοντες, που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (II, VII, IX and X), όπως επίσης τις πρωτεΐνες C και S. Προέρχεται από το ανθρώπινο πλάσμα, με την διαφορά ότι η συγκέντρωση των παραγόντων είναι 25 φορές μεγαλύτερη από αυτή που βρίσκεται στο πλάσμα²⁸. Το PCC είναι χρήσιμο για την επαναφορά του πηκτικού μηχανισμού σε ασθενείς που δεν μπορούν να περιμένουν, μόνο με τη χρήση βιταμίνης K²⁹. Το PCC διορθώνει τον μηχανισμό της πήξης εντός 30 λεπτών³⁰. Η διάρκεια δράσης του εξαρτάται από τον μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής, των συστατικών που το αποτελούν. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο χρόνος ημίσειας ζωής του παράγοντα 7, περιορίζει την χρήση του σε 6 ώρες³¹. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση των PCC, αναφορικά με τα κατάγματα ισχίου για την επαναφορά του πηκτικού μηχανισμού. Η Βρετανική Εταιρεία Αιματολογίας συνιστά την χρήση του σε μείζων αιμορραγία ή σε επείγων χειρουργείο. Το PCC χορηγείται σε συνδυασμό με 5 mg IV βιταμίνης K³¹. Το συνολικό κόστος των PCC είναι περίπου 600€ έως 950€ ανά ασθενή. Αυτό το κόστος μπορεί όμως να αντιρροπιστεί από την μείωση του συνολικού κόστους νοσηλείας σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς³².

ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (DOAC)

Η χρήση των VKAs είναι δύσκολη, επειδή επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες και για αυτό το λόγο χρειάζονται συχνή παρακολούθηση. Για να ξεπεραστούν τα μειονεκτήματα των VKA αναπτύχθηκαν τα DOAC. Στην ελληνική αγορά κυκλοφορούν 3 DOAC. Αυτά είναι η Ριβαροξαμπάνη, η Απιξαμπάνη και η Δαμπιγκατράνη. Η Ριβαροξαμπάνη και η Απιξαμπάνη δρουν αναστέλλοντας τον ενεργοποιημένο παράγοντα X³³. Η Δαμπιγκατράνη αναστέλλει τον ενεργοποιημένο παράγοντα II (θρομβίνη)³⁴. Όλοι οι παράγοντες εμφανίζουν ταχεία έναρξη δράσης, με την μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 1,5 ώρα μετά την λήψη της Δαμπιγκατράνης και 3 έως 4 ώρες για την Ριβαροξαμπάνη και την Απιξαμπάνη. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής τους ποικίλουν, 4 ώρες για την Ριβαροξαμπάνη έως 17 ώρες για την Δαμπιγκατράνη³³⁻³⁵. Επηρεάζουν διάφορους χρόνους πήξης, αλλά προς το παρόν δεν υπάρχουν πρωτόκολλα για την παρακολούθηση της αντιπηκτικής τους δράσης³⁵⁻³⁶. Κοινή τακτική είναι η διακοπή των DOAC για 24 έως 48 ώρες και μετά η πραγματοποίηση του χειρουργείου³⁷.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ-BRIDGING THERAPY

Ετησίως, 10%-15% των ασθενών που λαμβάνουν από το στόμα αντιπηκτική αγωγή, θα χρειαστεί να την διακόψουν γιατί θα υποβληθούν σε κάποια επέμβαση^{38,39}. Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή, συνήθως με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, θεωρείται ότι προλαμβάνει τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, όταν οι ασθενείς δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της «θεραπείας γεφύρωσης» αμφισβητείται από τις εξελίξεις των φαρμάκων.

Αρχικά, δεν έχει αποδειχθεί ότι η «θεραπεία γεφύρωσης» προλαμβάνει τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Μια μετά-ανάλυση σε ασθενείς που λάμβαναν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και διέκοψαν την αγωγή για να χειρουργηθούν δεν έδειξε διαφορά στα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε αυτούς που έκαναν «θεραπεία γεφύρωσης» σε σχέση με αυτούς που δεν έκαναν. Παρατηρήθηκαν αυξημένες αιμορραγίες σε αυτούς που έκαναν θεραπεία γεφύρωσης⁴⁰. Στην διπλή-τυφλή μελέτη BRIDGE (Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Procedure or Surgery), ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ανταγωνιστές βιταμίνης Κ για κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι ήταν μετρίου κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια και υπεβλήθησαν σε επέμβαση, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε dalteparin ή placebo. Παρατηρήθηκε χαμηλό ποσοστό θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όχι σημαντικά διαφορετικό μεταξύ των δύο ομάδων. Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά αιμορραγικών επιπλοκών παρατηρήθηκαν στην ομάδα που λάμβανε dalteparin⁴¹.

Δεύτερον, επεμβάσεις μικρού αιμορραγικού κινδύνου, μπορούν να πραγματοποιηθούν χωρίς διακοπή της βαρφαρίνης⁴²⁻⁴⁶. Η ικανότητα να πραγματοποιηθούν επεμβάσεις χωρίς διακοπή, της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής μειώνει την ανάγκη για «θεραπεία γεφύρωσης» και του αντίστοιχου κινδύνου αιμορραγίας.

Τρίτον, τα από του στόματος άμεσα δρώντα αντιπηκτικά (DOACs) έχουν ενσωματωθεί στην κλινική πράξη. Τα DOAC αναστέλλουν συγκεκριμένους παράγοντες του καταρράκτη της πήξης και έχουν πιο άμεση έναρξη και αποδρομή από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Για αυτούς τους λόγους, αμφισβητείται η ανάγκη χορήγησης «θεραπείας γεφύρωσης» μετά από διακοπή των DOAC. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση εγκεφαλικών επεισοδίων μετά από διακοπή των DOAC⁴⁷⁻⁵⁰. Αυτό εμφανίστηκε στο τέλος των κλινικών μελετών για τα DOAC, όταν οι ασθενείς διέκοπταν για να επιστρέψουν στην Βαρφαρίνη. Αυτό δεν ισχύει για την διακοπή των DOAC για μία χειρουργική επέμβαση.

Τέλος, η συνειδητοποίηση ότι η διαχείριση των αντιπηκτικών σε ασθενείς που χρειάζονται χειρουργείο είναι σύνθετη. Η διακοπή και η επανέναρξη των από του

στόματος αντιπηκτικών και η έναρξη και διακοπή της θεραπείας γεφύρωσης είναι σύνθετη και απαιτεί την συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων⁵¹.

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

Η Ασπιρίνη και η Κλοπιδογρέλη είναι τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιαιμοπεταλιακά, ενώ τα νεότερα είναι η Τικαγρελόρη και η Πρασουγρέλη. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό για να μειώσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων.

Η Ασπιρίνη είναι ένας μη αναστρέψιμος αποκλειστής του ενζύμου κυκλοοξυγενάση, που οδηγεί σε μειωμένη αιμοπεταλιακή παραγωγή Θρομβοξάνης A2, ένας ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας ο οποίος προάγει την αιμοπεταλιοσυγκέντρωση. Η Ασπιρίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20 λεπτά και μεταβολίζεται από το ήπαρ⁵².

Η Κλοπιδογρέλη και η Πρασουγρέλη προσδένονται στον P2Y12 υποδοχέα, αναστέλλοντας μη αντιστρεπτά την συγκόλληση των αιμοπεταλίων⁵³. Η αναστροφή της δράσης αυτών των φαρμάκων σχετίζεται με την ημίσεια ζωή των αιμοπεταλίων, ο οποίος είναι από 7-10 ημέρες⁵²⁻⁵⁴. Σε αιμορραγία ή επείγων χειρουργείο μπορεί να γίνει μετάγγιση αιμοπεταλίων.

Η Τικαγρελόρη δρα στον υποδοχέα P2Y12, συνδεόμενη μαζί του αντιστρεπτά και σχετιζόμενη με την συγκέντρωση. Σε σχέση με την Κλοπιδογρέλη μειώνει την θνητότητα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου⁵⁵. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι αναποτελεσματική για την Τικαγρελόρη⁵⁶. Ένα αντίδοτο που να δεσμεύει την Τικαγρελόρη είναι υπό εξέλιξη⁵⁷.

Η κύρια ανησυχία σχετικά με τα αντιαιμοπεταλιακά και τα κατάγματα, είναι ο κίνδυνος αυξημένης αιμορραγίας κατά το χειρουργείο και/ή η δημιουργία σπονδυλικού αιματώματος κατά την ραχιαία αναισθησία. Από την άλλη πλευρά, η διακοπή τους ή η μετάγγιση αιμοπεταλίων, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων⁵⁴.

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία επικεντρώνεται στην ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη, με έλλειψη μελετών στα νεότερα αντιαιμοπεταλιακά.

Οι ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακά, που καθυστερούν να χειρουργηθούν, έχουν μεγαλύτερη θνητότητα⁵⁸. Σε μια κλινική μελέτη φάνηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά στην αιμορραγία ή στην μετάγγιση προϊόντων αίματος σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακά που χειρουργήθηκαν άμεσα, σε σχέση με ασθενείς που δεν έπαιρναν αντιαιμοπεταλιακά⁵⁹. Επιπλέον, οι ημέρες νοσηλείας και η συνολική θνητότητα, δεν επηρεάστηκαν. Σε άλλη μελέτη, που σύγκρινε άμεση και καθυστερημένη επέμβαση σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου υπό Κλοπιδογρέλη, δεν υπήρχε διαφορά στην αιμορραγία και στην θνητότητα⁶⁰. Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές και οι λοιμώξεις ήταν περισσότερες στην ομάδα της καθυστερημένης επέμβασης. Άλλη εργασία έδειξε αυξημένη αιμορραγία με την χρήση Κλοπιδογρέλης ή συνδυασμού Κλοπιδογρέλης και Ασπιρίνης σε ασθενείς με άμεση αντιμετώπιση κατάγματος ισχίου⁶¹. Η ίδια εργασία δεν έδειξε αύξηση στην θνητότητα και συνιστά την άμεση αντιμετώπιση των καταγμάτων ισχίου.

Η Νευρο-αξονική αναισθησία (ραχιαία) είναι μια προτιμώμενη αναισθησία για τα κατάγματα των κάτω άκρων. Οι φόβοι για δημιουργία σπονδυλικού αιματώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν Ασπιρίνη έχουν καταρριφθεί από την βιβλιογραφία⁶². Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η Ασπιρίνη δεν προκαλεί αιματώματα και ότι η λήψη Ασπιρίνης δεν αποτελεί αντένδειξη για διενέργεια ραχιαίας αναισθησίας. Το ίδιο δεν ισχύει για την Κλοπιδογρέλη. Η Αμερικάνικη Εταιρεία Περιτομικής Αναισθησίας συνιστά την διακοπή της Κλοπιδογρέλης, τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την επέμβαση⁶³. Σε περιπτώσεις συνδυασμένης θεραπείας με Ασπιρίνη και Κλοπιδογρέλη, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ασφάλεια στην αναισθησία με συνδυασμό μετάγγισης αιμοπεταλίων⁶⁴.

Στην συνέχεια αναφέρονται οι κοινές κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας ESC/ Ευρωπαϊκής Αναισθησιολογικής Εταιρείας ESA του 2014⁶⁵.

Σε αυτό το σημείο θα ήταν σημαντικό να τονίσω ότι είναι δύσκολη η ύπαρξη γενικών κατευθυντήριων οδηγιών για την περιεπεμβατική διαχείριση των αντιπηκτικών. Πολυάριθμοι παράγοντες όπως το είδος του χειρουργείου, ο χρόνος χειρουργείου, ο χειρουργός, η κατάσταση του ασθενή πριν το χειρουργείο, οι συννοσηρότητες, η καρδιακή, η ηπατική και νεφρική λειτουργία του και ποικίλοι άλλοι παράγοντες, καθιστούν δύσκολη την ύπαρξη ενιαίων κατευθυντήριων οδηγιών.

Η ESC/ESA χωρίζει τις επεμβάσεις σε μικρού, ενδιάμεσου και υψηλού καρδιακού κινδύνου για καρδιακό θάνατο ή μυοκαρδιακό έμφρακτο εντός 30 ημερών μετά την επέμβαση.

65

Surgical risk estimate according to type of surgery or intervention^{a,b}

Low-risk: < 1%	Intermediate-risk: 1-5%	High-risk: > 5%
<ul style="list-style-type: none"> • Superficial surgery • Breast • Dental • Endocrine: thyroid • Eye • Reconstructive • Carotid asymptomatic (CEA or CAS) • Gynaecology: minor • Orthopaedic: minor (meniscectomy) • Urological: minor (transurethral resection of the prostate) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intra-abdominal: splenectomy, hiatal hernia repair, cholecystectomy • Carotid symptomatic (CEA or CAS) • Peripheral arterial angioplasty • Endovascular aneurysm repair • Head and neck surgery • Neurological or orthopaedic: major (hip and spine surgery) • Urological or gynaecological: major • Renal transplant • Intra-thoracic: non-major 	<ul style="list-style-type: none"> • Aortic and major vascular surgery • Open lower limb revascularization or amputation or thromboembolectomy • Duodeno-pancreatic surgery • Liver resection, bile duct surgery • Oesophagectomy • Repair of perforated bowel • Adrenal resection • Total cystectomy • Pneumonectomy • Pulmonary or liver transplant

CAS = carotid artery stenting; CEA = carotid endarterectomy.
^aSurgical risk estimate is a broad approximation of 30-day risk of cardiovascular death and myocardial infarction that takes into account only the specific surgical intervention, without considering the patient's comorbidities.
^bAdapted from Glance et al.¹¹

Όπως παρατηρούμε, μικρές ορθοπαιδικές επεμβάσεις, όπως η μηνισκεκτομή, είναι χαμηλού κινδύνου. Οι μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις όπως επεμβάσεις ισχίου είναι ενδιάμεσου κινδύνου.

ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Η χρήση ασπιρίνης χαμηλής δόσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη-καρδιακό χειρουργείο, θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Η απόφαση θα πρέπει να βασίζεται στην στάθμιση του περιεπεμβατικού αιμορραγικού κίνδυνου ενάντια στον κίνδυνο για θρομβοεμβολικές επιπλοκές.

ΔΙΠΛΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

Σε ασθενείς που χρήζουν επέμβασης, οι κατευθυντήριες Οδηγίες της ESC συνιστούν την διακοπή της κλοπιδογρέλης και της τικαγρελόρης για πέντε ημέρες και της πρασουγρέλης για επτά ημέρες πριν το χειρουργείο, εκτός και αν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης. Για ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου για θρόμβωση του stent, θεραπεία γεφύρωσης με ενδοφλέβιους, αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης, όπως η επιτιφιματιδίνη ή τιροφιμάνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί. Η χρήση της θεραπείας γεφύρωσης, θα πρέπει να αποφευχθεί. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θα πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατό συντομότερα σε αυτούς τους ασθενείς, εάν είναι εφικτό, εντός 48 ωρών.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ

Ασθενείς των οποίων το international normalized ratio(INR) είναι ≤ 1.5 , μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση με ασφάλεια. Ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικές επιπλοκές, για παράδειγμα ασθενείς με:

- Κολπική μαρμαρυγή (AF) με ένα CHA2DS2-VASc [Cardiac failure, Hypertension, Age ≥ 75 (Doubled), Diabetes, Stroke (Doubled) – Vascular disease, Age 65–74 and Sex category (Female)] σκορ ≥ 4 ή
- Μηχανικές βαλβίδες καρδιάς, πρόσφατες βιολογικές προσθετικές βαλβίδες (εντός των τελευταίων τριών μηνών) ή
- Πρόσφατο θρομβοεμβολικό επεισόδιο (εντός 3 μηνών) ή
- Θρομβοφιλία,

τότε η διακοπή των VKA είναι επικίνδυνη και οι ασθενείς θα χρειαστούν θεραπεία γεφύρωσης με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) ή θεραπευτική δόση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH). Η τελευταία δόση LMWH θα πρέπει να γίνει τουλάχιστον 24 ώρες πριν την επέμβαση. Την ημέρα της επέμβασης το INR θα πρέπει να ελεγχθεί. Αν είναι πάνω από 1,5 το χειρουργείο ίσως θα πρέπει να αναβληθεί. Οι (LMWH) ή (UFH) θα πρέπει να ξαναρχίσουν το νωρίτερο 12 ώρες μετά το χειρουργείο. Οι VKA μπορούν να ξεκινήσουν 1-2 ημέρες μετά το χειρουργείο.

ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (DOAC)

Σε ασθενείς που θεραπεύονται με DOAC, όπως η Δαμπιγκατράνη (αναστολέας της θρομβίνης IIa), ή Ριβαροξαμπάνη, Απιξαμπάνη (αναστολείς του παράγοντα Xa), οι οποίοι έχουν γνωστή δράση 'on' ή 'off', η θεραπεία γεφύρωσης δεν είναι απαραίτητη, λόγω της μικρής ημίσειας ζωής τους. Η γενική σύσταση είναι η διακοπή των NOAC για 2-3 φορές τον χρόνο ημίσειας ζωής τους για μια επέμβαση με φυσιολογικό αναμενόμενο αιμορραγικό κίνδυνο και 4-5 φορές τον χρόνο ημίσειας ζωής για επεμβάσεις με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Εξαιτίας της άμεσης δράσης των NOACs (σε σχέση με τα VKA), η επανέναρξη της θεραπείας μετά το χειρουργείο θα πρέπει να καθυστερήσει για 1–2 (σε κάποιες περιπτώσεις 3–5)

ημέρες, μέχρι να ελεγχθεί η μετεγχειρητική αιμορραγία. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα χαρακτηριστικά των DOAC.

Pharmacological features of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants				
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Ila (thrombin)	Xa	Xa	Xa
Application	Oral	Oral	Oral	Oral
Hours to C _{max}	1.25-3	2-4	3-4	1-2
Pro-drug	Yes	No	No	No
Food interactions	No	No	No	No
Bioavailability (%)	6.5	80-100	50	62
Drug interactions	P gp inhibitors or inducers	CYP3a4 inhibitors or inducers P gp inhibitors or inducers	CYP3a4 inhibitors or inducers P gp inhibitors or inducers	P gp inhibitors
Median half-life (hours)	12-14	7-11 (11-13 in the elderly)	12	6-11
Renal clearance (%)	85	33	27	37-50
Dose regimen	b.i.d.	q.d.	b.i.d.	q.d.

b.i.d. = bis in diem (twice daily); C_{max} = maximum concentration; CYP3a4 = cytochrome P3a4 enzyme; P gp = platelet glycoprotein; q.d. = quaque die (once daily).

65

Οι παραπάνω οδηγίες καθρεπίζονται στον παρακάτω πίνακα από μία μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα ⁶⁶.

Summary of recommendations regarding peri-operative anticoagulants in proximal femoral fractures (enclosed in brackets is the relevant supporting reference)

	Anticoagulation effect monitoring	Duration of pre-operative drug cessation (hours)	Bridging	Re-instatement
Antiplatelets (aspirin, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) Level of evidence of referenced studies: Ref. No. 7: Level III Ref. No. 17: Level III Ref. No. 63: Level V	N/A ^{7,17}	N/A ³	N/A ^{7,17,63}	N/A ^{7,17,63}
VKA Level of evidence of referenced studies: Ref. No. 22: Level V Ref. No. 27: Level III Ref. No. 33: Level III Ref. No. 34: Level V Ref. No. 35: Level III	INR < 1.5 (or slightly higher) ^{22,33}	Upon admission +IV 1 mg vit. K (re-check INR in 6 hours), then +1 mg ²⁷	Pre + post-op with LMWH (risk stratification) ³³	24-36 hours post-op ³⁴
Dabigatran Level of evidence of referenced studies: Ref. No. 45: Level III Ref. No. 50: Level III Ref. Nos. 53-56: Level III Ref. No. 63: Level V Ref. No. 65: Level V Ref. No. 68: Level II	DOAC plasma concentrations, dTT, ECT, negative TT ^{45,63,68}	24-48 hours (in moderate to severe renal impairment/expect transfusions) ^{33-36,65}	N/A ⁶⁵	24 hours post-op ⁵⁰
Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban Level of evidence of referenced studies: Ref. No. 45: Level III Ref. No. 47: Level V Ref. No. 50: Level III Ref. Nos. 54-56: Level III Ref. No. 63: Level V Ref. No. 65: Level V Ref. No. 68 Level II	DOAC plasma concentrations, anti-Xa assays ^{45,63,68}	24-48 hours (in moderate to severe renal impairment) ^{37,54-56,65}	N/A ⁶⁵	24 hours post-op ⁵⁰

Note: N/A, not applicable; VKA, vitamin K antagonist; INR, international normalized ratio; LMWH, Low Molecular Weight Heparin; DOAC, direct oral anticoagulants; dTT, direct thrombin time; ECT, ecarin clotting time; TT, Thrombin time.

66

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το ίδιο ερώτημα

Δυστυχώς δεν υπάρχουν εργασίες που να αφορούν την διαχείριση των αντιπηκτικών στα κατάγματα γενικά (δηλαδή να αφορούν τα κατάγματα άνω άκρου, κάτω άκρου, ανεξάρτητης ηλικίας). Μεγάλο ενδιαφέρον φαίνεται να επιδεικνύουν οι μελετητές στα οστεοπορωτικά κατάγματα ισχίου σε ηλικιωμένους ασθενείς και την διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής τους. Αυτό γίνεται επειδή η λήψη αντιπηκτικών και αιμοπεταλιακών , είναι γνωστή αιτία καθυστέρησης της χειρουργικής επέμβασης. Υπάρχουν όμως πολυάριθμες μελέτες που δείχνουν ότι η έγκαιρη αντιμετώπιση (εντός 36 ωρών) αυτών των καταγμάτων, μειώνει την θνητότητα, μειώνει τις αιμορραγικές επιπλοκές, τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές, τις ημέρες νοσηλείας και συνεπώς το κόστος⁶⁻¹¹. Θα αναφέρω τα αποτελέσματα κάποιων μελετών που ξεχώρισα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος άμεσα δρώντα αντιπηκτικά (DOAC) με κάταγμα ισχίου, φαίνεται πως έχουν μεγαλύτερη αναμονή μέχρι να χειρουργηθούν από τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά με τον ίδιο τύπο κατάγματος, σταθμισμένους για την ηλικία και το φύλο. Δεν εμφάνισαν αύξηση στις επιπλοκές ή στην θνητότητα. Η έγκαιρη χειρουργική επέμβαση (εντός 48 ωρών) φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για τους ασθενείς που λαμβάνουν DOAC ⁶⁸.

Άλλη μελέτη έδειξε παρόμοια αποτελέσματα: Ο χρόνος μέχρι την χειρουργική επέμβαση είναι σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς που λαμβάνουν DOAC σε σχέση με την ομάδα αναφοράς και η συμμόρφωση με τα ισχύοντα πρωτόκολλα χαμηλή, λιγότερο από 50%. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα κλινικά αποτελέσματα (θάνατος, διάρκεια παραμονής, επιπλοκές) μεταξύ αυτών που λαμβάνουν αντιπηκτικά και αυτών που δεν παίρνουν, με την εξαίρεση της μεγαλύτερης περιεπεμβατικής απώλειας αίματος στους ασθενείς που λάμβαναν DOAC. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να καθορίσουν τον ιδανικό χρόνο του χειρουργείου και την καταλληλότερη αναισθησιολογική στρατηγική⁶⁹.

Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι η προφυλακτική χορήγηση ενοξαπαρίνης, σε ασθενείς που λάμβαναν ανταγωνιστές τις βιταμίνης K πριν της εισαγωγής, για κάταγμα ισχίου, δεν σχετίζεται με αύξηση του θρομβοεμβολικού ή αιμορραγικού κινδύνου σε σχέση με ασθενείς που δεν λάμβαναν VKA ούτε ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους για προφύλαξη⁷⁰.

Σε άλλη μελέτη, σχετικά με την διαχείριση των αντιαιμοπεταλιακών σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου τα αποτελέσματα ήταν ότι: η άμεση αντιμετώπιση των καταγμάτων παρά την λήψη αντιπηκτικών (μη διακοπή), μείωσε την διάρκεια νοσηλείας, την θνητότητα, τις επιπλοκές και θα πρέπει να θεωρεί εφαρμόσιμη⁷¹.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμήσει τις πιθανές διαφορές ως προς την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, της διακοπής, της θεραπείας γεφύρωσης, της ανάγκης για μετάγγιση, τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές, την διάρκεια νοσηλείας μεταξύ ασθενών είτε υπό αντιπηκτικά (DOAC/VKA) είτε υπό αντιαιμοπεταλιακά και αυτούς που δεν έπαιρναν κάποια αγωγή για οποιοδήποτε κάταγμα που έχρηζε χειρουργικής αντιμετώπισης. Επιπλέον εκτιμήσαμε την συμμόρφωση με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με το χρόνο διακοπής φαρμάκου, την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, την πιθανή θεραπεία γεφύρωσης και την ημέρα επανέναρξης του φαρμάκου.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Μετά την λήψη της απαραίτητης άδειας για την πραγματοποίηση της μελέτης, ανασκοπήθηκαν όλοι οι φάκελοι των ασθενών που εισήχθησαν στην Ορθοπαιδική κλινική του Γ.Ν.Ι «ΧΑΤΖΗΚΩΣΤΑ» την χρονική περίοδο από τον Ιανουάριο του 2020 έως και τον Δεκέμβριο του 2020. Στην συνέχεια επιλέχθηκαν οι φάκελοι που αφορούσαν την εισαγωγή για κάποιο κάταγμα και όχι για αρθροπλαστική, ισχιαλγία, διατομές τενόντων κτλ. Στην συνέχεια οι επιλεγμένοι φάκελοι ανοίχθηκαν και μελετήθηκαν. Από την μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με κατάγματα τα οποία δεν έχρηζαν χειρουργικής αντιμετώπισης (κατάγματα ηβοίσχιακών κλάδων, κατάγματα σπονδυλικών σωμάτων κ.α.) καθώς και οι ασθενείς με κάταγμα που διακομίστηκαν σε άλλο νοσοκομείο για αντιμετώπιση (πχ κάταγμα πυελικού δακτυλίου). Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν στο νοσοκομείο και οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν στην Ορθοπαιδική κλινική. Σχηματίστηκαν δύο ομάδες ασθενών. Η ομάδα μελέτης και η ομάδα αναφοράς. Στην συνέχεια η κάθε ομάδα διαχωρίστηκε ανάλογα με την θέση του κατάγματος σε άνω άκρο και κάτω άκρο. Η ομάδα του κάτω άκρου χωρίστηκε σε αιμορραγικές και μη αιμορραγικές επεμβάσεις.

Για την ομάδα μελέτης κριτήρια εισαγωγής ήταν: κάταγμα που χρήζει χειρουργικής αντιμετώπισης, ιστορικό λήψης αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων κατά την εισαγωγή. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν εισαγωγή για κάταγμα που δεν χρήζει επέμβασης, εισαγωγή για άλλη αίτια, διακομιδή σε άλλο νοσοκομείο για αντιμετώπιση, μη λήψη αντιπηκτικών/αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Προέκυψαν 51 ασθενείς που λάμβαναν αντιπηκτικά, 61 ασθενείς που λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά.

Για την ομάδα αναφοράς, τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού ήταν τα ίδια με την ομάδα μελέτης με την μόνη διαφορά ότι οι ασθενείς δεν ελάμβαναν αντιπηκτικό ή αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο. Προέκυψαν 208 ασθενείς.

2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων

Για το σύνολο των 320 ασθενών, ανοίχθηκε ο φάκελος νοσηλείας και συγκεντρώθηκαν τα εξής δεδομένα: Δημογραφικά (Όνοματεπώνυμο, ηλικία, φύλο, τόπος κατοικίας) Ημερομηνία Εισαγωγής, Συννοσηρότητες, Είδος κατάγματος, Λήψη Αντιπηκτικού (εμπορική ονομασία και δοσολογία), Λήψη Αντιαιμοπεταλιακού (εμπορική ονομασία και δοσολογία), Ημέρα διακοπής του φαρμάκου (σε σχέση με την ημέρα εισαγωγής), Θεραπεία Γεφύρωσης (εμπορική ονομασία και δοσολογία), Ημέρα χειρουργείου (σε σχέση με την εισαγωγή), Είδος χορηγούμενης Αναισθησίας (Γενική, Ραχιαία, Περιτομική), Ημέρα επανέναρξης του φαρμάκου (σε σχέση με την ημέρα χειρουργείου). Επίσης καταγράφηκε ο αριθμός των χορηγούμενων φιαλών συμπτωμένων ερυθρών, φιαλών πλάσματος, φιαλών αιμοπεταλίων. Στις επιπλοκές καταγράφηκαν με ναι ή όχι η εμφάνιση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, αρτηριακής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής. Τέλος καταγράφηκαν οι μέρες νοσηλείας (ημέρα εισαγωγής μέχρι ημέρα εξιτηρίου) και πιθανοί θάνατοι.

Το κριτήριο στην κλινική για την μετάγγιση φιαλών συμπτωμένων ερυθρών είναι μια τιμή αιματοκρίτη 27% ή αιμοσφαιρίνης 9 g/dL. Δεν υπάρχουν πρωτόκολλα για την χορήγηση φιαλών φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος ή για την χορήγηση φιαλών αιμοπεταλίων.

Όσοι ασθενείς νοσηλεύονται στην Ορθοπαιδική κλινική για κάταγμα που χρήζει χειρουργικής αντιμετώπισης και λαμβάνουν αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, εκτιμούνται από την Καρδιολογική Κλινική. Οι καρδιολόγοι δίνουν οδηγίες σχετικά με την διακοπή του φαρμάκου, την θεραπεία γεφύρωσης και την ημέρα επανέναρξης.

Είναι σημαντικό να λεχθεί ότι η μελέτη αναφέρεται στη διαχείριση ασθενών εν μέσω της πανδημίας COVID-19. Το αποτέλεσμα του PCR test, συνήθως καθυστερούσε την χειρουργική αντιμετώπιση κατά μία μέρα, ανεξάρτητα του είδους κατάγματος.

Τα δεδομένα καταγράφηκαν σε αρχείο Excel 2016 και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα SPSSv 23.0.

2.4 Ορισμοί

Για την περιγραφή των κατηγορικών παραμέτρων της μελέτης όπως το είδος της επέμβασης, το είδος της αγωγής και το φύλο χρησιμοποιήθηκαν πλήθη και ποσοστά. Οι συνεχείς καταγραφές όπως οι ημέρες νοσηλείας και η ηλικία εκφράστηκαν με τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση. Για τη διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ των κατηγορικών παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος PearsonChiSquare και στις περιπτώσεις μη πλήρωσης των προϋποθέσεων ο έλεγχος Fisher's exact. Για τη διερεύνηση της διαφοροποίησης των συνεχών παραμέτρων ανάλογα με το είδος της επέμβασης και το είδος της αγωγής χρησιμοποιήθηκε η Ανάλυση Διακύμανσης (Anova) κατά ένα παράγοντα ενώ ακολούθησαν έλεγχοι πολλαπλών συγκρίσεων με το κριτήριο Bonferroni για την περαιτέρω διερεύνηση των στατιστικά σημαντικών

διαφορών όπου αυτές διαπιστώθηκαν. Το επίπεδο σημαντικότητας σε όλες τις περιπτώσεις ορίστηκε ίσο με 0,05.

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή των δεδομένων των ασθενών

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε καταγράφηκαν 320 περιπτώσεις ορθοπαιδικών επεμβάσεων σε ένα όμοιο σύνολο ασθενών με κατάγματα. Από το σύνολο των ασθενών 117 ήταν άνδρες (36,6%), ενώ 203 γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 68,2 έτη με τυπική απόκλιση ίση με 22,8 έτη.

Για τους ασθενείς αυτούς καταγράφηκαν ένα σύνολο από δημογραφικά και διεγχειρητικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται κυρίως με την αγωγή και την αναισθησία που λάμβαναν. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των διαφοροποιήσεων των χρόνων διεξαγωγής των χειρουργείων, της συνολική νοσηλείας αλλά και των επιπλοκών ανάλογα με το είδος της επέμβασης, όπως επίσης και οι διαφοροποιήσεις στους χρόνους διακοπής και επανέναρξης της φαρμακευτικής αγωγής.

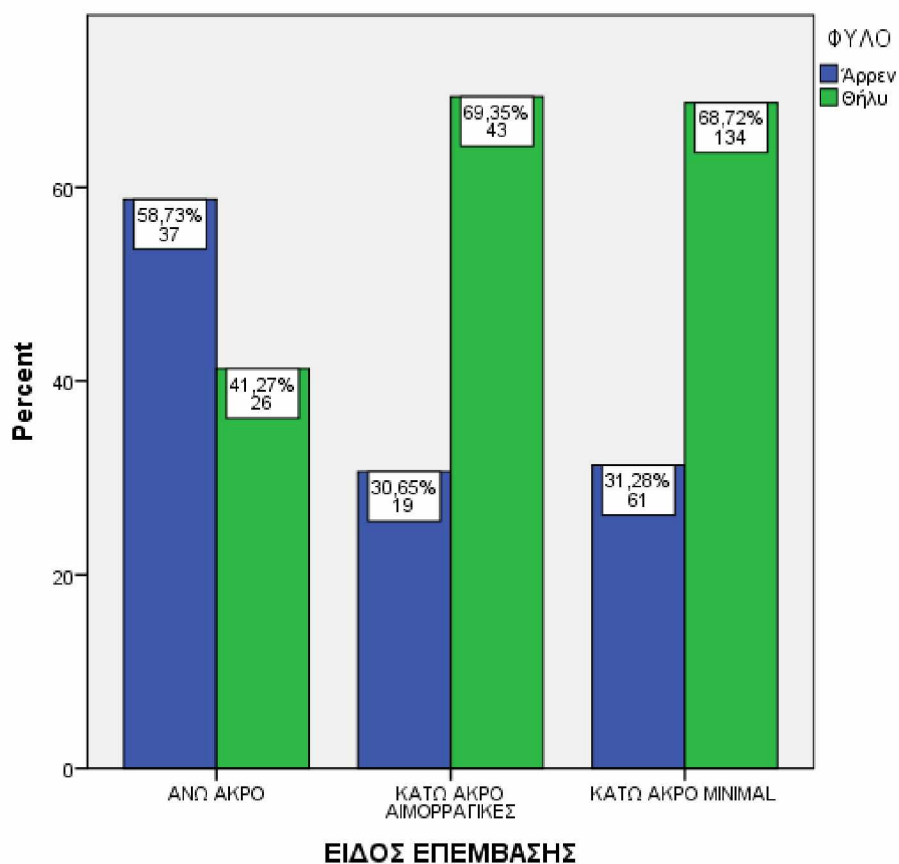
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Εξέταση της διαφοράς ηλικίας και φύλου ανάλογα με το είδος της επέμβασης

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η κατανομή των ειδών της επέμβασης ανάλογα με το φύλο του ασθενούς. Από τον πίνακα φαίνεται να υπάρχει μία διαφοροποίηση στο είδος επέμβασης ανάλογα με το φύλο. Όπως προκύπτει από τον έλεγχο PearsonChiSquare και όπως φαίνεται και από το γράφημα που ακολουθεί, είναι συχνότερη στις γυναίκες η διεξαγωγή χειρουργείων στα κάτω άκρα (είτε αιμορραγικές είτε minimal) συγκριτικά με τους άνδρες, στους οποίους είναι συχνότερη η διεξαγωγή χειρουργείων στα άνω άκρα, η διαφορά που έχει εντοπιστεί είναι στατιστικά σημαντική με $p < 0,001$.

		ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ * ΦΥΛΟ			p- value
		ΦΥΛΟ		Σύνολο	
		Άρρεν	Θήλυ		
ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ	ΑΝΩ ΑΚΡΟ	37	26	63	,000
	ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ	19	43	62	
	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ				
	ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL	61	134	195	
Σύνολο		117	203	320	

Πίνακας 1



Γράφημα 1

Στη συνέχεια εξετάζεται η διαφοροποίηση της ηλικίας ανάλογα με το είδος της επέμβασης. Από τον έλεγχο της Ανάλυσης Διακύμανσης που φαίνεται στον πίνακα 2 προκύπτει ότι ο μέσος όρος της ηλικίας δεν είναι κοινός στα 3 είδη επεμβάσεων που καταγράφονται με $p < 0,001$.

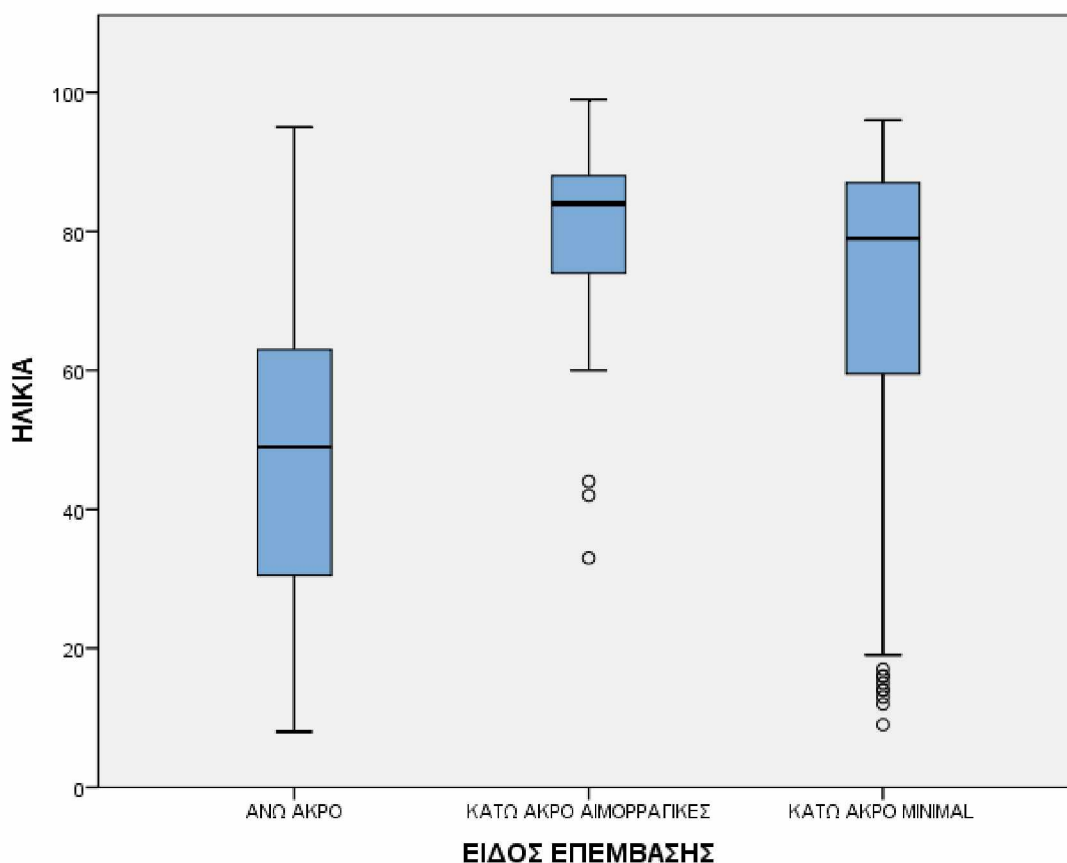
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		p- value
					LowerBound	UpperBound	
ΑΝΩ ΑΚΡΟ	63	47,65	21,601	2,721	42,21	53,09	,000
ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ	62	79,94	13,076	1,661	76,61	83,26	
ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL	195	71,15	21,501	1,540	68,12	74,19	
Σύνολο	320	68,23	22,804	1,275	65,72	70,74	

Πίνακας 2

Από τον έλεγχο των πολλαπλών συγκρίσεων στον πίνακα 3 όπου εφαρμόζεται το κριτήριο Bonferroni, φαίνεται ότι όλες οι ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων είναι στατιστικά σημαντικές. Συγκεκριμένα η ηλικία των ασθενών με επέμβαση στο άνω άκρο είναι συγκριτικά χαμηλότερη και από τα άλλα δύο είδη επεμβάσεων με $p < 0,000$ και στις δύο περιπτώσεις ενώ διαφορά υπάρχει και στη μέση ηλικία μεταξύ των δύο ομάδων όπου οι επεμβάσεις κάτω άκρου minimal αφορούν ασθενείς με χαμηλότερη κατά μέσο όρο ηλικία από αυτή των ασθενών με αιμορραγικές επεμβάσεις στο κάτω άκρο.

(I) ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ	(J) ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ	MeanDiffer ence (I-J)	Std. Error	Sig.	95% ConfidenceInterval	
					LowerBoun d	UpperBou nd
ΑΝΩ ΑΚΡΟ	ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ	-32,285	3,609	,000	-40,97	-23,60
	ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL	-23,503	2,924	,000	-30,54	-16,47
ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ	ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL	8,782	2,942	,009	1,70	15,86

Πίνακας 3



Γράφημα 2

Διαφορές στην ημέρα χειρουργείου ανάλογα με το είδος της αγωγής

Άνω άκρα

Οι διαφορές στην ημέρα του χειρουργείου παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 4. Παρατηρείται ότι στα άνω άκρα υπάρχει μία τάση για επεμβάσεις τη μέρα εισαγωγής στους ασθενείς χωρίς αγωγή, ενώ ασπιρίνη ή DOAC έλαβαν ελάχιστοι ασθενείς, ώστε να μπορεί να προκύψει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,192$, Fisher's Exact test).

		Αγωγή			Total
		Ασπιρίνη	DOAC	ΧΩΡΙΣ	
ΗΜΕΡΑ Χ/Ο	ΙΔΙΑ	1	1	17	,192
	1 ^η	2	1	27	
	2 ^η	0	0	9	
	3 ^η	1	0	0	
	4 ^η	0	0	1	
	6 ^η	1	0	1	
	7 ^η	0	0	1	
	Total	5	2	56	

a. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΑΝΩ ΑΚΡΟ

Πίνακας 4

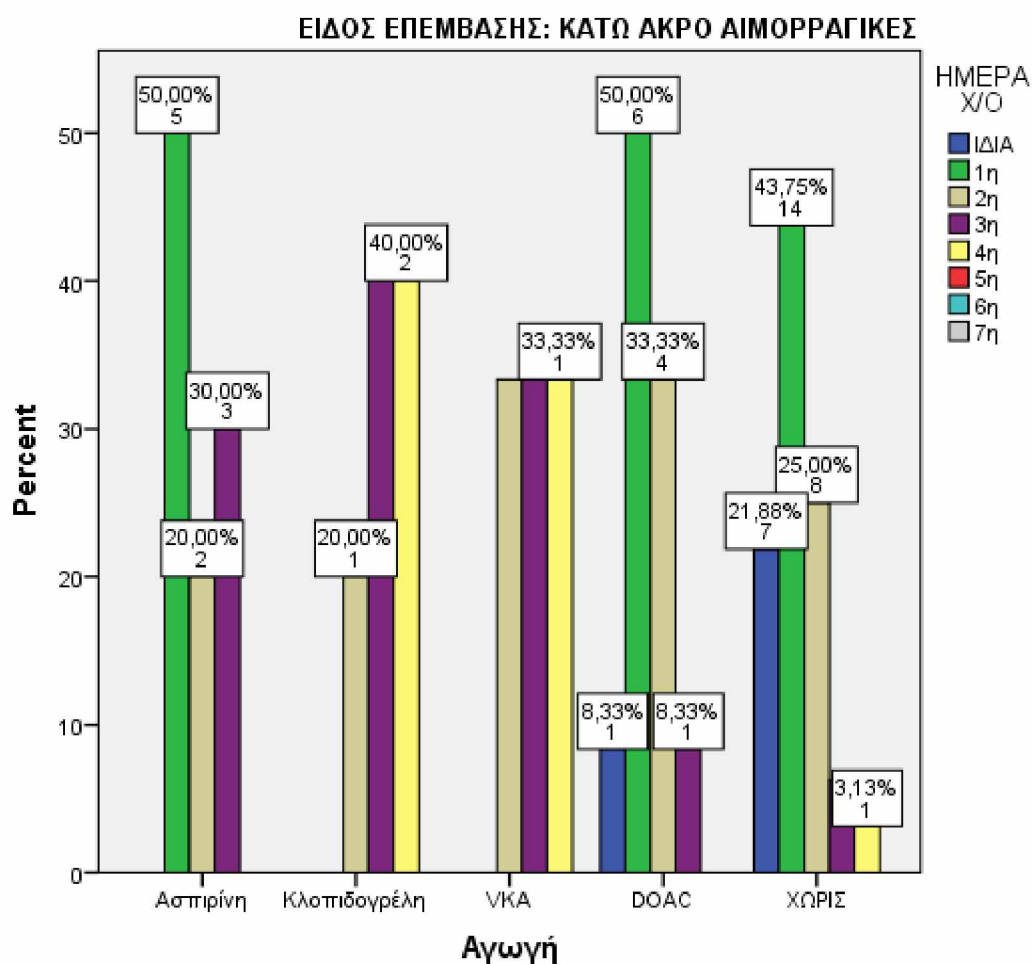
Κάτω άκρα αιμορραγικές

Οι διαφορές στην ημέρα του χειρουργείου παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5. Παρατηρείται ότι στα κάτω άκρα με αιμορραγικές επεμβάσεις υπάρχει μία τάση για επεμβάσεις την επόμενη μέρα εισαγωγής ή τη μεθεπόμενη όταν η αγωγή είναι DOAC, ασπιρίνη ή χωρίς, ενώ οι αιμορραγικές επεμβάσεις στα κάτω άκρα που πραγματοποιούνται με κλοπιδογρέλη ή VKA γίνονται συχνότερα την 3^η ή και 4^η μέρα μετά την εισαγωγή. Οι διαφοροποιήσεις αυτές είναι στατιστικά σημαντικές όπως φαίνεται και στο συγκριτικό ραβδόγραμμα του γραφήματος 3 ($p=0,029$, Fisher's Exact test).

		Αγωγή					Total
		Ασπιρίνη	Κλοπιδογρέλη	VKA	DOAC	ΧΩΡΙΣ	
ΗΜΕΡΑ Χ/Ο	ΙΔΙΑ	0	0	0	1	7	
	1 ^η	5	0	0	6	14	
	2 ^η	2	1	1	4	8	,029
	3 ^η	3	2	1	1	2	
	4 ^η	0	2	1	0	1	
Total		10	5	3	12	32	

a. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ

Πίνακας 5



Γράφημα 3

Κάτω άκρα minimal

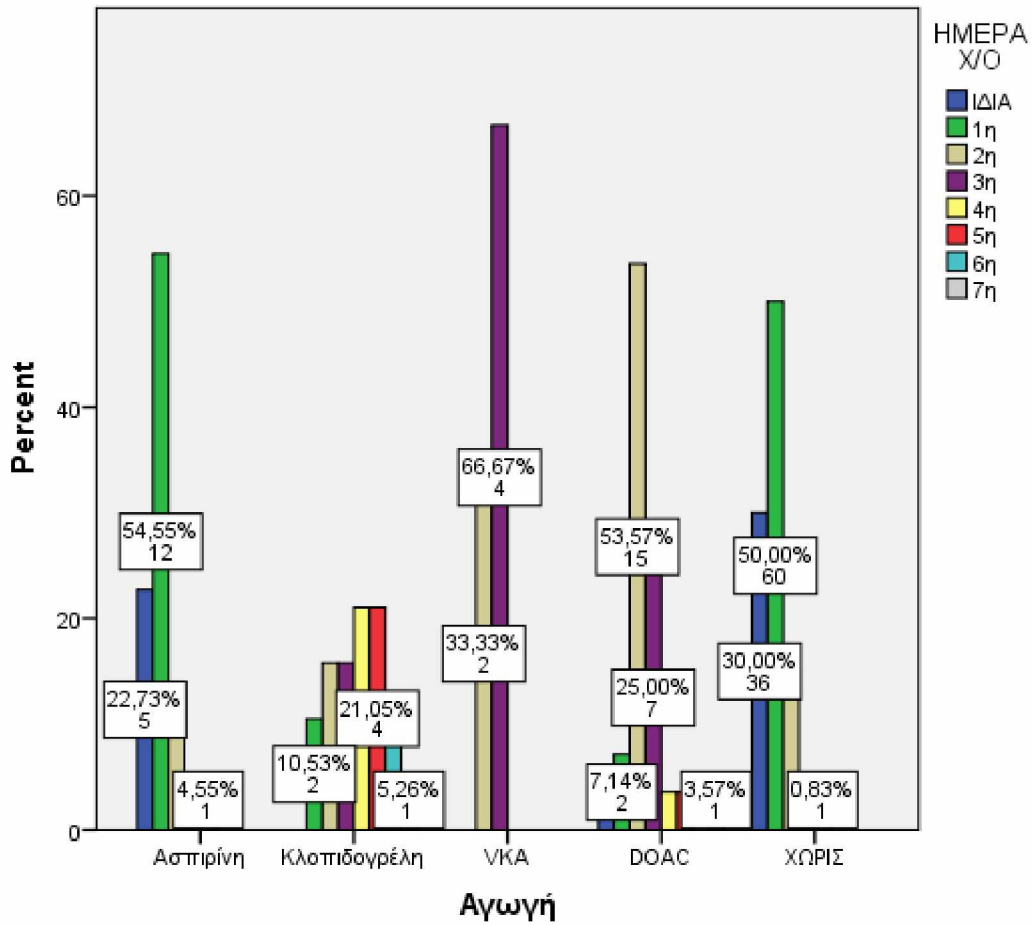
Οι διαφορές στην ημέρα του χειρουργείου παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 6. Παρατηρείται ότι στα κάτω άκρα με minimal επεμβάσεις υπάρχει μία τάση για επεμβάσεις την επόμενη μέρα εισαγωγής ή τη μεθεπόμενη όταν η αγωγή είναι DOAC, ασπιρίνη ή χωρίς, ενώ οι αιμορραγικές επεμβάσεις στα κάτω άκρα που πραγματοποιούνται με κλοπιδογρέλη ή VKA γίνονται συχνότερα την 3η ή και 4η μέρα μετά την εισαγωγή ή και αργότερα. Οι διαφοροποιήσεις αυτές είναι στατιστικά σημαντικές όπως φαίνεται και στο συγκριτικό ραβδόγραμμα του γραφήματος 4 ($p < 0,001$, Fisher's Exact test).

		Αγωγή					Total
		Ασπιρίνη	Κλοπιδογρέλη	VKA	DOAC	ΧΩΡΙΣ	
ΗΜΕΡΑ Χ/Ο	ΙΔΙΑ	5	0	0	1	36	
	1 ^η	12	2	0	2	60	
	2 ^η	3	3	2	15	18	
	3 ^η	1	3	4	7	5	
	4 ^η	1	4	0	1	1	<0,001
	5 ^η	0	4	0	1	0	
	6 ^η	0	2	0	0	0	
	7 ^η	0	1	0	1	0	
Total		22	19	6	28	120	

a. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL

Πίνακας 6

ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ: ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL



Γράφημα 4

Διαφορές στη γεφύρωση ανάλογα με το είδος της αγωγής

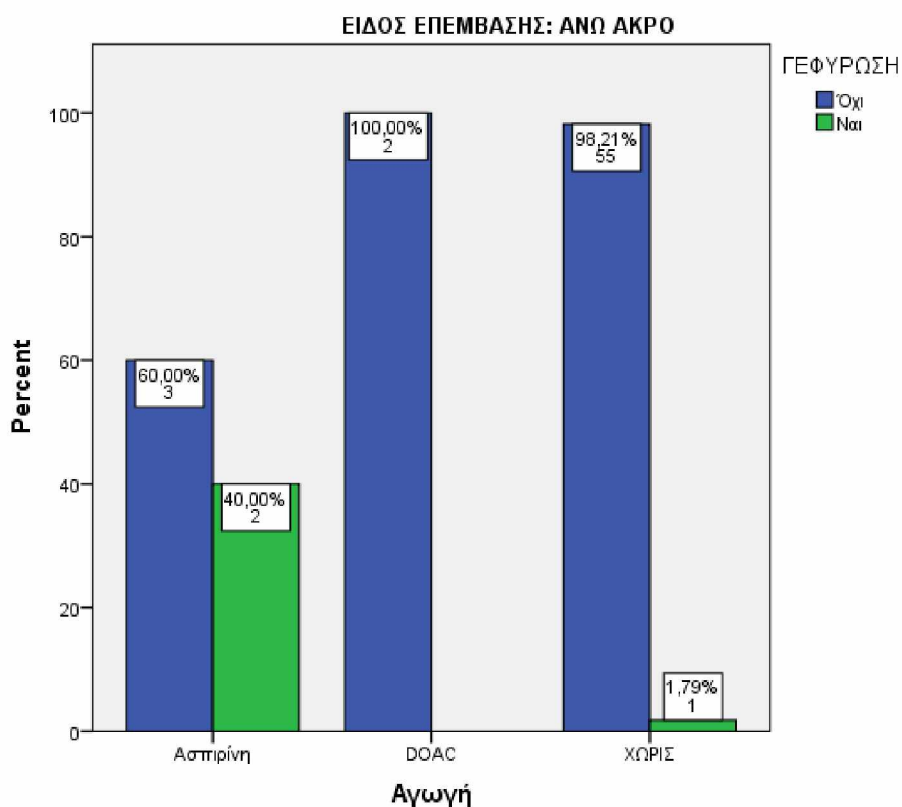
Άνω άκρα

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη γεφύρωση στις επεμβάσεις των άνω άκρων. Γεφύρωση καταγράφεται σε σημαντικά υψηλό βαθμό αναλογικά στους ασθενείς με ασπιρίνη συγκριτικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν DOAC ή είναι χωρίς αγωγή ($p=0,030$) σύμφωνα με τον έλεγχο Fisher's Exact test. Οι διαφορές που καταγράφονται αποδίδονται από το συγκριτικό ραβδόγραμμα του γραφήματος 5.

		Αγωγή			p
		Ασπιρίνη	DOAC	ΧΩΡΙΣ	
ΓΕΦΥΡΩΣΗ	Όχι	3	2	55	,030
	Ναι	2	0	1	
Total		5	2	56	

a. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΑΝΩ ΑΚΡΟ

Πίνακας 7



Γράφημα 5

Κάτω άκρα αιμορραγικές και minimal

Διαφορές στα ποσοστά γεφύρωσης δεν παρατηρούνται για τις επεμβάσεις των κάτω άκρων αιμορραγικών ή minimal όπως φαίνεται στους πίνακες 8 και 9 αντίστοιχα με $p=0,471$ και $1,000$ αντίστοιχα. Παρατηρώντας τους πίνακες φαίνεται ότι σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις έγινε γεφύρωση.

		Αγωγή					p
		Ασπιρίνη	Κλοπιδογρέλη	VKA	DOAC	ΧΩΡΙΣ	
ΓΕΦΥΡΩΣΗ	Όχι	0	0	0	1	0	,471
	Ναι	10	5	3	10	32	
Total		10	5	3	11	32	

a. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ

Πίνακας 8

		Αγωγή					p
		Ασπιρίνη	Κλοπιδογρέλη	VKA	DOAC	ΧΩΡΙΣ	
ΓΕΦΥΡΩΣΗ	Όχι	0	0	0	0	3	1,000
	Ναι	22	19	6	28	117	
Total		22	19	6	28	120	

a. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL

Πίνακας 9

Διαφορές στην αναισθησία ανάλογα με το είδος της αγωγής

Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναισθησία ανάλογα με την αγωγή στις επεμβάσεις των άνω άκρων ($p=1,000$) σύμφωνα με τον έλεγχο Fisher'sExacttest. (Πίνακας 10)

		Αγωγή			Total
		Ασπιρίνη	DOAC	ΧΩΡΙΣ	
ΕΙΔΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ	ΓΕΝΙΚΗ	5	2	48	1,000
	ΡΑΧΙΑΙΑ	0	0	2	
	ΤΟΠΙΚΗ	0	0	6	
Total		5	2	56	

a. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΑΝΩ ΑΚΡΟ

Πίνακας 10

Παρατηρείται ότι ούτε στις αιμορραγικές επεμβάσεις των κάτω άκρων υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναισθησία ανάλογα με την αγωγή ($p=0,925$) σύμφωνα με τον έλεγχο Fisher'sExacttest. (Πίνακας 11).

		Αγωγή					Total
		Ασπιρίνη	Κλοπιδογρέλη	VKA	DOAC	ΧΩΡΙΣ	
ΕΙΔΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ	ΓΕΝΙΚΗ	1	1	0	2	4	,925
	ΡΑΧΙΑΙΑ	9	4	3	10	28	
Total		10	5	3	12	32	

a. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ

Πίνακας 11

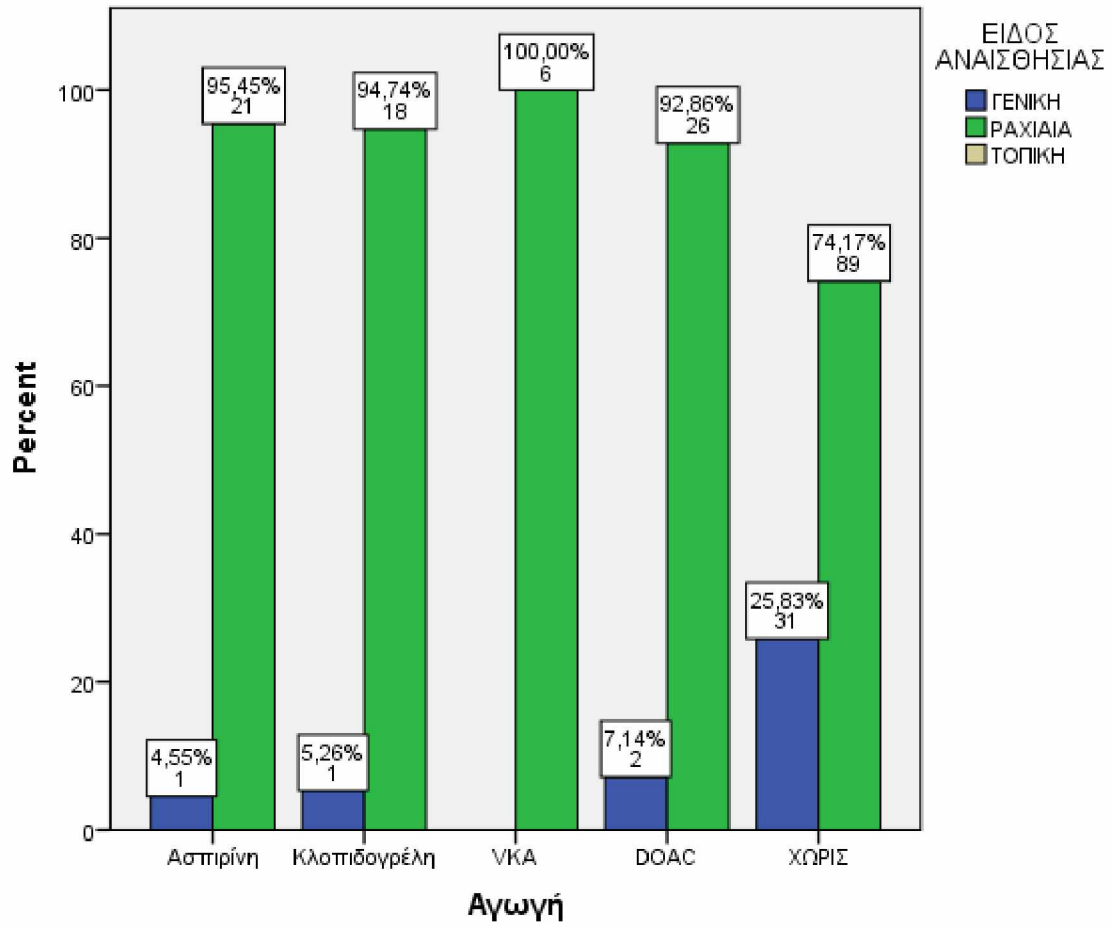
Τέλος, στις minimal επεμβάσεις των κάτω άκρων υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναισθησία ανάλογα με την αγωγή ($p=0,012$) σύμφωνα με τον έλεγχο Fisher'sExacttest. (Πίνακας 12) και συγκεκριμένα ενώ σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις το σύνηθες είναι ραχιαία, όταν οι ασθενείς δεν είναι σε αγωγή η επιλογή σε αρκετές περιπτώσεις είναι γενική αναισθησία. Η διαφορά αποδίδεται και από το γράφημα 6.

		Αγωγή					Total
		Ασπιρίνη	Κλοπιδογρέλη	VKA	DOAC	ΧΩΡΙΣ	
ΕΙΔΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ	ΓΕΝΙΚΗ	1	1	0	2	31	,012
	ΡΑΧΙΑΙΑ	21	18	6	26	89	
Total		22	19	6	28	120	

a. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL

Πίνακας 12

ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ: ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL



Γράφημα 6

Διαφορές στην κατανάλωση φιαλών αίματος, φιαλών πλάσματος και φιάλες αιμοπεταλίων

Άνω άκρα

Σχετικά με τη χορήγηση αίματος, πλάσματος και αιμοπεταλίων δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις επεμβάσεις των άνω άκρων.

		Descriptives ^a					
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						LowerBound	UpperBound
ΦΙΑΛΕΣ ΑΙΜΑ	Ασπιρίνη	5	,00	,000	,000	,00	,00
	DOAC	2	,50	,707	,500	-5,85	6,85
	ΧΩΡΙΣ	56	,00	,000	,000	,00	,00
	Total	63	,02	,126	,016	-,02	,05
ΦΙΑΛΕΣ ΠΛΑΣΜΑ	Ασπιρίνη	5	,00	,000	,000	,00	,00
	DOAC	2	,00	,000	,000	,00	,00
	ΧΩΡΙΣ	56	,00	,000	,000	,00	,00
	Total	63	,00	,000	,000	,00	,00
ΦΙΑΛΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	Ασπιρίνη	5	,00	,000	,000	,00	,00
	DOAC	2	,00	,000	,000	,00	,00
	ΧΩΡΙΣ	56	,00	,000	,000	,00	,00
	Total	63	,00	,000	,000	,00	,00

ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΑΝΩ ΑΚΡΑ

Πίνακας 13

Κάτω άκρα αιμορραγικές

Σχετικά με τη χορήγηση αίματος, πλάσματος και αιμοπεταλίων δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές.

		Descriptives ^a					
		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						LowerBoun d	UpperBound
ΦΙΑΛΕΣ ΑΙΜΑ	Ασπιρίνη	10	,30	,483	,153	-,05	,65
	Κλοπιδογρέλη	5	1,20	1,304	,583	-,42	2,82
	VKA	3	,00	,000	,000	,00	,00
	DOAC	12	,58	1,240	,358	-,20	1,37
	ΧΩΡΙΣ	32	,66	1,035	,183	,28	1,03
	Total		62	,60	1,016	,129	,34
ΦΙΑΛΕΣ	Ασπιρίνη	10	,00	,000	,000	,00	,00
ΠΛΑΣΜΑ	Κλοπιδογρέλη	5	,20	,447	,200	-,36	,76
	VKA	3	,00	,000	,000	,00	,00
	DOAC	12	,17	,389	,112	-,08	,41
	ΧΩΡΙΣ	32	,34	,745	,132	,08	,61
	Total		62	,23	,584	,074	,08
ΦΙΑΛΕΣ	Ασπιρίνη	10	,00	,000	,000	,00	,00
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	Κλοπιδογρέλη	5	,00	,000	,000	,00	,00
	VKA	3	,00	,000	,000	,00	,00
	DOAC	12	,00	,000	,000	,00	,00
	ΧΩΡΙΣ	32	,00	,000	,000	,00	,00
	Total		62	,00	,000	,000	,00

ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ=ΚΑΤΩ ΑΚΡΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ

Πίνακας 14

Κάτω άκρα minimal

Σχετικά με τη χορήγηση αίματος, πλάσματος και αιμοπεταλίων δε παρατηρούνται διαφορές στις επεμβάσεις των κάτω άκρων minimal σύμφωνα με την Ανάλυση Διακύμανσης που εφαρμόστηκε για κάθε μία από τις μετρήσεις. Τα p-values που εκτιμήθηκαν είναι αντίστοιχα 0,236 0,891 και 0,862.

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						LowerBound	UpperBound
ΦΙΑΛΕΣ ΑΙΜΑ	Ασπιρίνη	22	,59	,734	,157	,27	,92
	Κλοπιδογρέλη	19	,89	1,100	,252	,36	1,43
	VKA	6	1,67	2,066	,843	-,50	3,83
	DOAC	28	1,21	1,287	,243	,72	1,71
	ΧΩΡΙΣ	62	,92	1,205	,153	,61	1,23
	Total	137	,96	1,200	,102	,75	1,16
ΦΙΑΛΕΣ ΠΛΑΣΜΑ	Ασπιρίνη	22	,23	,429	,091	,04	,42
	Κλοπιδογρέλη	19	,26	,452	,104	,05	,48
	VKA	6	,50	1,225	,500	-,79	1,79
	DOAC	28	,29	,600	,113	,05	,52
	ΧΩΡΙΣ	51	,29	,540	,076	,14	,45
	Total	126	,29	,564	,050	,19	,39
ΦΙΑΛΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	Ασπιρίνη	22	,00	,000	,000	,00	,00
	Κλοπιδογρέλη	19	,00	,000	,000	,00	,00
	VKA	6	,00	,000	,000	,00	,00
	DOAC	28	,11	,567	,107	-,11	,33
	ΧΩΡΙΣ	43	,09	,610	,093	-,09	,28
	Total	118	,06	,458	,042	-,02	,14

ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ=ΚΑΤΩ ΑΚΡΑ MINIMAL

Πίνακας 15

Διαφορές στις ημέρες νοσηλείας

Άνω άκρα

Σχετικά με τις ημέρες νοσηλείας παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές για τις επεμβάσεις των άνω άκρων ($p=0,001$). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με DOAC ή ασπιρίνη έχουν σημαντικά περισσότερες ημέρες νοσηλείας συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς αγωγή σύμφωνα με την Ανάλυση Διακύμανσης που εφαρμόστηκε για κάθε μία από τις μετρήσεις. Η διαφορά αποδίδεται και από το συγκριτικό θηκόγραμμα που ακολουθεί. (γράφημα 8)

Κάτω άκρα αιμορραγικές

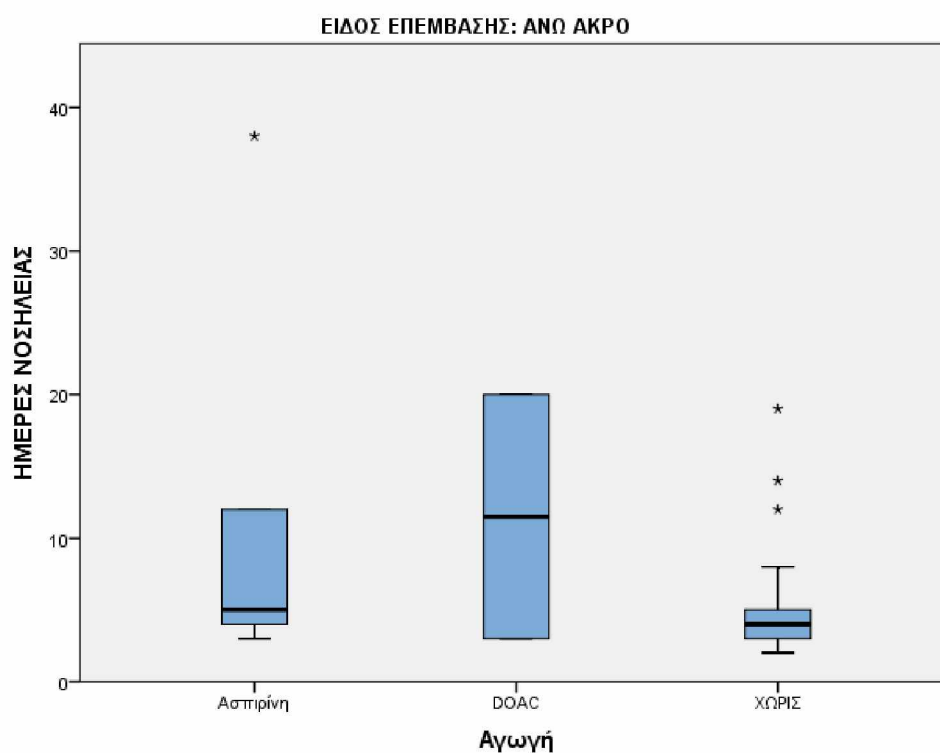
Διαφοροποιήσεις καταγράφηκαν επίσης και στις ημέρες νοσηλείας ανάλογα με την αγωγή και για τις αιμορραγικές επεμβάσεις των κάτω άκρων. Τα αναλυτικά αποτελέσματα των συγκρίσεων των περιγραφικών στοιχείων του πίνακα 16 υποδεικνύουν ότι η διαφορά είναι ανάμεσα στους ασθενείς που λαμβάνουν DOAC με μέση παραμονή 6,58 ημέρες και στους ασθενείς που λαμβάνουν κλοπιδρογρέλη με μέση παραμονή 11.8 ημέρες ($p=0,009$) σύμφωνα με τις πολλαπλές συγκρίσεις του κριτηρίου Bonferroni. Η διαφορά αποδίδεται και από το συγκριτικό θηκόγραμμα που ακολουθεί. (γράφημα 9)

Κάτω άκρα minimal

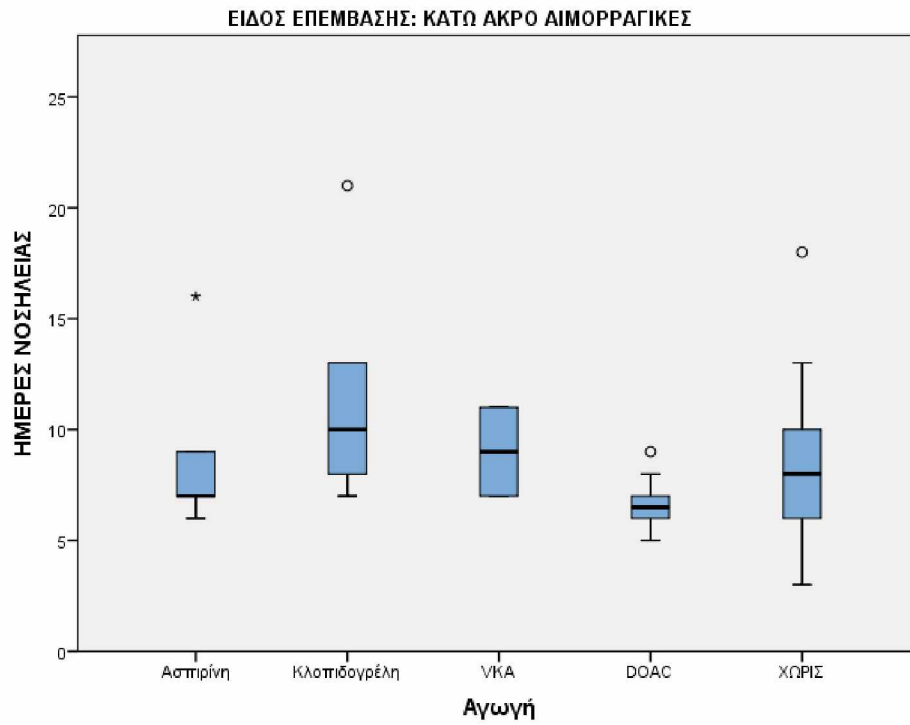
Για τις ημέρες νοσηλείας δε παρατηρούνται διαφορές στις επεμβάσεις των κάτω άκρων minimal σύμφωνα με την Ανάλυση Διακύμανσης που εφαρμόστηκε. Τα p-value που εκτιμήθηκε είναι 0.445.

ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ	ΑΝΩ ΑΚΡΟ	Αγωγή		ΗΜΕΡΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ	
				Mean	Standard Deviation
ΑΝΩ ΑΚΡΟ	Αγωγή	Ασπιρίνη		12,40	14,74
		Κλοπιδογρέλη		.	.
		VKA		.	.
		DOAC		11,50	12,02
		ΧΩΡΙΣ		4,48	2,92
ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ	Αγωγή	Ασπιρίνη		8,30	2,87
		Κλοπιδογρέλη		11,80	5,63
		VKA		9,00	2,83
		DOAC		6,58	1,16
		ΧΩΡΙΣ		8,06	3,03
ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL	Αγωγή	Ασπιρίνη		6,59	2,17
		Κλοπιδογρέλη		9,22	4,02
		VKA		9,50	2,66
		DOAC		8,71	2,40
		ΧΩΡΙΣ		7,08	7,89

Πίνακας 16



Γράφημα 8



Γράφημα 9

Διαφορές στα 4 γκρουπ διαφορετικής αγωγής (αντιπηκτικά/αντιαιμοπεταλιακά) ως προς την ημέρα διακοπής και την ημέρα επανέναρξης.

Άνω άκρα

Σχετικά με την ημέρα διακοπής και την ημέρα επανέναρξης στις επεμβάσεις των άνω άκρων, όπως προκύπτει από τον πίνακα 17, δε φαίνεται κάποια διαφοροποίηση ανάλογα με το είδος της αγωγής. Τα p-values που εκτιμήθηκαν είναι αντίστοιχα 0,272 και 1.000.

Descriptives^a

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						Lower Bound	Upper Bound
ΔΙΑΚΟΠΗ	Ασπιρίνη	4	,25	,500	,250	-,55	1,05
	DOAC	1	1,00
	Total	5	,40	,548	,245	-,28	1,08
ΕΠΑΝΕΝΑΡΞΗ	Ασπιρίνη	3	2,00	1,000	,577	-,48	4,48
	DOAC	1	2,00
	Total	4	2,00	,816	,408	,70	3,30

ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΑΝΩ ΑΚΡΟ

Πίνακας 17

Κάτω άκρα αιμορραγικές

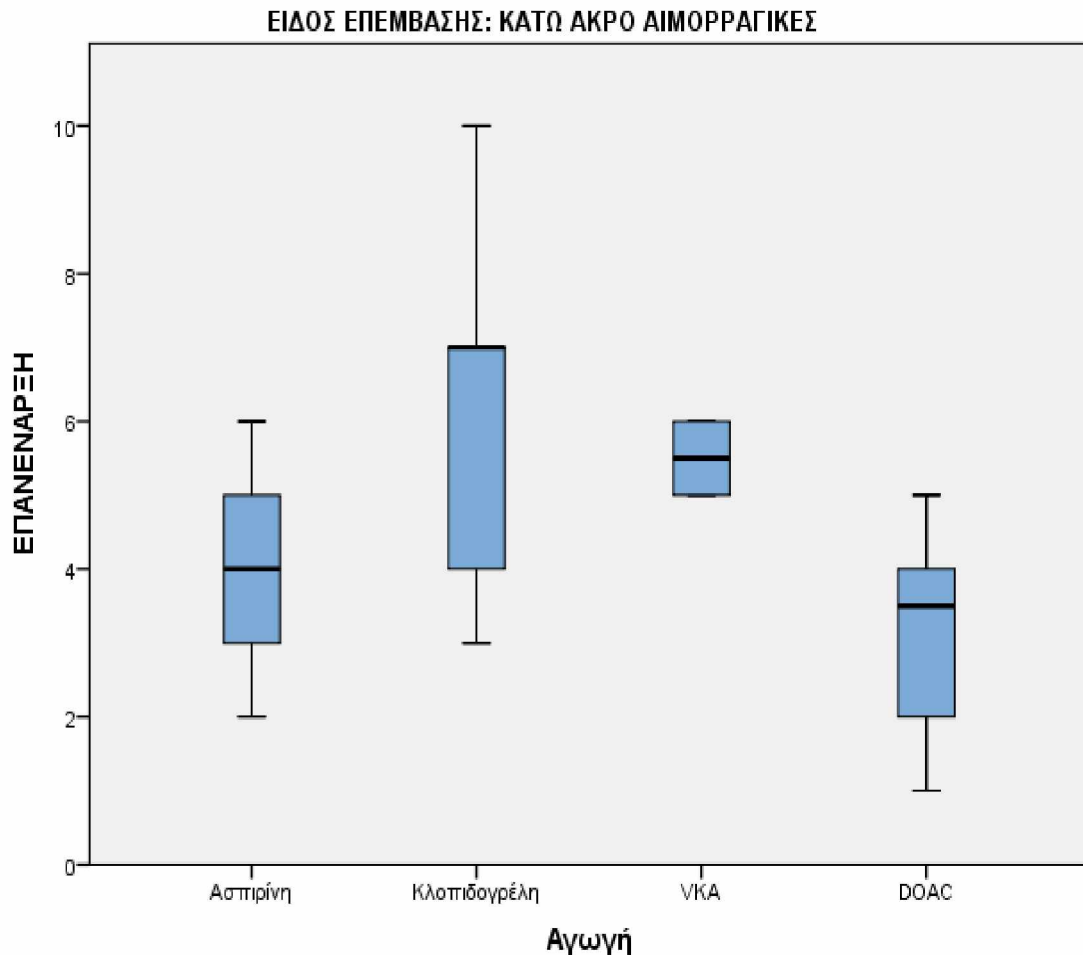
Descriptives^a

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						Lower Bound	Upper Bound
ΔΙΑΚΟΠΗ	Ασπιρίνη	9	-,33	1,000	,333	-1,10	,44
	Κλοπιδογρέλη	5	,20	,447	,200	-,36	,76
	VKA	3	,00	,000	,000	,00	,00
	DOAC	12	-,50	1,732	,500	-1,60	,60
	Total	29	-,28	1,251	,232	-,75	,20
ΕΠΑΝΕΝΑΡΞΗ	Ασπιρίνη	5	4,00	1,581	,707	2,04	5,96
	Κλοπιδογρέλη	5	6,20	2,775	1,241	2,75	9,65
	VKA	2	5,50	,707	,500	-,85	11,85
	DOAC	12	3,17	1,403	,405	2,27	4,06
	Total	24	4,17	2,078	,424	3,29	5,04

a. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ

Πίνακας 18

Σχετικά με την ημέρα διακοπής και την ημέρα επανέναρξης στις αιμορραγικές επεμβάσεις των κάτω άκρων, όπως προκύπτει από τον πίνακα 18, υπάρχει διαφορά μόνο για την επανέναρξη ($p=0,025$) και αφορά τη σύγκριση DOAC και κλοπιδογρέλης όπου καταγράφηκαν σημαντικά περισσότερες ημέρες μέχρι την επανέναρξη για την ομάδα της κλοπιδογρέλης. Η διαφορά αποδίδεται και από το συγκριτικό θηκόγραμμα που ακολουθεί. (γράφημα 10).



Γράφημα 10

Κάτω άκρα minimal

Σχετικά με την ημέρα διακοπής και την ημέρα επανέναρξης στις επεμβάσεις των κάτω άκρων minimal, όπως προκύπτει από τον πίνακα 19, δε φαίνεται κάποια διαφοροποίηση ανάλογα με το είδος της αγωγής.

Descriptives^a

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						Lower Bound	Upper Bound
ΔΙΑΚΟΠΗ	Ασπιρίνη	22	-,50	2,220	,473	-1,48	,48
	Κλοπιδογρέλη	18	-,28	,752	,177	-,65	,10
	VKA	6	,00	,000	,000	,00	,00
	DOAC	27	,00	,000	,000	,00	,00
	Total	73	-,22	1,272	,149	-,52	,08
ΕΠΑΝΕΝΑΡΞΗ	Ασπιρίνη	9	3,89	1,167	,389	2,99	4,79
	Κλοπιδογρέλη	12	5,17	2,758	,796	3,41	6,92
	VKA	5	5,20	1,304	,583	3,58	6,82
	DOAC	27	5,04	2,157	,415	4,18	5,89
	Total	53	4,89	2,118	,291	4,30	5,47

a. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ = ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL

Πίνακας 19

Διαφορές στην εμφάνιση Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, Αρτηριακής θρόμβωσης και Πνευμονικής εμβολής ανάλογα με το είδος της επέμβασης

Σχετικά με τις επιπλοκές που αφορούν την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, την αρτηριακή θρόμβωση και την Πνευμονική εμβολή, στο δείγμα των περιστατικών η επίπτωση ήταν μηδενική (ΕΒΦ και ΑΡΤ. ΘΡΟΜΒ) ή πολύ μικρή (2 για την ΠΕ) με αποτέλεσμα να μην προκύπτει σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των τριών ειδών επέμβασης. Σημειώνεται απλώς ότι και οι δύο περιπτώσεις ΠΕ συνέβησαν σε επεμβάσεις κάτω άκρου minimal. (Πίνακας 20)

		ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ		
		ΑΝΩ ΑΚΡΟ	ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΕΣ	ΚΑΤΩ ΑΚΡΟ MINIMAL
ΕΒΦ	Όχι	63	62	116
	Ναι	0	0	0
ΑΡΤ. ΘΡΟΜΒ	Όχι	63	62	115
	Ναι	0	0	0
Π.Ε	Όχι	63	62	73
	Ναι	0	0	2

Πίνακας 20

Σύγκριση των αποτελεσμάτων με τα ισχύοντα πρωτόκολλα

Στους παρακάτω πίνακες συγκρίναμε τις συστάσεις της πρόσφατης εργασίας⁶⁶, σε σχέση με τα δεδομένα της εργασίας μας.

Αντιαιμοπεταλιακά:

	Ημέρες διακοπής	Γεφύρωση	Επανάναρξη
GUIDELINES	N/A	N/A	N/A
Άνω άκρο	6hr	OXI	36hr
Κάτω αιμορραγικές	24hr	NAI	4days
Κάτω minimal	24hr	NAI	36hr

Πίνακας 21

Όπως παρατηρούμε δεν υπάρχουν ξεκάθαρες κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Επίσης στις οδηγίες δεν υπάρχει διάκριση μεταξύ ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης.

VKA:

	Ημέρες διακοπής	Γεφύρωση	Επανάναρξη
GUIDELINES	Στην εισαγωγή +1 mg i.v vit k (re-check INR in 6 hrs) then + 1mg	Pre+post OP with LMWH	24-36hrs post OP
Άνω άκρο	-	-	-
Κάτω αιμορραγικές	48hrs	NAI	5,5days
Κάτω minimal	3days	NAI	5,2days

Πίνακας 22

Υπάρχει συμφωνία ως προς την θεραπεία γεφύρωσης. Διαφορές υπάρχουν ως προς την διαχείριση των VKA's προ της επέμβασης (δεν γίνεται χορηγήση βιταμίνης K) και ως προς την καθυστερημένη επανάναρξη τους.

DOAC

	Ημέρες διακοπής	Γεφύρωση	Επανάναρξη
GUIDELINES	24-48hrs	N/A	24hrs post OP
Άνω άκρο	24hrs	OXI	24hrs
Κάτω αιμορραγικές	24hrs	NAI	3days
Κάτω minimal	48hrs	NAI	5days

Πίνακας 23

Υπάρχει συμφωνία ως προς τις ημέρες διακοπής και την γεφύρωση. Διαφορές υπάρχουν ως προς την καθυστερημένη επανάναρξη των φαρμάκων.

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμήσει τις πιθανές διαφορές ως προς την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, της διακοπής, της θεραπείας γεφύρωσης, της ανάγκης για μετάγγιση, τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές, την διάρκεια νοσηλείας μεταξύ ασθενών είτε υπό αντιπηκτικά (DOAC/VKA) είτε υπό αντιαιμοπεταλιακά σε σύγκριση με αυτούς που δεν έπαιρναν κάποια αγωγή για οποιοδήποτε κάταγμα που έρχοζε χειρουργικής αντιμετώπισης. Επιπλέον εκτιμήσαμε την συμμόρφωση με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με το χρόνο διακοπής φαρμάκου, την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, την πιθανή θεραπεία γεφύρωσης και την ημέρα επανάναρξης του φαρμάκου.

Στην μελέτη μας φάνηκε ότι οι ασθενείς διακόπτον, κατά μέσο όρο, για 1 ημέρα την ασπιρίνη, 4 ημέρες την κλοπιδογρέλη, 4 ημέρες τους VKAs και 2 ημέρες τα DOAC πριν χειρουργηθούν. Αυτοί οι χρόνοι φαίνονται να είναι σε σχέση με τις κατευθυντήριες οδηγίες.⁶⁵

Το ίδιο δεν φαίνεται να ισχύει και για την επανάναρξη της αγωγής. Οι ασθενείς ξεκινούσαν να λαμβάνουν DOAC 1-5 ημέρες μετά την επέμβαση, ασπιρίνη 1-4

ημέρες μετά, VKA 5 ημέρες και κλοπιδογρέλη 5-6 ημέρες μετά. Οι χρόνοι αυτοί είναι σημαντικά μεγαλύτεροι από τους προτεινόμενους ⁶⁵.

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την σημασία της πρώιμης αντιμετώπισης των καταγμάτων, ιδιαίτερα των καταγμάτων ισχίου. Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την αντιμετώπιση των καταγμάτων ισχίου εντός 36 ωρών ^{10,11}. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι αναστροφής της δράσης των αντιπηκτικών και των αντιαιμοπεταλιακών για να επιτευχθούν αυτοί οι χρόνοι.

Στην μελέτη μας σημειώθηκαν μόνο 2 περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές αιμορραγικές επιπλοκές. Αυτό το συμπέρασμα έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα άλλων μελετών, όπου οι ασθενείς υπό προφυλακτική αγωγή με ΗΧΜΒ, είχαν περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές ⁷².

Οι ημέρες νοσηλείας ήταν περισσότερες για τους ασθενείς που λάμβαναν VKA/κλοπιδογρέλη σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν Ασπιρίνη/DOAC. Γενικότερα η λήψη αντιπηκτικής/αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έχει σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη νοσηλεία. Αυτό επιβεβαιώνεται από άλλες παρόμοιες μελέτες ^{73,74}.

Οι ασθενείς σε ΗΧΜΒ, που λάμβαναν αντιπηκτικά, δεν έχουν διαφορά στην κατανάλωση προϊόντων αίματος, σε σχέση με αυτούς υπό ΗΧΜΒ, που δεν λάμβαναν αντιπηκτικά ⁷³.

Ο κύριος περιορισμός της μελέτης μας ήταν η φύση της, δηλαδή αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Σε κάθε περίπτωση, η φύση της μελέτης, μας δίνει το δικαίωμα παρατήρησης της διαχείρισης στην καθημερινή κλινική πράξη. Η μελέτη μας έλαβε μέρος σε ένα δευτεροβάθμιο γενικό νοσοκομείο. Θα χρειαστούν πολυκεντρικές μελέτες για καλύτερα αποτελέσματα.

Άλλος περιορισμός ήταν ο ανομοιογενής πληθυσμός μελέτης, ως προς την ηλικία, είδος κατάγματος, συννοσηρότητες. Επίσης ήταν σχετικά μικρή η διάρκεια μελέτης και το δείγμα.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Τα χειρουργεία στα κάτω άκρα πραγματοποιούνται κατά κύριο λόγο σε ηλικιωμένες γυναίκες. Τα χειρουργεία στα άνω άκρα σε αντίθεση πραγματοποιούνται κατά κύριο λόγο σε νέους άνδρες.

Ο μέσος χρόνος χειρουργείου για ασθενείς που λαμβάνουν DOAC/ Ασπιρίνη είναι 2 ημέρες, σε αντίθεση με τους ασθενείς που λαμβάνουν VKA/ κλοπιδογρέλη που είναι 4 ημέρες.

Όλοι οι ασθενείς με κάταγμα κάτω άκρων, ανεξάρτητα αγωγής, λαμβάνουν περιεπεμβατικά ΗΧΜΒ. Αυτό δεν ισχύει για τους ασθενείς με κάταγμα άνω άκρων.

Η προτιμώμενη μέθοδος αναισθησίας για τα άνω άκρα είναι η γενική αναισθησία, ενώ για τα κάτω άκρα, η ραχιαία.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν VKA/Κλοπιδογρέλη έχουν περισσότερες ημέρες νοσηλείας σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν DOAC/Ασπιρίνη.

Δεν υπάρχουν διαφορές στις θρομβοεμβολικές ή αιμορραγικές επιπλοκές μεταξύ των ασθενών, ανεξαρτήτως του αντιπηκτικού/αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου που λάμβαναν.

Κεφάλαιο 6 Σύνοψη

Η διαχείριση ασθενών υπό αντιπηκτικά/αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που χρήζουν ορθοπαιδικής επέμβασης για κάταγμα είναι ικανοποιητική, δεδομένου ότι δεν εμφανίζονται στατιστικά σημαντικές αιμορραγικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Η συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες, θα είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση του συνολικού χρόνου νοσηλείας και κατά συνέπεια του κόστους για τον ασθενή και το νοσοκομείο. Θα πρέπει να γίνεται κάθε προσπάθεια ώστε τα κατάγματα ισχίου να χειρουργούνται εντός 36 ωρών.

Βιβλιογραφία:

- 1. No authors listed.** Hip fracture: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg124> (date last accessed 29 August 2017).
- 2. Vasiliki Chatziravdeli , Angelo V. Vasiliadis , Polychronis Vazakidis , Maria Tsatlidou , George N. Katsaras , Anastasios Beletsiotis-**The Financial Burden of Delayed Hip Fracture Surgery: A Single-Center Experience DOI: 10.7759/cureus.13952
- 3. A I-Rashid M, Parker MJ.** Anticoagulation management in hip fracture patients on warfarin. *Injury* 2005;11:1311-1315.
- 4. Bócking B, Bliemel C, Waschnick L, et al.** Anticoagulation medication for proximal femoral fractures: prospective validation study of new institutional guidelines. *Unfallchirurg* 2013;116:909:915. (In German)
- 5. Buecking B, Eschbach D, Bliemel C, et al.** Effectiveness of vitamin K in anticoagulation reversal for hip fracture surgery – A prospective observational study *Thromb Res* 2014;133:42-47
- 6. Casaletto JA, Gatt R.** Post-operative mortality related to waiting time for hip fracture surgery. *Injury* 2004;35:114-120.
- 7. S higa T, Wajima Z, Ohe Y.** Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anaesth* 2008;55:146-154.
- 8. Moran CG, Wenn RT, Sikand M, Taylor AM.** Early mortality after hip fracture: is delay before surgery important? *J Bone Joint Surg [Am]* 2005;87-A:483-489.
- 9. Bottle A, Aylin P.** Mortality associated with delay in operation after hip fracture: observational study. *BMJ* 2006;332:947-951.
- 10. No authors listed.** Payment by Results Guidance 2012–2013. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216212/dh_133585.pdf (date last accessed 29 August 2017).
- 11. No authors listed.** The care of patients with fragility fracture. *British Orthopaedic Association* 2007. <http://www.bgs.org.uk/pdf/cms/pubs/Blue%20Book%20on%20fragility%20fracture%20care.pdf> (date last accessed 11 September 2017).
- 12. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, et al.** Warfarin reversal: consensus

guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004;181:492-497.

13. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK, et al. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:626-641.

14. Majerus PW, Broze GJ Jr, Miletich JP, Tollefsen DM. Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Ninth ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 1341-1359.

16. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1633-1652.

16. Campbell P, Gallus A. Managing warfarin therapy in the community. *Aust Prescr* 2001;24:86-89.

17. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Eighth ed. *Chest* 2008;133:160S-198S

18. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676-682.

19. Lee C, Porter KM. Prehospital management of lower limb fractures. *Emerg Med J* 2005;22:660-663.

20. Jaffer AK, Brotman DJ, Chukwumerije N. When patients on warfarin need surgery. *Cleve Clin J Med* 2003;70:973-984.

21. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, et al. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996;82:13-21.

22. Spandorfer J. The management of anticoagulation before and after procedures. *Med Clin North Am* 2001;85:1109-1116.

23. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation* 2004;110:IV4-IV12.

24. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995;122:40-42.

25. Tharmarajah P, Pusey J, Keeling D, Willett K. Efficacy of warfarin reversal in orthopedic trauma surgery patients. *J Orthop Trauma* 2007;21:26-30.

26. Ashouri F, Al-Jundi W, Patel A, Mangwani J. Management of warfarin anticoagulation in patients with fractured neck of femur. *ISRN Hematol* 2011;2011:294628.

27. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Hematol* 2001;115:998-1001.

28. Fredriksson K, Norrving B, Strömblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23:972-977.

29. No authors listed. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-387.

30. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004;181:492-497.

31. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with

warfarin—fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311-324.

32. Francis J, Girish G, Jones R. Prothrombin complex concentrate reversal of warfarin in patients with hip fracture. *Anaesthesia* 2014;69:520-521.

33. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115:15-20.

34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.

35. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579.

36. Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E, et al. Reversal of apixaban induced alterations in hemostasis by different coagulation factor concentrates: significance of studies in vitro with circulating human blood. *PLoS One* 2013;8:e78696.

37. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-1507.

38. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, 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:e326S–50S.

39. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al., Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) investigators and patients. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015; 131:488–94.

40. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126:1630–9.

41. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al., BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–33.

42. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al., BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;268(22):2084–93.

43. Coyle D, Coyle K, Essebag V, et al. Cost effectiveness of continued- warfarin versus heparin-bridging therapy during pacemaker and defibrillator surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 957–9.

44. Cheng A, Nazarian S, Brinker JA, et al. Continuation of warfarin during pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a randomized clinical trial. *Heart Rhythm* 2011;8:536–40.

45. Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SD. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillfac Surg* 2009;67:990–5.

46. Katz J, Feldman MA, Bass EB, et al., Study of Medical Testing for Cataract Surgery Team. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology* 2003;110:1784–8.

47. **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.**, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–91.
48. **Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al.**, ROCKET AF Investigators. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin k antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;129:1850–9.
49. **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al.**, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
50. **Granger CB, Lopes RD, Hanna M, et al.** Clinical events after transitioning from apixaban versus warfarin to warfarin at the end of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in ATRIAL FIBRillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J* 2015;169:25–30.
51. **Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, et al.** Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1340–60.
52. **Needs CJ, Brooks PM.** Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:164-177.
53. **Wallentin L.** P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009;30:1964-1977. 402
54. **Chassot PG, Delabays A, Spahn DR.** Perioperative use of anti-platelet drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:241-256.
55. **Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
56. **Godier A, Taylor G, Gaussem P.** Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor. *N Engl J Med* 2015;8:196-197.
57. **Buchanan A, Newton P, Pehrsson S, et al.** Structural and functional characterization of a specific antidote for ticagrelor. *Blood* 2015;125:3484-3490.
58. **Harty JA, McKenna P, Moloney D, D'Souza L, Masterson E.** Anti-platelet agents and surgical delay in elderly patients with hip fractures. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2007;15:270-272.
59. **Collinge CA, Kelly KC, Little B, Weaver T, Schuster RD.** The effects of clopidogrel (Plavix) and other oral anticoagulants on early hip fracture surgery. *J Orthop Trauma* 2012;26:568-573.
60. **Chechik O, Amar E, Khashan M, et al.** In support of early surgery for hip fractures sustained by elderly patients taking clopidogrel. *Drugs Aging* 2012;29:63-68.
61. **Chechik O, Thein R, Fichman G, et al.** The effect of clopidogrel and aspirin on blood loss in hip fracture surgery. *Injury* 2011;42:1277-1282.
62. **Vasquez RSV, Romero PR.** Aspirin and spinal haematoma after neuraxial anaesthesia: Myth or reality? *Br J Anaesth* 2015;115:688-698.
63. **Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al.** Regional anaesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anaesthesia and Anticoagulation). *Reg Anaesth Pain Med* 2003;28:172-197.

- 64. Herbstreit F, Peters J.** Spinal anaesthesia despite combined clopidogrel and aspirin therapy in a patient awaiting lung transplantation: effects of platelet transfusion on clotting tests. *Anaesthesia* 2005;60:85-87.
- 65. Authors/Task Force Members: Steen Dalby Kristensen* (Chairperson) (Denmark), Juhani Knuuti* (Chairperson) (Finland), Antti Saraste (Finland), Stefan Anker (Germany), Hans Erik Bøtker (Denmark), Stefan De Hert (Belgium), Ian Ford (UK), Jose Ramo´n Gonzalez-Juanatey (Spain), Bulent Gorenec (Turkey), Guy Robert Heyndrickx (Belgium), Andreas Hoeft (Germany), Kurt Huber (Austria), Bernard Iung (France), Keld Per Kjeldsen (Denmark), Dan Longrois (France), Thomas F. Luscher (Switzerland), Luc Pierard (Belgium), Stuart Pocock (UK), Susanna Price (UK), Marco Roffi (Switzerland), Per Anton Sirnes (Norway), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Vasilis Voudris (Greece), Christian Funck-Brentano (France).** 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management, *European Heart Journal* (2014) 35, 2383–2431 doi:10.1093/eurheartj/ehu282
- 66. Ioannis V. Papachristos, Peter V. Giannoudis** Proximal femur fractures in patients taking anticoagulants EOR | volume 5 | October 2020 DOI: 10.1302/2058-5241.5.190071
- 67. Schuetze K, Eickhoff A, Dehner C, Gebhard F, Richter PH.** Impact of oral anticoagulation on proximal femur fractures treated within 24h: a retrospective chart review *Injury* 2019;50:2040–2044.
- 68. Alexander Brown, MD, Zachary Zmich, MD* , Aaron Roberts, MD, Jason Lipof, MD, Kyle T. Judd, MS, MD, FACS** Expedited surgery in geriatric hip fracture patients taking direct oral anticoagulants is not associated with increased short-term complications or mortality rates OTA (2020) e089 Received: 31 January 2020 / Accepted: 8 July 2020 Published online 21 August 2020
- 69. Carlo Rostagno^{1,2,5*}, Alessandro Carteiz, Gianluca Polidoriz, Roberto Civinini⁴, Alice Ceccofiglio², Gaia Rubbieriz, Massimo Curcio², Alberto Boccaccini³, Adriano Peris⁴ & Domenico Prisco¹** Management of ongoing direct anticoagulant treatment in patients with hip fracture Received: 29 May 2020; Accepted: 19 April 2021 doi.org/10.1038/s41598-021-89077-8
- 70. Krzysztof Szklanny, Michał Jakubek, Katarzyna Zbierska Rubinkiewicz, Anetta Undas** Bridging anticoagulation in patients treated with vitamin K antagonists prior to trochanteric and hip fracture surgeries: The current practice *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, ISSN 1899-5276 (print), ISSN 2451-2680 (online)
- 71. Michael Humenberger 1 , Matthias Stockinger 2, Stephan Kettner 3, Jolanta Siller-Matula 4 and Stefan Hajdu** Impact of Antiplatelet Therapies on Patients Outcome in Osteosynthetic Surgery of Proximal Femoral Fractures Received: 12 November 2019; Accepted: 6 December 2019; Published: 9 December 2019
- 72. Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E, et al.** Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(6):2575–2577.
- 73. Schermann H, Gurel R, Gold A, et al.** Safety of urgent hip fracture surgery protocol under influence of direct oral anticoagulation medications. *Injury.* 2019;50:398–402.
- 74. Tran T, Delluc A, de Wit C, et al.** The impact of oral anticoagulation on time to surgery in patients hospitalized with hip fracture. *Thromb Res.* 2015;136:962–965.