



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΠΕΡΙΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΙΣ ΕΚΛΕΚΤΙΚΕΣ
ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ"**

υπό

ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΣ Μ. ΠΑΛΑΣΚΑ

Ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας

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

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Μπαρέκα Μεταξία, Επίκουρος Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Κοράκη Ελένη, Αναισθησιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Αναισθησιολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης " Παπαγεωργίου"

Αναπληρωματικό μέλος:

Νταλούκα Μαρία, Επιμελήτρια Β' Αναισθησιολογίας, Αναισθησιολογικό Τμήμα
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

"Peri-Procedural Management of Antithrombotic Therapy for Elective Spinal
Surgery"

Περίληψη

Εισαγωγή: Η περιεπεμβατική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτικές επεμβάσεις της σπονδυλικής στήλης θέτει τον κίνδυνο της αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης. Η προεγχειρητική διακοπή ωστόσο της αγωγής προδιαθέτει σε αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου και εκδήλωση θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη βέλτιστη προεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική επέμβαση της σπονδυλικής στήλης καθώς επίσης και η διερεύνηση της εκδήλωσης θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών στους ασθενείς αυτούς.

Μεθοδολογία: Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων MEDLINE. Από την αρχική αναζήτηση βρέθηκαν 1295 άρθρα, εκ των οποίων 522 ήταν δημοσιευμένα την τελευταία δεκαετία. Στο τέλος, 10 άρθρα πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου και εντάχθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Αποτελέσματα: Από τις 10 μελέτες, αναφορά στη διαχείριση των αντιπηκτικών γίνεται μόνο στις 2. Στην πρώτη, η διακοπή της βαρφαρίνης 7 μέρες πριν το χειρουργείο έδειξε αυξημένη αιμορραγική διάθεση παρά το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα διακοπής, ενώ στη δεύτερη η διακοπή των VKAs 5 μέρες προ χειρουργείου και των DOACs 3 μέρες, οδήγησε σε περιορισμό του αιμορραγικού κινδύνου χωρίς αύξηση του θρομβοεμβολικού. Όσον αφορά τα αντιαιμοπεταλιακά, 3 μελέτες κατέληξαν ότι η συνέχιση τους δεν αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο και τον κίνδυνο πρόκλησης επισκληριδίου αιματώματος. Στις υπόλοιπες μελέτες ο χρόνος διακοπής είχε ένα εύρος από 5 έως 7 μέρες, χωρίς να προκύπτει διαφορά στον αιμορραγικό κίνδυνο μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν την αγωγή και αυτών που συνέχισαν να τη λαμβάνουν περιεγχειρητικά. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν θρομβωτικά επεισόδια.

Συμπεράσματα: Τόσο η συνέχιση όσο και η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε εκλεκτικές επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης δεν επηρεάζει τον κίνδυνο αιμορραγίας και τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Όσον αφορά τη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής στις συγκεκριμένες επεμβάσεις, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος.

Λέξεις-Κλειδιά: επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης, αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά, αιμορραγικός κίνδυνος, θρομβοεμβολικός κίνδυνος

Abstract

Background: Perioperative use of antithrombotic drugs in patients undergoing elective spinal surgery, makes the risk of bleeding greater. However, preoperative discontinuation of treatment predisposes to an increase in thrombotic risk and the development of thromboembolic complications

Aim: The aim of the present study was to investigate the literature on the optimal preoperative management of antithrombotic treatment in patients undergoing elective spinal surgery and to investigate the occurrence of thrombotic and bleeding complications in these patients.

Methods: The literature search was performed in the MEDLINE database. The initial search yielded 1295 articles, of which 522 were published in the last decade. In the end, 10 articles met the inclusion criteria and were included in this systematic review.

Results: Of the 10 studies, only 2 studies mention anticoagulant management. In the first, discontinuation of warfarin 7 days before surgery showed increased bleeding disposition despite the specific discontinuation period, whereas in the second, discontinuation of VKAs 5 days before surgery and DOACs for 3 days, led to a reduction in bleeding risk without an increase in thromboembolic risk. Regarding antiplatelet agents, 3 studies concluded that their continuation did not increase the bleeding risk and the risk of epidural hematoma. In the remaining studies, the discontinuation time had a range of 5 to 7 days, with no difference in bleeding risk between patients who discontinued the treatment and those who continued to receive it perioperatively. No thrombotic events were also observed.

Conclusions: Both continuation and discontinuation of antiplatelet therapy in elective spinal surgery does not affect the risk of bleeding and thromboembolic risk. Regarding the management of anticoagulation in these procedures, there are not enough studies to draw a safe conclusion.

Key words: spinal surgery, anticoagulants, antiplatelets, bleeding risk, thromboembolic risk

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	8
1.1 (Περιγραφή νόσου).....	8
1.2 (Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα).....	23

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	25
2.1 Στόχος μελέτης.....	25
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	25
2.3 Στρατηγική αναζήτησης.....	26
2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας.....	28
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....	34
3.1 Επιλογή μελετών.....	34
3.2 Επιλογή ασθενών.....	34
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....	36
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	40
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	43
Βιβλιογραφία.....	44

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιεπεμβατική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής

Σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρείας σχετικά με την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού και τη διαχείριση ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η περιεπεμβατική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής θα πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση των παραγόντων που σχετίζονται τόσο με τον ασθενή όσο και με την επέμβαση και αφορούν τον κίνδυνο αιμορραγίας και τη θρόμβωσης¹. Επιπλέον, είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη τα διαφορετικά φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά των αντιθρομβωτικών παραγόντων (εικόνα 1 και 2). Ο σχετιζόμενος με την επέμβαση αιμορραγικός κίνδυνος απεικονίζεται στην εικόνα 3. Σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια αντιθρομβωτική αγωγή, είναι απαραίτητη η διεπιστημονική προσέγγιση προκειμένου να γίνει η διαστρωμάτωση του σχετιζόμενου με τον ασθενή ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου - από μια ομάδα που μπορεί να απαρτίζεται από καρδιολόγους, νευρολόγους, αγγειοχειρουργούς, αιματολόγους- καθώς και του χειρουργικού κινδύνου - μεταξύ συνεργασίας χειρουργού και αναισθησιολόγου- έτσι ώστε να καθοριστεί η βέλτιστη τροποποίηση της αγωγής τους.

Πίνακας 1. Φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων¹

Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of antiplatelets

	ASA	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor	Eptifibatide	Tirofiban
Target (type of blockade)	COX-1 (irreversible)	P2Y ₁₂ (irreversible)	P2Y ₁₂ (irreversible)	P2Y ₁₂ (reversible)	P2Y ₁₂ (reversible)	GPIIb/IIIa (reversible)	GPIIb/IIIa (reversible)
Application	Oral	Oral	Oral	Oral	i.v.	i.v.	i.v.
Time to C_{max}	0.5–1.0 h	2 h (after 600 mg LD) ^a	0.5 h (after 60 mg LD) ^a	0.5 h (after 180 mg LD) ^a	2 min	5 min	5 min
Prodrug	No	Yes	Yes	No	No	No	No
Bioavailability (%)	~50	~50	80	36	100	100	100
Drug interactions	NSAIDs (in particular ibuprofen + naproxen)	CYP3A4, CYP3A5, or CYP2C19 inhibitors or inducers	CYP3A4/A5 and CYP2B6 inhibitor	CYP3A4 inducers or inhibitors	None	None	None
Plasma half-life	20 min	0.5–1 h (active metabolite)	0.5–1 h (active metabolite)	6–12 h	3–6 min	2.5–2.8 h	1.2–2 h
Duration of action after last dose	7–10 days	3–10 days ^b	7–10 days ^b	3–5 days	1–2 h	4 h	8 h
Renal clearance of the active metabolite (%)	NR	NR	NR	NR	58	~50	65
Dose regimen	<i>o.d.</i>	<i>o.d.</i>	<i>o.d.</i>	<i>b.i.d.</i>	Bolus, infusion	Bolus, infusion	Bolus, infusion

ASA, acetylsalicylic acid; *b.i.d.*, twice a day; C_{max}, maximum serum concentration; i.v., intravenous; LD, loading dose; NR, non-relevant; *o.d.*, once a day.

^aTime to C_{max} for may be delayed by 8 h or more following a dose of opiate.

^bDepending on response status.

© ESC 2022

Πίνακας 2. Φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά αντιπηκτικών παραγόντων¹.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of oral anticoagulants

	Warfarin	Phenprocoumon	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Target (type of blockade)	VKORC1	VKORC1	FXa	FIIa	FXa	FXa
Application	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Time to C_{max}	2–6 h	1.52 h ± 1.52	3–4 h	1.25–3 h	1–2 h	2–4 h
Prodrug	No	No	No	Yes	No	No
Bioavailability (%)	>95	100	50	6.5	62	80–100
Drug interactions	CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2, CYP3A4, vitamin K	CYP2C9, CYP2C8, vitamin K	CYP3A4 inhibitors or inducers, P-glycoprotein inhibitors or inducers	P-glycoprotein inhibitors or inducers	P-glycoprotein inhibitors	CYP3A4 inhibitors or inducers, P-glycoprotein inhibitors or inducers
Plasma half-life	36–48 h	~100 h	12 h	12–14 h	6–11 h	7–11 h (11–13 h in the elderly)
Duration of action after last dose	~5 days	~7 days	24 h	24 h	24 h	24 h
Renal clearance of the active metabolite (%)	Non-renal	Non-renal	27	85	37–50	33
Dose regimen	Adjusted according to INR	Adjusted according to INR	<i>b.i.d.</i>	<i>b.i.d.</i>	<i>o.d.</i>	<i>o.d./b.i.d.</i>

b.i.d., twice a day; C_{max}, maximum serum concentration; FIIa, factor IIa; FXa, factor Xa; INR, International normalized ratio; LD, loading dose; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; *o.d.*, once a day; VKORC1, vitamin K epoxide reductase complex 1.

© ESC 2022

Πίνακας 3. Αιμορραγικός κίνδυνος σχετιζόμενος με μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις¹.

Table 9 Bleeding risk according to type of non-cardiac surgery

Surgery with minor bleeding risk	Surgery with low bleeding risk (infrequent or with low clinical impact)	Surgery with high bleeding risk (frequent or with significant clinical impact)
<ul style="list-style-type: none"> Cataract or glaucoma procedure Dental procedures: extractions (1–3 teeth), periodontal surgery, implant positioning, endodontic (root canal) procedures, subgingival scaling/cleaning Endoscopy without biopsy or resection Superficial surgery (e.g. abscess incision, small skin excisions/biopsy) 	<ul style="list-style-type: none"> Abdominal surgery: cholecystectomy, hernia repair, colon resection Breast surgery Complex dental procedures (multiple tooth extractions) Endoscopy with simple biopsy Gastroscopy or colonoscopy with simple biopsy Large-bore needles procedures (e.g. bone marrow or lymph node biopsy) Non-cataract ophthalmic surgery Small orthopaedic surgery (foot, hand arthroscopy) 	<ul style="list-style-type: none"> Abdominal surgery with liver biopsy, extracorporeal shockwave lithotripsy Extensive cancer surgery (e.g. pancreas, liver) Neuraxial (spinal or epidural) anaesthesia Neurosurgery (intracranial, spinal) Major orthopaedic surgery Procedures with vascular organ biopsy (kidney or prostate) Reconstructive plastic surgery Specific interventions (colon polypectomy, lumbar puncture, endovascular aneurysm repair) Thoracic surgery, lung resection surgery Urological surgery (prostatectomy, bladder tumour resection) Vascular surgery (e.g. AAA repair, vascular bypass)

AAA, abdominal aortic aneurysm. Adapted from Steffel et al.²⁴⁰

© ESC 2022

1.1.1 Αντιαιμοπεταλιακά

1.1.1.1 Μονήρης αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ασπιρίνη για πρωτογενή πρόληψη, ο κίνδυνος ισχαιμικού επεισοδίου είναι χαμηλός και η ασπιρίνη μπορεί να διακοπεί εφόσον πρόκειται να υποβληθούν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2021 για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, μόνιμη διακοπή της αγωγής μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς χαμηλού και μετρίου κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο καθώς σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο^{2,3}.

Αδιαμφισβήτητα, η ασπιρίνη κατέχει σημαντική θέση στη μακροχρόνια πρόληψη εκδήλωσης ισχαιμικών συμβαμάτων σε ασθενείς με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο⁴. Σύμφωνα με τη μελέτη POISE-2, που είναι η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση της ασπιρίνης σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, τυχαιοποιήθηκαν 10010 ασθενείς είτε με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο είτε με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες με βάση του αν ελάμβαναν ή όχι ασπιρίνη. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι η ασπιρίνη δε μείωσε τα ποσοστά θανάτου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου ενώ τα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας ήταν συχνότερα στην ομάδα της ασπιρίνης. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν όμοια μεταξύ των δύο ομάδων καθώς και μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς αγγειακή νόσο⁵.

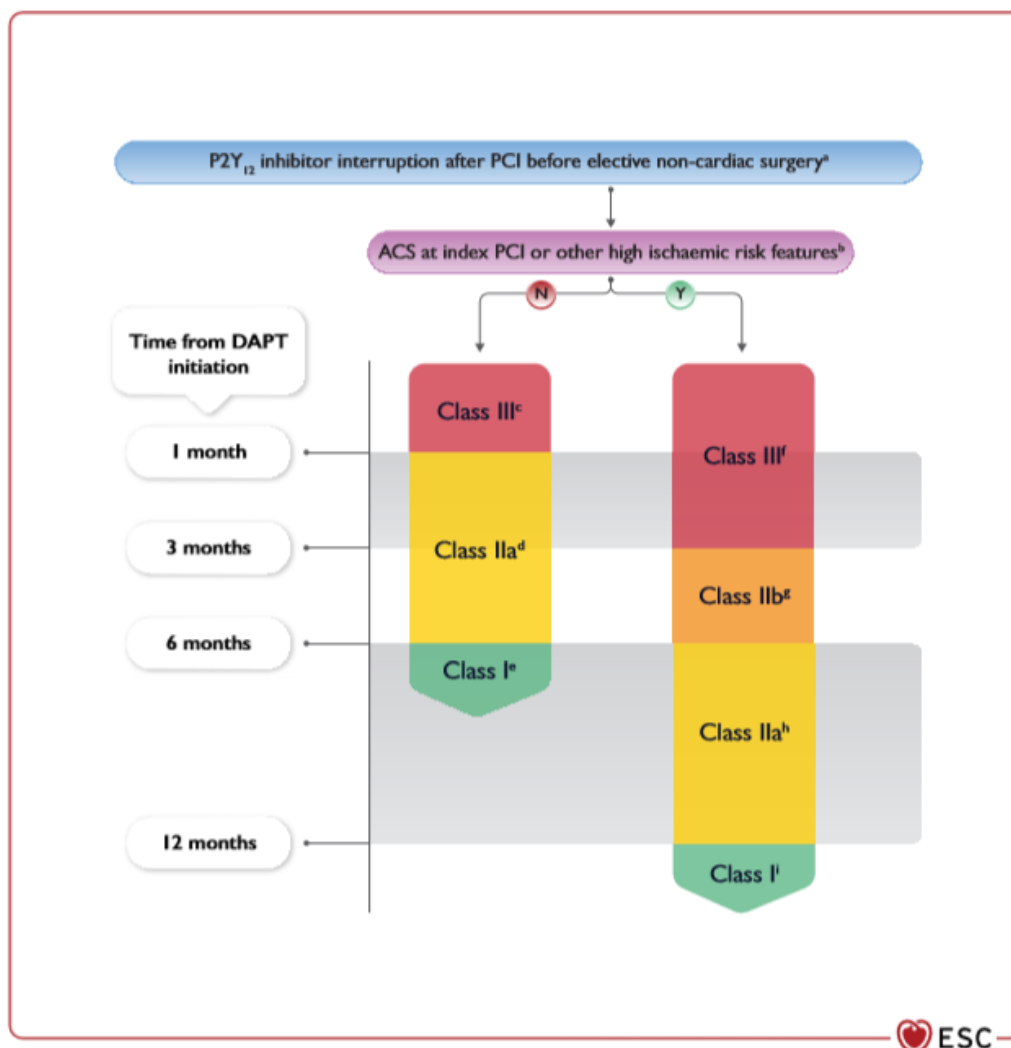
Σε μία post hoc ανάλυση 470 ασθενών με ιστορικό διαδερμικής παρέμβασης στα στεφανιαία αγγεία (PCI), η ασπιρίνη συνέβαλε στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος χωρίς συγχρόνως να συμβάλλει στην πιθανότητα εμφάνισης μείζονος ή απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας⁶. Παρόλο που η ανάλυση υπόκειται σε αρκετούς περιορισμούς, προκύπτει ότι το όφελος από τη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου ξεπερνά τον αιμορραγικό κίνδυνο σε ασθενείς με ιστορικό PCI. Επομένως σ' αυτούς τους ασθενείς μπορούν να συνεχιστούν χαμηλές δόσεις ασπιρίνης κατά την περιεγχειρητική περίοδο, επί απουσίας υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

Εάν ο κίνδυνος αιμορραγίας ξεπερνά το πιθανό καρδιαγγειακό όφελος, τότε η ασπιρίνη θα πρέπει να διακόπτεται. Ειδικά για ασθενείς με πολύ υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (που πρόκειται να υποβληθούν πχ. σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης, συγκεκριμένες νευροχειρουργικές ή οφθαλμολογικές επεμβάσεις), η ασπιρίνη θα πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 7 ημέρες¹.

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη λόγω σταθερής στεφανιαίας νόσου, εφόσον πρόκειται να υποβληθούν σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επέμβαση, συστήνεται σύντομη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

Αντιθέτως ασθενείς που βρίσκονται σε μονοθεραπεία μετά από PCI λόγω οξέως στεφανιαίου συνδρόμου, πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδια (ΑΕΕ), περιφερική αγγειακή νόσο ή δυσανεξία στην ασπιρίνη απαιτούν μια πιο εξατομικευμένη και διεπιστημονική προσέγγιση όσον αφορά την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής τους αγωγής, ζυγίζοντας τον αιμορραγικό και τον θρομβωτικό κίνδυνο¹. (Εικόνα 1)

Εικόνα 1. Διακοπή των αναστολέων P2Y12 μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση πριν από εκλεκτική μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση¹.



1.1.1.2 Διπλή αντιαθρομβωτική αγωγή

Σε ασθενείς μετά από PCI συστήνεται διπλή αντιαθρομβωτική αγωγή (DAPT) με ασπιρίνη σε συνδυασμό με αναστολείς των P2Y12 υποδοχέων^{7,8}. Κατά τον πρώτο χρόνο μετά από PCI, η συχνότητα των μείζονων μη καρδιαγγειακών επεμβάσεων κυμαίνεται γύρω στο 4% και αφορά σε ορθοπαιδικές, αγγειοχειρουργικές και επεμβάσεις κοιλίας⁹.

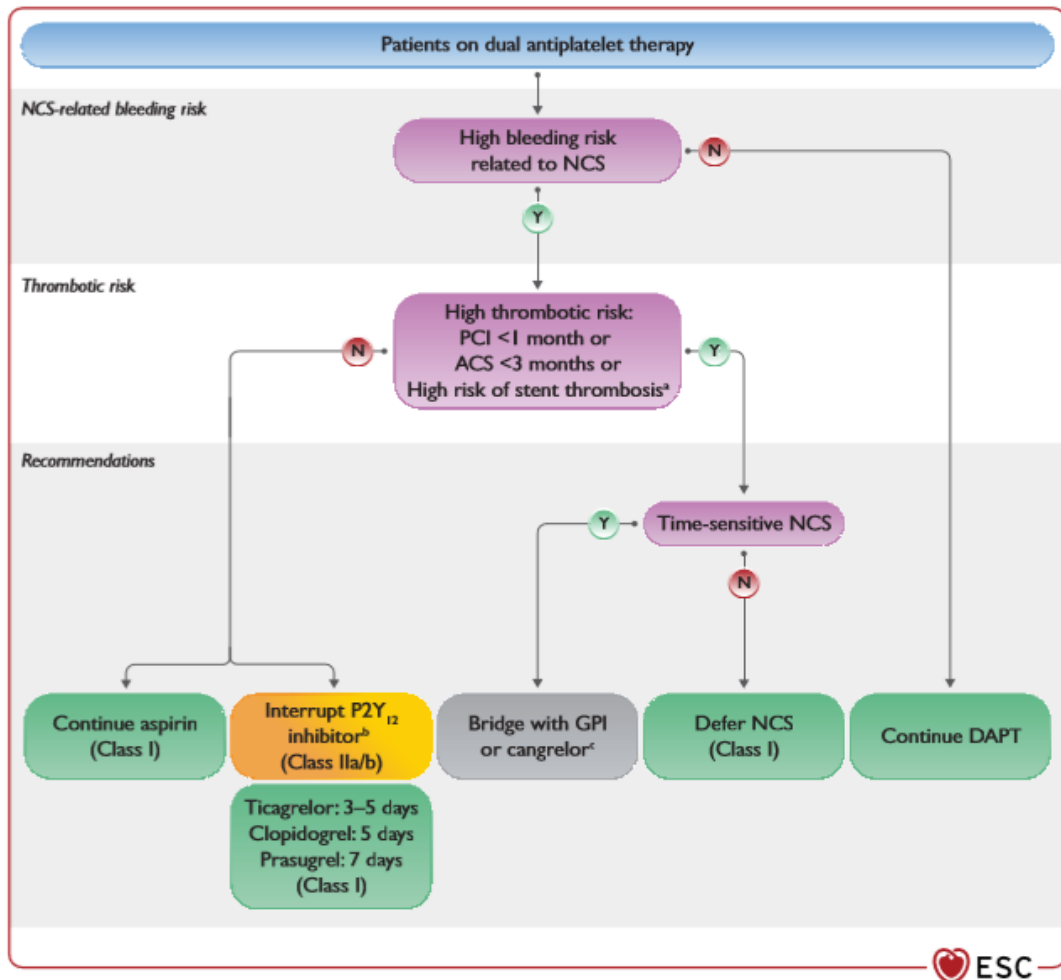
Από μελέτες παρατήρησης αναφέρεται ότι ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάματων (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) - στα οποία περιλαμβάνονται η καρδιακή ανακοπή, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η

θρόμβωση των ενδοπροθέσεων (stents)- κυμαίνεται από 2-8% σε ασθενείς με ιστορικό PCI που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ^{9,10,11}. Παράγοντες κινδύνου για MACE αποτελούν: α. ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ PCI και επέμβασης, με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να υφίσταται κατά τον πρώτο χρόνο μετά την PCI, β. η πρωτογενής PCI για έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανασπάσεις του ST, γ. η μη συμμόρφωση με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή καθώς και δ. τα χαρακτηριστικά της βλάβης ¹²⁻¹⁵.

Γενικά, σε ασθενείς που βρίσκονται υπό DAPT μετά από PCI συστήνεται η αναβολή των εκλεκτικών επεμβάσεων μέχρι την ολοκλήρωση του χρονικού διαστήματος της DAPT, δηλαδή 6 μήνες μετά από εκλεκτική PCI και 12 μήνες μετά από PCI λόγω οξέως στεφανιαίου συνδρόμου (ACS) ^{7,8}. Παρολαυτά, αρκετές πρόσφατες κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι μία βράχυνση της διάρκειας της DAPT στους 1-3 μήνες μετά την τοποθέτηση των νεότερων stents συνδέεται με αποδεκτό κίνδυνο για MACE σε ασθενείς χαμηλού και μεσαίου θρομβωτικού κινδύνου. Συνεπώς, συστήνεται η αναβολή των χρονοεξαρτώμενων επεμβάσεων έως ότου έχει ολοκληρωθεί τουλάχιστον 1 μήνας DAPT, ενώ σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου όπως αυτοί με ιστορικό ACS, η ελάχιστη διάρκεια αγωγής με DAPT είναι 3 μήνες πριν από την απόφαση για διενέργεια οποιασδήποτε χρονοεξαρτώμενης επέμβασης (Εικόνα 2). Εφόσον έχει διακοπεί ο αναστολέας των P2Y12 υποδοχέων, η επέμβαση θα πρέπει να διενεργείται ενώ ο ασθενής παραμένει σε αγωγή με ασπιρίνη ¹.

Μακροχρόνια αγωγή με DAPT, πέραν του έτους, με κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη ή τικαγκρελόρη σε συνδυασμό με ασπιρίνη, μπορεί να επιλεγεί στους υψηλού ισχαιμικού κινδύνου ασθενείς καθώς και σε ασθενείς μετρίου ισχαιμικού κινδύνου επί απουσίας αυξημένου κινδύνου για μείζονα αιμορραγία. Σ αυτές τις περιπτώσεις, πριν τη διενέργεια της επέμβασης συστήνεται διακοπή των αναστολέων των P2Y12 υποδοχέων για 3-7 ημέρες ⁷.

Εικόνα 2. Συστάσεις για τη διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση¹.



1.1.1.3 Αποκλιμάκωση της αντιαμοπεταλικακής επίδρασης

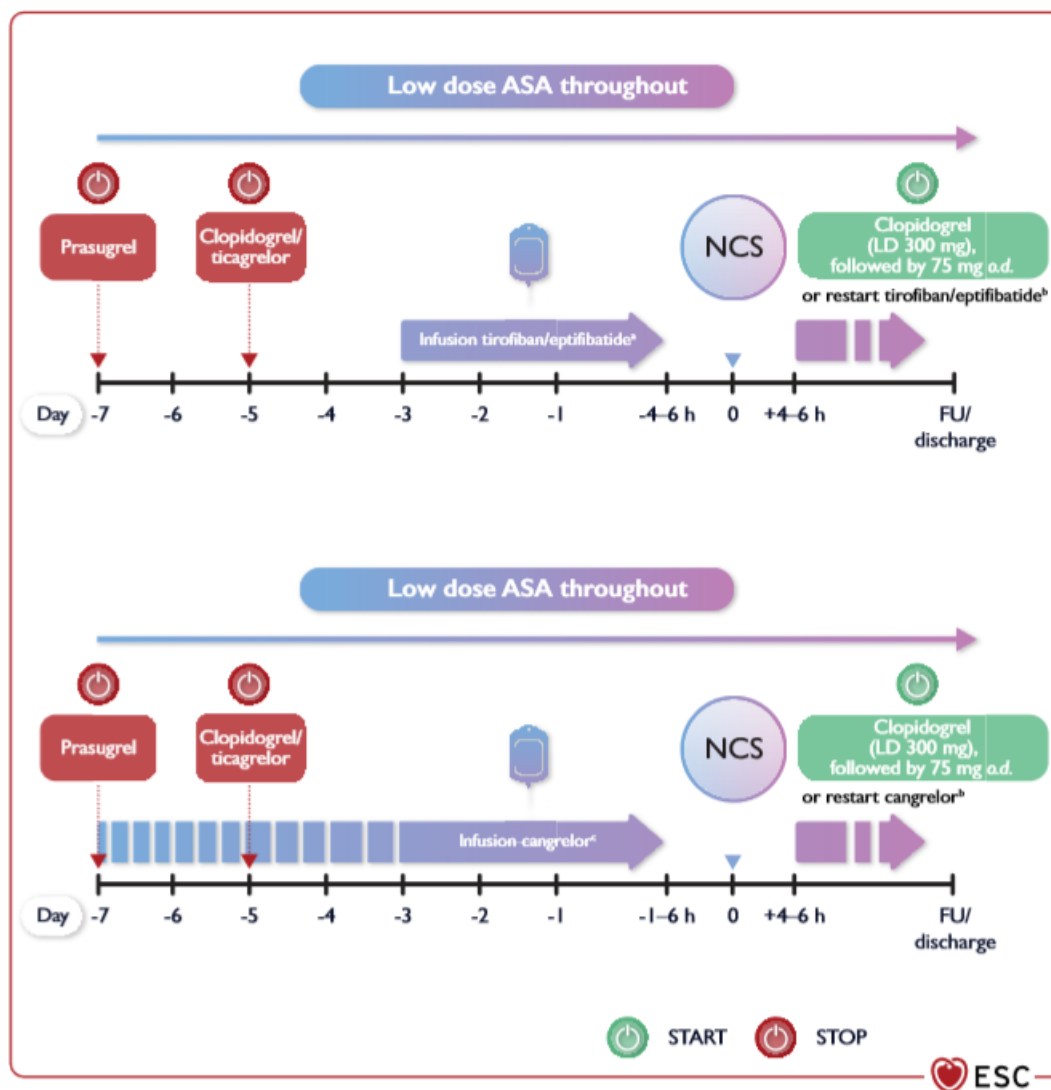
Η διαχείριση της αντιαμοπεταλικής αγωγής σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε PCI και προγραμματίζονται για NCS απαιτεί τη συνεργασία χειρουργών και καρδιολόγων ούτως ώστε να καθοριστεί η ισορροπία μεταξύ του θρομβωτικού κινδύνου από την πρόιμη διακοπή της DAPT και του αιμορραγικού κινδύνου λόγω της αντιαμοπεταλικής δράσης. Καθώς ζυγίζεται ο κίνδυνος, θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η υψηλή πιθανότητα εκδήλωσης MACE ως αποτέλεσμα μιας μείζονος αιμορραγίας.

Στην περίπτωση που μια χρονοεξαρτώμενη επέμβαση δε μπορεί να αναβληθεί πριν από την ολοκλήρωση της καθορισμένης χρονικής περιόδου της DAPT, τότε συστήνεται είτε βράχυνση της είτε αποκλιμάκωση. Πιο συγκεκριμένα, αυτό μπορεί να περιλαμβάνει αλλαγή από τους πιο ισχυρούς αναστολείς P2Y12, την τικαγκρελόρη και την πρασουγρέλη σε κοπιδογρέλη ή διακοπή της ασπιρίνης και μονοθεραπεία με πρασουγρέλη ή τικαγκρελόρη. Εάν καμία από αυτές τις επιλογές δεν είναι αρκετή, τότε συστήνεται διακοπή των αναστολέων P2Y12. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται είναι 3-5 μέρες για την τικαγκρελόρη, 5 μέρες για την κοπιδογρέλη και 7 μέρες για την πρασουγρέλη¹⁶⁻¹⁸.

Σε ασθενείς με ένδειξη για DAPT, εφόσον είναι δυνατόν, η επέμβαση θα πρέπει να πραγματοποιείται χωρίς τη διακοπή της ασπιρίνης. Η ασπιρίνη μπορεί να διακοπεί σαν τελευταίο μέτρο μόνο εφόσον υφίσταται υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος ενώ ο ισχαιμικός είναι σχετικά χαμηλός. Σ' αυτήν την περίπτωση, η επέμβαση θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε κέντρα που παρέχουν διαθέσιμο αιμοδυναμικό εργαστήριο 24/7, ώστε να μπορέσει να αντιμετωπιστεί οποιαδήποτε περιεγχειρητικό θρομβωτικό σύμβαμα.

Παρόλο που γενικά δε συστήνεται, στις σπάνιες περιπτώσεις που δεν μπορεί να διακοπεί η DAPT πριν τη διενέργεια NCS, όπως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για θρόμβωση του stent, ιστορικό υποτροπιάζοντος εμφράγματος του μυοκαρδίου, πρόσφατη PCI, μπορεί να εφαρμοστεί γεφύρωση της αντιαμοπεταλικής αγωγής με ενδοφλέβιους παράγοντες (τιροφιμπάνη ή καγκρελόρη)¹⁹ (Εικόνα 2 και 3).

Εικόνα 3. Γεφύρωση με ενδοφλέβιους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες¹.



1.1.2. Αντιπηκτικά

Περίπου 1 στους 4 ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με από του στόματος αντιπηκτικά θα χρειαστεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση εντός του διαστήματος των 2 ετών ²⁰. Η περιεπεμβατική διαχείριση των από του στόματος αντιπηκτικών βασίζεται σε παράγοντες που σχετίζονται τόσο με την επέμβαση όσο και με τον ασθενή, καθώς επίσης και με τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του κάθε παράγοντα (ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) ή μη ανταγωνιστές της βιταμίνης K (NOAC)).

Στους σχετιζόμενους με την επέμβαση παράγοντες περιλαμβάνεται ο χαρακτήρας του επείγοντος χειρουργείου και ο αιμορραγικός κίνδυνος (περιλαμβάνοντας τόσο τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας αιμορραγίας καθώς και τις προκαλούμενες από την αιμορραγία ανεπιθύμητες επιδράσεις¹).

Οι σχετιζόμενοι με τον ασθενή παράγοντες περιλαμβάνουν την ηλικία, τον θρομβωτικό κίνδυνο, το ιστορικό υποτροπιάζουσας αιμορραγίας, τη νεφρική λειτουργία, τις συννοσηρότητες καθώς και τη φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς¹.

1.1.2.1 Ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Τρεις παράγοντες έχουν κλινική χρήση: η βαρφαρίνη (χρόνος ημίσειας ζωής 36-48h), η ασενοκουμαρόλη (χρόνος ημίσειας ζωής 12h) και η φενπροκουμόνη (χρόνος ημίσειας ζωής 100h).

1.1.2.1.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης K σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες (MHVs)

Η διατήρηση του INR εντός του θεραπευτικού εύρους είναι απαραίτητη σε ασθενείς με MHVs. Εφόσον πρόκειται να υποβληθούν σε ελάσσονες επεμβάσεις όπου η αιμορραγία μπορεί εύκολα να ελεγχθεί, δεν επιβάλλεται διακοπή των VKAs και το INR θα πρέπει να διατηρείται στα κατώτερα θεραπευτικά επίπεδα. Αντιθέτως, για μείζονες επεμβάσεις στις οποίες απαιτείται INR $\leq 1,5$, συστήνεται διακοπή των VKAs. Σε ασθενείς χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου (μηχανική αορτική βαλβίδα και διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού) δεν απαιτείται θεραπεία γεφύρωσης ενώ σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (μηχανική αορτική βαλβίδα και ένας τουλάχιστον παράγοντας θρομβωτικού κινδύνου, παλαιότερης γενιάς μηχανική αορτική βαλβίδα, μηχανική μιτροειδής ή τριγλώχινα βαλβίδα) μπορούμε να

σκεφτούμε θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνη κατά την περιεγχειρητική περίοδο που το INR διατηρείται σε υποθεραπευτικά επίπεδα²¹.

Η μη κλασματοποιημένη κλασική ηπαρίνη (UFH) αποτελεί τη μοναδική ενδεδειγμένη θεραπεία γεφύρωσης σε ασθενείς με MHVs. Ωστόσο η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH), παρόλο που χρησιμοποιείται off-label, τείνει να υποκαταστήσει την UFH λόγω της μικρότερης πιθανότητας πρόκλησης θρομβοπενίας, της πιο προβλέψιμης σχέσης δόσης-απάντησης καθώς και της ευκολίας στη χρήση. Σε μια μετά-ανάλυση 9 μελετών που αφορούσαν 1042 ασθενείς με MHVs, δε βρέθηκε διαφορά μεταξύ UFH και LMWH όσον αφορά την εκδήλωση τόσο θρομβοεμβολικών επεισοδίων όσο και επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας²².

1.1.2.1.2 Ανταγωνιστές της βιταμίνης K σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και φλεβική θρομβοεμβολική νόσο

Στους ασθενείς αυτούς, οι χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν χωρίς την διακοπή των VKAs, διατηρώντας το INR στα κατώτερα θεραπευτικά επίπεδα²³⁻²⁶. Σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις όπου η διακοπή των VKAs είναι απαραίτητη, η μελέτη BRIDGE έδειξε ότι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (AF) η διακοπή της βαρφαρίνης για 3-5 ημέρες χωρίς θεραπεία γεφύρωσης, είχε την ίδια επίπτωση αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης καθώς και χαμηλότερη πιθανότητα μείζονος αιμορραγίας σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν γεφύρωση με ηπαρίνη²⁷.

Θεραπεία γεφύρωσης μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (πχ ασθενείς με AF και CHA2DS2-VASc >6, καρδιοεμβολικό επεισόδιο εντός του τελευταίου 3μήνου, υψηλό κίνδυνο υποτροπής της θρομβοεμβολικής νόσου)^{28,29}.

1.1.2.1.3 Επανάναρξη ανταγωνιστών βιταμίνης K μετά από χειρουργική επέμβαση

Σε ασθενείς που έχουν διακόψει την αγωγή τους, μπορεί να γίνει επανάναρξη 12-24h μετά την επέμβαση, εφόσον έχει πραγματοποιηθεί επαρκής αιμόσταση και έχει αποκατασταθεί η γαστρική και εντερική απορρόφηση. Σε ασθενείς που έλαβαν γεφύρωση, θα πρέπει να γίνει έναρξη της UFH ή LMWH μαζί με τα VKAs, 24h μετά την επέμβαση εφόσον η αιμόσταση είναι καλά ελεγχόμενη και μέχρι το INR να φτάσει τα θεραπευτικά επίπεδα. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υψηλού

αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις μπορούν να λάβουν την LMWH 48-72h μετά την επέμβαση και μόνο εφόσον έχει εξασφαλιστεί αποτελεσματική αιμόσταση.

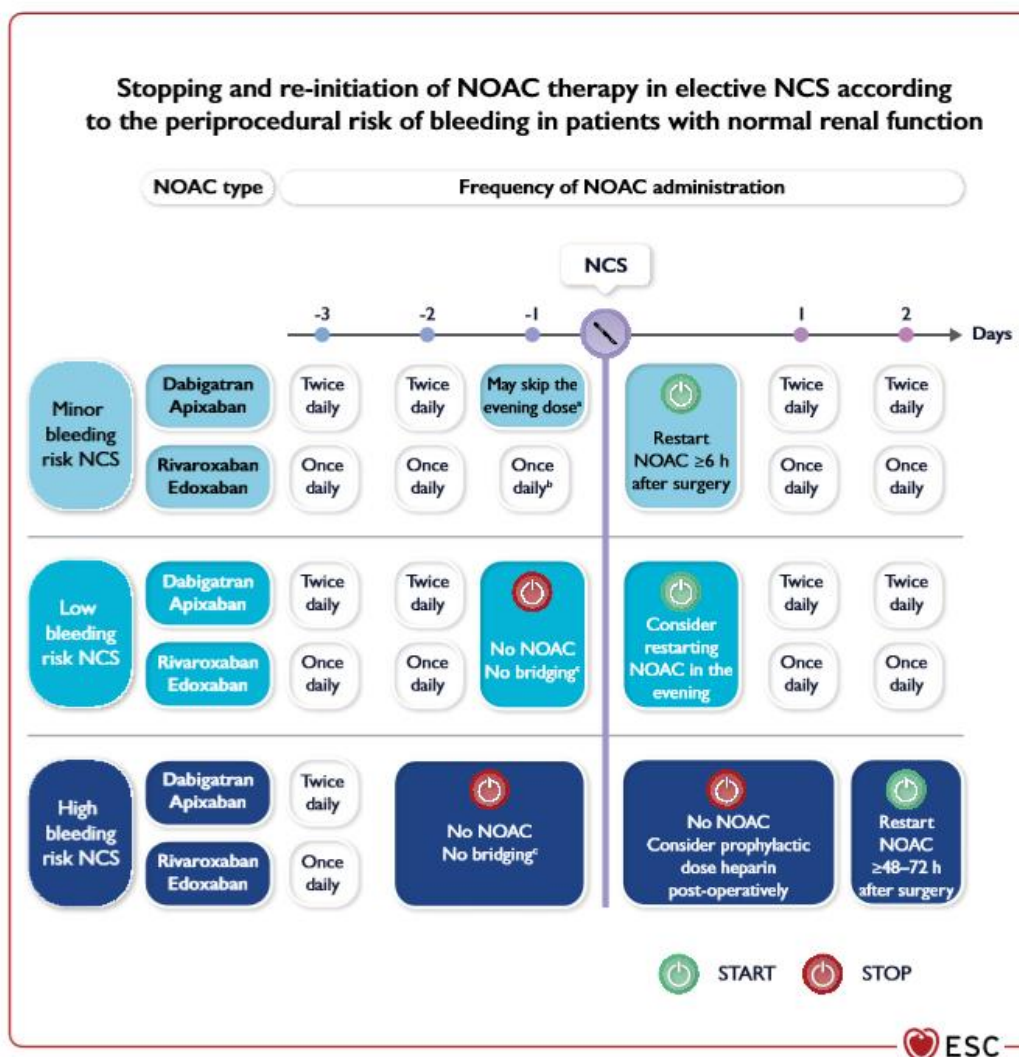
1.1.2.2 Μη ανταγωνιστές της βιταμίνης K (NOACs)

Τέσσερις παράγοντες βρίσκουν κλινική χρήση: νταμπιγατράνη (αναστολέας του παράγοντα Πα), ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εδοξαμπάνη (αναστολείς του παράγοντα Χα).

1.1.2.2.1 Εκλεκτικές επεμβάσεις σε ασθενείς υπό αγωγή με NOACs

Οι ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με NOACs και πρόκειται να υποβληθούν σε εκλεκτικές NCS, απαιτούν τροποποίηση της αντιπηκτικής τους αγωγής βάσει του αιμορραγικού κινδύνου της επέμβασης. Πιο συγκεκριμένα, αν πρόκειται για επέμβαση χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου τότε η αγωγή μπορεί είτε να μη διακοπεί καθόλου είτε να παραλειφθεί μία δόση το βράδυ προ του χειρουργείου. Αντιθέτως, σε επεμβάσεις μέσου και υψηλού αιμορραγικού κινδύνου απαιτείται διακοπή των NOACs³⁰(Εικόνα 4).

Εικόνα 4. Περιεγχειρητική διαχείριση των μη ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ σύμφωνα με τον αιμορραγικό κίνδυνο της επέμβασης¹.



1.1.2.2.2 Θεραπεία γεφύρωσης

Σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με NOACs και έλαβαν θεραπεία γεφύρωσης με UFH ή LMWH, φάνηκε αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου χωρίς όμως να συνοδεύεται από μείωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Γι αυτό το λόγο, η θεραπεία γεφύρωσης δε συστήνεται παρά μόνο σε ασθενείς με πολύ υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο. Μετεγχειρητικά, χορήγηση θρομβοπροφύλαξης με LMWH μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς στους οποίους αναμένεται καθυστέρηση στην επανέναρξη της αντιπηκτικής τους αγωγής^{20,31-33} (Εικόνα 4).

1.1.2.2.3 Ειδικές περιπτώσεις

Πριν από τη διενέργεια παρεμβάσεων που ενέχουν πολύ υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, όπως αποτελεί η διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης ή νευραξονικής αναισθησίας (επισκληρίδιος ή ραχιαία), πρέπει να σκεφτούμε διακοπή των NOACs για μέχρι 5 χρόνους ημίσειας ζωής (πχ. 3 μέρες για τους αναστολείς του παράγοντα Χα και 4-5 μέρες για τους αναστολείς του παράγοντα Ια). Επανάναρξη της αγωγής μπορεί να γίνει 24h μετά την παρέμβαση^{34,35}.

1.1.2.2.4 Επανάναρξη των NOACs μετά την επέμβαση

Γενικά σε επεμβάσεις όπου η αιμόσταση είναι γρήγορη και επαρκής, τα NOACs μπορούν να επαναχορηγηθούν 6-8h από το πέρας της επέμβασης. Στην περίπτωση όμως που ο αιμορραγικός κίνδυνος ξεπερνάει τον θρομβωτικό, η επανάναρξη μπορεί να καθυστερήσει για 48-72h από το πέρας της επέμβασης, χορηγώντας προφυλακτική δόση θρομβοπροφύλαξης στον ασθενή έως ότου η επιστροφή στα θεραπευτικά επίπεδα θεωρείται ότι είναι ασφαλής³⁰ (Εικόνα 4).

1.2.1 Περιεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης

Γενικά, ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο για VTE σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται για κρανιοτομία^{36,37}. Παράγοντες κινδύνου για VTE φαίνεται να αποτελούν η ύπαρξη κακοήθειας, η παρατεταμένη ακινησία, η προχωρημένη ηλικία καθώς επίσης και οι πολύπλοκες επεμβάσεις που αφορούν σε πολλά μεσοσπονδύλια διαστήματα^{38,39-41}. Επιπρόσθετα, πιθανοί παράγοντες κινδύνου αποτελούν το ιστορικό VTE, η παχυσαρκία, η νεφρική νόσος, οι επεμβάσεις που αφορούν στη θωρακοσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, οι ανοικτές έναντι των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών καθώς και οι κακώσεις της σπονδυλικής στήλης^{38,41,42}. Ο κίνδυνος πρόκλησης επισκληριδίου αιματώματος λόγω της χορήγησης θρομβοπροφύλαξης αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα λόγω των περιορισμένων τεκμηρίων, ωστόσο το αναφερόμενο ποσοστό είναι πολύ μικρό (~0,2%) και δε φαίνεται να σχετίζεται με τη θρομβοπροφύλαξη⁴³⁻⁴⁵.

Συνεπώς, σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Αναισθησιολογικής Εταιρείας του 2017 ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης χωρίς παράγοντες κινδύνου για VTE δε χρειάζεται να λάβουν θρομβοπροφύλαξη πέρα από πρόληψη κινητοποίηση (Grade 2C). Αντιθέτως, σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου συστήνεται η προεγχειρητική έναρξη μηχανικής θρομβοπροφύλαξης με συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης (Grade 1C) και προσθήκη LMWH μετεγχειρητικά, όταν ο κίνδυνος αιμορραγίας θεωρείται ότι έχει μειωθεί (Grade 2C). Εφόσον γίνει προσθήκη LMWH, συστήνεται καθυστέρηση της έναρξης τουλάχιστον 24h μετεγχειρητικά και μόνο εφόσον η αιμόσταση θεωρείται ότι έχει επιτευχθεί (Grade 1C). Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για VTE συστήνεται η συνέχιση της χορήγησης θρομβοπροφύλαξης μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο (Grade 2C) ενώ για ασθενείς με βλάβη του νωτιαίου μυελού και κινητικό έλλειμμα συστήνεται παράταση της αγωγής κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης (Grade 2C)³⁶.

1.2.2 Θρομβωτικές και αιμορραγικές επιπλοκές μετά από επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης

Μεταξύ των πιο μειζόνων συμβαμάτων που μπορούν να εμφανιστούν κατά τη μετεγχειρητική περίοδο αποτελούν οι θρομβωτικές επιπλοκές. Σ' αυτές

περιλαμβάνεται η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT), η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε πνευμονική εμβολή (PE), μία κατάσταση δυνητικά απειλητική για τη ζωή.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης, οι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών εντείνονται, οδηγώντας στην ανάπτυξη επισκληριδίου αιματώματος το οποίο μπορεί να προκαλέσει συμπίεση του νωτιαίου μυελού και κατ' επέκταση μη αναστρέψιμες νευρολογικές βλάβες. Η αναφερόμενη επίπτωση του επισκληριδίου αιματώματος είναι μικρότερη από 0,3% , ωστόσο οι επακόλουθες βλάβες μπορεί να είναι μόνιμες και να έχουν αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς^{46,47}. Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνεται η προφυλακτική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, η οποία έχει συσχετιστεί με το ένα τρίτο των περιπτώσεων εμφάνισης επισκληριδίων αιματωμάτων⁴⁸.

Ωστόσο, στα πλαίσια περιορισμού της εμφάνισης των καταστροφικών αιμορραγικών επιπλοκών μετά από επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης, οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική χημειοπροφύλαξη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών, ο οποίος αμβλύνεται περαιτέρω από την παρατεταμένη ακινητοποίηση σε σύγκριση με άλλες επεμβάσεις. Η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης DVT στους ασθενείς αυτούς κυμαίνεται από 0,8% έως 15,5% .⁴⁹⁻⁵³

Σε μια αναδρομική μελέτη (S.Pirkle et al, 2021) που συνέκρινε τον αιμορραγικό και τον θρομβωτικό κίνδυνο σε 119.888 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης, αναφέρεται ότι στην πλειονότητα των ασθενών δε χορηγήθηκε θρομβοπροφύλαξη (118.720, >99%) ενώ τα ποσοστά αιμορραγικών και θρομβωτικών επιπλοκών ήταν αντίστοιχα 1,96% και 2,45% (p<0,001). Επίσης βρέθηκε ότι σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών με συννοσηρότητες όπως η κολπική μαρμαρυγή, το ιστορικό DVT και η ύπαρξη κακοήθειας, ο θρομβωτικός κίνδυνος ξεπερνάει τον αιμορραγικό⁵⁴.

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η αναζήτηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής στις εκλεκτικές επεμβάσεις της σπονδυλικής στήλης. Πιο συγκεκριμένα διερευνήθηκε ποια είναι η βέλτιστη προεγχειρητική διαχείριση της αγωγής αυτής στους ασθενείς που ήδη βρίσκονται υπό αντιθρομβωτικά και υποβλήθηκαν σε εκλεκτική επέμβαση της σπονδυλικής στήλης. Επίσης, διερευνήθηκε η εκδήλωση θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών στους παραπάνω ασθενείς.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού(Πίνακας PICO)

Η παρούσα ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια **PICO** (Population, Intervention, Comparison, Outcome).

Πίνακας 4. Πίνακας PICO

P	Ασθενείς υπό αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
I	Εκλεκτική επέμβαση σπονδυλικής στήλης
C	Ασθενείς που δε λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή
O	Επιβίωση, Θρομβωτικές επιπλοκές, Αιμορραγικές επιπλοκές

Κριτήρια Ένταξης

Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μελέτες οι οποίες:

- ήταν δημοσιευμένες την τελευταία δεκαετία, από το 2013 έως σήμερα,
- ήταν γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα,
- είχαν διεξαχθεί σε ανθρώπους,
- επρόκειτο για αναδρομικές και προοπτικές μελέτες , πολυκεντρικές μελέτες, μελέτες ασθενών-μαρτύρων
- αφορούσαν ασθενείς που βρίσκονταν ήδη υπό αντιπηκτική ή αντιθρομβωτική αγωγή,

- αφορούσαν εκλεκτικές επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης.

Κριτήρια Αποκλεισμού

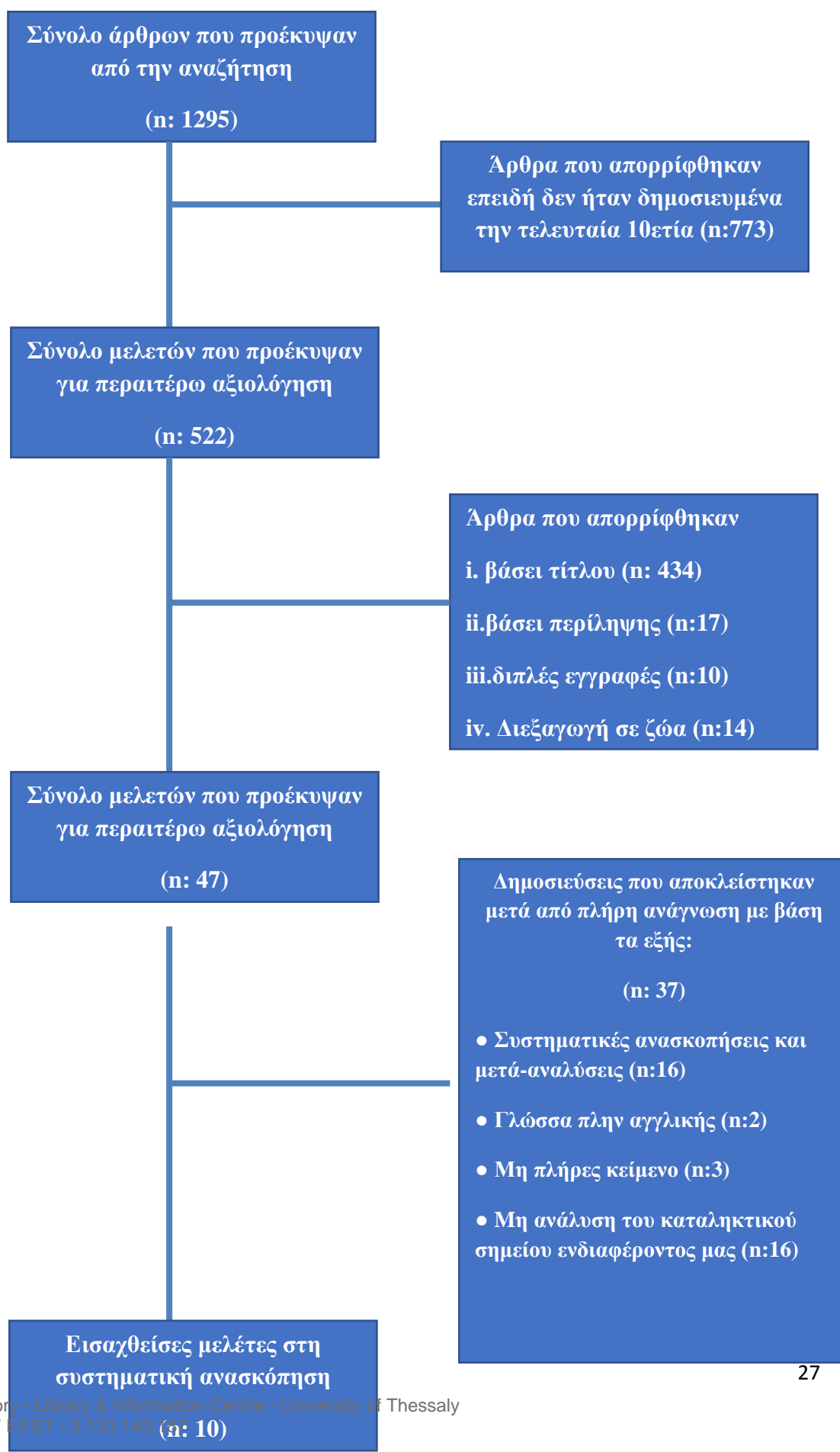
Αντιθέτως από την παρούσα ανασκόπηση αποκλείστηκαν μελέτες οι οποίες πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια:

- ήταν δημοσιευμένες πριν από το 2013,
- ήταν γραμμένες σε άλλη γλώσσα πέραν της Αγγλικής,
- είχαν διεξαχθεί σε ζώα,
- δεν υπήρχε πρόσβαση στο πλήρες κείμενο,
- επρόκειτο για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις,
- αφορούσαν επείγουσες επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση διενεργήθηκε βάσει των κατευθυντηρίων οδηγιών PRISMA. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων MEDLINE. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν συνδυαστικά στην αναζήτηση ήταν: spinal surgery and anticoagulant, spinal surgery and antiplatelets. Ειδικότερα: (spinal surgery) AND ((anticoagulant*) OR (antiplatelet*)). Με την αναζήτηση βρέθηκαν 1295 άρθρα, από τα οποία 522 ήταν δημοσιευμένα την τελευταία δεκαετία. Βάσει τίτλου απορρίφθηκαν τα 434, ενώ βάσει περίληψης τα 17. Επίσης 10 άρθρα αποτελούσαν διπλές εγγραφές και 14 άρθρα είχαν διεξαχθεί σε ζώα. Για τα εναπομείναντα 47 η επιλογή βασίστηκε στο πλήρες κείμενο. Τα 16 αποτελούσαν συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις, 2 άρθρα ήταν γραμμένα σε άλλη γλώσσα πέραν της Αγγλικής, ενώ σε 3 άρθρα δεν υπήρχε πρόσβαση στο πλήρες κείμενο. Στο τέλος, 10 άρθρα απέμειναν τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου. Παρακάτω παρατίθεται η προαναφερόμενη διαδικασία σε ένα διάγραμμα ροής.

Διάγραμμα ροής.



2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Από κάθε μελέτη που εισήχθη στη συστηματική μας ανασκόπηση, αξιοποιήθηκαν τα εξής δεδομένα: το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, ο τύπος της μελέτης, η μεθοδολογία, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που εντάχθηκαν στην μελέτη παρατίθενται στον Πίνακα 5. Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης βασίστηκε στην ιεραρχία του Oxford Center for Evidence Based Medicine. Βάσει αυτού κάθε μελέτη ανάλογα με το είδος της, το περιεχόμενό της και τη μεθοδολογία της λαμβάνει μία βαθμολογία- επίπεδο απόδειξης από το 5 (χειρότερο) έως το 1α(βέλτιστο). Η αξιολόγηση των μελετών φαίνεται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των μελετών

Συγγραφέας	Έτος	Τύπος μελέτης	Μεθοδολογία	Αποτέλεσμα	Συμπεράσματα
Ernest Y. Young και συν ⁵⁵	2013	Αναδρομική μελέτη κούρτης	N=263 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις δισκεκτομής της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης Ομάδα A: 13 ασθενείς υπό χρόνια αγωγή με βαρφαρίνη που διεκόπη 7 μέρες προ χ/ου και INR<1,3 Ομάδα B: 250 ασθενείς χωρίς αγωγή	Η Ομάδα A εμφάνισε μεγαλύτερη μέση διεγχειρητική απώλεια αίματος (839+/-790 vs 441 +/-384, p<0,01), μεγαλύτερη ανάγκη για μετάγγιση μετεγχειρητικά (odds ratio 3,74, p=0,04) και μεγαλύτερες ανάγκες για μονάδες αίματος (0,9 +/- 1,2 vs 0,3 +/- 0,8 units, p=0,01)	Οι ασθενείς υπό χρόνια αγωγή με βαρφαρίνη που διεκόπη 7 μέρες προ χ/ου, εμφανίζουν αυξημένη διεγχειρητική απώλεια αίματος και αυξημένες ανάγκες για μετάγγιση μετεγχειρητικά
Reza Akhavan-Sigari και συν ⁵⁶	2014	Προοπτική μελέτη κούρτης	N=100 ασθενείς υπό αντιαμοπεταλιακή αγωγή χωρίς διακοπή υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις δισκεκτομής της αυχενικής και οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (63 υπό αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη, 37 υπό αγωγή με ασπιρίνη)	Δεν εμφανίστηκαν αιμορραγικές επιπλοκές με ή χωρίς νευρολογική συνδρομή. Παρατηρήθηκαν μόνο σχετιζόμενες με το τραύμα επιπλοκές (3 ασθενείς εμφάνισαν διάσπαση, 1 ασθενείς επιμόλυνση)	Ασθενείς υπό αντιαμοπεταλιακή αγωγή δεν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητικές αιμορραγικές επιπλοκές και μπορούν να υποβληθούν στην επέμβαση χωρίς διακοπή της αγωγής.
Mohammed Banat και συν ⁵⁷	2022	Αναδρομική μελέτη κούρτης	N=217 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης (όγκοι, εκφυλιστικές παθήσεις) Ομάδα A: 28 ασθενείς υπό VKA(διεκόπη 5 μέρες προ χ/ου) και DOAC(διεκόπη 3 μέρες προ χ/ου)	Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην απώλεια αίματος διεγχειρητικά και στις ανάγκες για μετάγγιση μεταξύ των ομάδων (p=0,648 και p=0,534 αντίστοιχα) Ο συνολικός θρομβοεμβολικός κίνδυνος ήταν 2,3% (1 ασθενείς της ομάδας B και 4 ασθενείς της	Το σχήμα διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής ήταν αποτελεσματικό στον περιορισμό του αιμορραγικού κινδύνου. Η μη χορήγηση θεραπείας γεφύρωσης δεν αύξησε τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο.

			<p>Ομάδα Β: 37 ασθενείς υπό APA (ασπιρίνη διεκόπη 10 μέρες προ χ/ου, κλοπιδογρέλη διεκόπη 7 μέρες προ χ/ου)</p> <p>Ομάδα Γ: 152 ασθενείς χωρίς αντιθρομβωτική αγωγή</p> <p>Καμία ομάδα δεν έλαβε θεραπεία γεφύρωσης.</p>	<p>ομάδας Γ) χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του κινδύνου μεταξύ των ομάδων.</p>	
Tetsuji Inoue και συν ⁵⁸	2022	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης	<p>N=395 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πεταλεκτομία της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης</p> <p>Ομάδα Α: 73 ασθενείς υπό ασπιρίνη 100mg/d χωρίς διακοπή</p> <p>Ομάδα Β: 322 ασθενείς χωρίς αγωγή</p>	<p>1 ασθενής της ομάδας Α χρειάστηκε μετάγγιση (p=0,185)</p> <p>Η ανάγκη επανεγχείρησης λόγω επισκληριδίου αιματώματος δεν διέφερε σημαντικά (Ομάδα Α 0% vs Ομάδα Β 0,9% , p=0,541)</p> <p>Δεν παρατηρήθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια σε καμία ομάδα.</p>	<p>Η συνέχιση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις πεταλεκτομίας στην αυχενική μοίρα δεν αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο και φαίνεται να μειώνει τον θρομβωτικό κίνδυνο.</p>
Won Shik Shin και συν ⁵⁹	2018	Μελέτη ασθενών - μαρτύρων	<p>N=113 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πεταλεκτομία της θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης</p> <p>Ομάδα Α: 34 ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χωρίς διακοπή</p> <p>Ομάδα Β: 79 ασθενείς χωρίς αγωγή</p>	<p>Η απώλεια αίματος διεγχειρητικά δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (Ομάδα Α 40,6 +/-12,8 vs Ομάδα Β 43,9 +/-9,9, p=0,154)</p> <p>Το εμβαδόν διατομής στο σημείο μέγιστης συμπίεσης του νωτιαίου σάκου από το επισκληρίδιο αιμάτωμα δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων (Ομάδα Α 120,2+/-48,2 mm² vs Ομάδα Β 123,2+/-50,4</p>	<p>Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν προκάλεσε αύξηση της αιμορραγίας διεγχειρητικά και της πιθανότητας επισκληριδίου αιματώματος μετεγχειρητικά.</p>

				mm ² , p=0,766)	
Naoki Okamoto και συν ⁶⁰	2022	Πολυκεντρική μελέτη κούρτης	<p>N=9853 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης με οπίσθια προσπέλαση</p> <p>Ομάδα A: 1.123 υπό αντιθρομβωτική αγωγή που διεκόπη προεγχειρητικά</p> <p>Ομάδα B: 8730 χωρίς αγωγή</p>	<p>Η διεγχειρητική απώλεια αίματος και η επίπτωση επισκληριδίου αιματώματος ήταν όμοια μεταξύ των ομάδων (8,2 vs 8,9, p=0,2 και 0,97 vs 0,72, p=0,64)</p> <p>Μετεγχειρητικά, θρομβοεμβολικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν μόνο στην Ομάδα A, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (καρδιακές επιπλοκές p=0,24 AEE p>0,9)</p>	<p>Η περιεγχειρητική διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής περιορίσε την επίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας και επισκληριδίου αιματώματος χωρίς να επηρεάζει σημαντικά την επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.</p>
Heui-Jeon Park και συν ⁶¹	2014	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης	<p>N=106 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση σπονδυλοδεσίας στην οσφυϊκή μοίρα</p> <p>Ομάδα A: 38 ασθενείς χωρίς αντιαιμοπεταλιακή αγωγή</p> <p>Ομάδα B: 38 ασθενείς υπό ασπιρίνη που διεκόπη 1 εβδομάδα προ χ/ου</p> <p>Ομάδα Γ: 30 ασθενείς υπό ασπιρίνη χωρίς διακοπή</p>	<p>Οι διεγχειρητικές, μετεγχειρητικές και ολικές απώλειες αίματος δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων (p=0,763, p=0,175, p=0,192 αντίστοιχα).</p> <p>Δεν παρατηρήθηκαν αιμορραγικές ή θρομβωτικές επιπλοκές.</p>	<p>Σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση σπονδυλοδεσίας στην οσφυϊκή μοίρα, η αγωγή με ασπιρίνη μπορεί να συνεχιστεί.</p>
Jason M. Cuellar και συν ⁶²	2015	Αναδρομική μελέτη κούρτης	<p>N=200 ασθενείς με ιστορικό PCI που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις δισκεκτομής ή σπονδυλοδεσίας</p>	<p>Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις διεγχειρητικές απώλειες αίματος (642+/-905 vs 697+/-</p>	<p>Η περιεγχειρητική αγωγή με ασπιρίνη είναι σχετικά ασφαλής στους ασθενείς που υποβάλλονται σε</p>

			(αυχενική, θωρακική, οσφυϊκή μοίρα) Ομάδα A: 100 ασθενείς υπό ασπιρίνη που διεκόπη 5 μέρες προ χ/ου Ομάδα B: 100 ασθενείς υπό ασπιρίνη χωρίς διακοπή	1187), τις ανάγκες για μετάγγιση παραγώγων αίματος (1,2 +/- 2,4) και το ποσοστό των περιεγχειρητικών επιπλοκών (8% vs 11%) Καμία ομάδα δεν εμφάνισε επισκληρίδιο αιμάτωμα με νευρολογική σημειολογία.	επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης.
Arvind Kulkarni και συν ⁶³	2020	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	N=1587 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση μικροδισκεκτομής στην οσφυϊκή μοίρα Ομάδα A: 240 ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή χωρίς διακοπή Ομάδα B: 216 ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που διεκόπη 5 μέρες προ χ/ου Ομάδα Γ: 1131 ασθενείς χωρίς αγωγή	Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις διεγχειρητικές απώλειες αίματος (p=0,24) Καμία ομάδα δεν εμφάνισε ανάγκη για μετάγγιση, αιμορραγικές ή θρομβωτικές επιπλοκές.	Η περιεγχειρητική συνέχιση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι σχετικά ασφαλής στους ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις μικροδισκεκτομής στην οσφυϊκή μοίρα.
Jun Seok LEE και συν ⁶⁴	2016	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης	N= 65 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση σπονδυλοδεσίας της οσφυϊκής μοίρας Ομάδα A: 20 ασθενείς υπό ασπιρίνη που διεκόπη 7 μέρες προ χ/ου Ομάδα B: 45 ασθενείς χωρίς αγωγή	Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις διεγχειρητικές απώλειες αίματος και στην ανάγκη για μετάγγιση μεταξύ των ομάδων (842 vs 793, p=0,291 και 60% vs 55%, p=0,525 αντίστοιχα). Καμία ομάδα δεν εμφάνισε αιμορραγικές επιπλοκές.	Η προεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν προκαλεί αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών.

Πίνακας 6. Αξιολόγηση ποιότητας μελετών

Συγγραφέας	Βαθμός Απόδειξης
Ernest Y. Young και συν⁵⁵	4
Reza Akhavan-Sigari και συν⁵⁶	2b
Mohammed Banat και συν⁵⁷	4
Tetsuji Inoue και συν⁵⁸	4
Won Shik Shin και συν⁵⁹	3b
Naoki Okamoto και συν⁶⁰	2b
Heui-Jeon Park και συν⁶¹	4
Jason M. Cuellar και συν⁶²	4
Arvind Kulkarni και συν⁶³	4
Jun Seok LEE και συν⁶⁴	4

Παρατηρούμε ότι 7 μελέτες έχουν επίπεδο απόδειξης 4, 1 μελέτη έχει επίπεδο απόδειξης 3b και 2 μελέτες έχουν επίπεδο απόδειξης 2b, δηλαδή τη μεγαλύτερη αποδεικτική ικανότητα. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη των Reza Akhavan-Sigari και συν⁵⁶ αποτελεί προοπτική μελέτη κοόρτης και η μελέτη των Naoki Okamoto και συν⁶⁰ αποτελεί πολυκεντρική μελέτη κοόρτης, με τη δεύτερη να αποτελεί την πιο αξιόπιστη μελέτη αυτής της συστηματικής ανασκόπησης καθώς αφορά τον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

Κατά την αρχική μας αναζήτηση στη βάση δεδομένων MEDLINE, αναγνωρίστηκαν 1295 μελέτες ενώ προχωρήσαμε σε ανάγνωση πλήρους κειμένου στις 47 από αυτές. Τελικά, μόνο 10 μελέτες⁵⁵⁻⁶⁴ ανταποκρίνονταν στα κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Πρόκειται κυρίως για αναδρομικές μελέτες παρατήρησης^{55,57-64} καθώς και για μία προοπτική μελέτη κοόρτης⁵⁶, οι οποίες δημοσιεύτηκαν την τελευταία δεκαετία. Από την αναζήτηση δεν προέκυψε καμία τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη που να πραγματεύεται το σκοπό μας και η οποία θα παρείχε μεγαλύτερη αξιοπιστία στην ανασκόπηση μας.

3.2 Επιλογή ασθενών

Ο πληθυσμός που περιγράφεται στη μελέτη μας αφορά ενήλικους ασθενείς που βρίσκονταν υπό αγωγή με αντιθρομβωτικούς παράγοντες και υποβλήθηκαν σε εκλεκτικές επεμβάσεις της σπονδυλικής στήλης, ώστε να μελετηθούν οι θρομβωτικές και αιμορραγικές περιεγχειρητικές επιπλοκές σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή.

Όσον αφορά το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής, 1 μελέτη (Ernest Y. Young και συν⁵⁵) αφορούσε ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτικούς παράγοντες και συγκεκριμένα τη βαρφαρίνη (VKA), 1 μελέτη (Mohammed Banat και συν⁵⁷) αφορούσε τόσο αντιπηκτικούς (VKA, DOACs) όσο και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη), 7 μελέτες αφορούσαν αποκλειστικά αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες εκ των οποίων 4 μελέτες αφορούν την ασπιρίνη (Tetsuji Inoue και συν⁵⁸, Heui-Jeon Park και συν⁶¹, Jason M. Cuellar και συν⁶², Jun Seok LEE και συν⁶⁴), 3 μελέτες αφορούσαν την ασπιρίνη μαζί με την κλοπιδογρέλη (Reza Akhavan-Sigari και συν⁵⁶, Mohammed Banat και συν⁵⁷, Arvind Kulkarni και συν⁶³) και 1 μελέτη δεν προσδιορίζει το είδος της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (Won Shik Shin και συν⁵⁹). Τέλος, 1 μελέτη (Naoki Okamoto και συν⁶⁰) δεν προσδιορίζει ποιο είναι το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής που έλαβε ο κάθε ασθενής.

Η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής διέφερε μεταξύ των μελετών. Για τους αντιπηκτικούς παράγοντες, η διακοπή των VKAs ήταν 5 και 7 μέρες (Ernest Y. Young και συν⁵⁵ και Mohammed Banat και συν⁵⁷ αντίστοιχα), ενώ των DOACs ήταν 3 μέρες (Mohammed Banat και συν⁵⁷). Για τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, 3 μελέτες δε διέκοψαν περιεγχειρητικά την αγωγή (Reza Akhavan-Sigari και συν⁵⁶, Tetsuji Inoue και συν⁵⁸, Won Shik Shin και συν⁵⁹), 3 μελέτες παρατήρησαν τις διαφορές της μη διακοπής της αγωγής σε σχέση με τη διακοπή για 5 ημέρες (Jason M. Cuellar και συν⁶², Arvind Kulkarni και συν⁶³) και για 1 εβδομάδα (Heui-Jeon Park και συν⁶¹), σε 1 μελέτη η ασπιρίνη επίσης διεκόπη για 7 ημέρες (Jun Seok LEE και συν⁶⁴) και σε 1 μελέτη για 10 ημέρες (Mohammed Banat και συν⁵⁷). Επιπλέον, σε 1 μελέτη (Naoki Okamoto και συν⁶⁰) δεν αποσαφηνίστηκε το σχήμα διακοπής που ακολουθήθηκε.

Οι επεμβάσεις στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς ήταν όλες εκλεκτικές αλλά διέφεραν ως προς το είδος. Πιο αναλυτικά, 3 μελέτες αφορούσαν επεμβάσεις δισκεκτομής της αυχενικής ή της οσφυϊκής μοίρας (Ernest Y. Young και συν⁵⁵, Reza Akhavan-Sigari και συν⁵⁶, , Arvind Kulkarni και συν⁶³), σε 2 μελέτες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις σπονδυλοδεσίας στην οσφυϊκή μοίρα (Heui-Jeon Park και συν⁶¹, Jun Seok LEE και συν⁶⁴), 1 μελέτη αφορούσε είτε δισκεκτομές είτε σπονδυλοδεσίες (Jason M. Cuellar και συν⁶²), 2 μελέτες αφορούσαν επεμβάσεις πεταλεκτομίας είτε της αυχενικής είτε της θωρακο-οσφυϊκής περιοχής (Tetsuji Inoue και συν⁵⁸, Won Shik Shin και συν⁵⁹) και τέλος 2 μελέτες περιελάμβαναν όλα τα προαναφερθέντα είδη επεμβάσεων (Mohammed Banat και συν⁵⁷, Naoki Okamoto και συν⁶⁰).

Επιπρόσθετα, από τις παραπάνω μελέτες τον μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών είχαν η μελέτη των Naoki Okamoto και συν⁶⁰ με 9853 ασθενείς και η μελέτη των Arvind Kulkarni και συν⁶³ με 1587 ασθενείς. Ακολουθούν οι μελέτες των Ernest Y. Young και συν⁵⁵, Mohammed Banat και συν⁵⁷ και Jason M. Cuellar και συν⁶² με 263,217 και 200 ασθενείς αντίστοιχα.

3.3 Σύνοψη αποτελεσμάτων

Αντιπηκτικά

Από τις 10 μελέτες που εισήχθησαν στην ανασκόπηση μας, αναφορά στη διαχείριση των αντιπηκτικών φαρμάκων γίνεται μόνο σε 2. Οι Ernest Y. Young και συν⁵⁵, σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης σε 263 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις δισκεκτομής της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, 13 εκ των οποίων ήταν υπό χρόνια αγωγή με βαρφαρίνη η οποία διακόπη 7 μέρες πριν το χειρουργείο και το INR επανήλθε σε τιμές μικρότερες από 1,3, αναφέρουν ότι οι ασθενείς υπό χρόνια αγωγή με βαρφαρίνη εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη μέση διεγχειρητική απώλεια αίματος ($p < 0,01$), μεγαλύτερη ανάγκη για μετάγγιση μετεγχειρητικά (odds ratio 3,74, $p = 0,04$) και μεγαλύτερες ανάγκες για μονάδες αίματος ($p = 0,01$), συμπεραίνοντας ότι οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη αιμορραγική διάθεση παρά το διάστημα διακοπής των 7 ημερών. Αντιθέτως, στην αναδρομική μελέτη κοόρτης των Mohammed Banat και συν⁵⁷, 217 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης, από τους οποίους οι 28 ασθενείς ήταν υπό αγωγή είτε με VKAs (τα οποία διακόπηκαν 5 μέρες πριν το χειρουργείο) είτε με DOACs (τα διακόπηκαν 3 μέρες πριν το χειρουργείο), δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην απώλεια αίματος διεγχειρητικά και στις ανάγκες για μετάγγιση καθώς επίσης και στον θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν κάποια αγωγή, καταλήγοντας ότι το συγκεκριμένο σχήμα διακοπής της αγωγής είναι αποτελεσματικό στον περιορισμό του αιμορραγικού κινδύνου ενώ συγχρόνως η μη χορήγηση θεραπείας γεφύρωσης δε φάνηκε να επηρεάζει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο.

Αντιαμοπεταλικά

Οι Reza Akhavan-Sigari και συν⁵⁶, σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης, παρατήρησαν ότι σε 100 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις δισκεκτομής της αυχενικής και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, από τους οποίους οι 63 ήταν υπό διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) και οι 37 υπό αγωγή μόνο με ασπιρίνη - των οποίων η αγωγή δε διακόπηκε - δε σημειώθηκαν αιμορραγικές επιπλοκές με ή χωρίς νευρολογική συνδρομή. Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη

παρατήρησης, οι Tetsuji Inoue και συν⁵⁸ παρατήρησαν ότι μεταξύ των 73 ασθενών - που ήταν υπό αγωγή με χαμηλή δόση ασπιρίνης 100mg την ημέρα και η οποία δεν διακόπηκε προεγχειρητικά - και των 322 ασθενών που δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή και υποβλήθηκαν σε πεταλεκτομία της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις διεγχειρητικές απώλειες αίματος ($p=0,389$) και την ανάγκη επανεγχείρησης λόγω επισκληριδίου αιματώματος ($p=0,541$), ενώ θρομβοεμβολικά επεισόδια δεν παρατηρήθηκαν σε καμία ομάδα. Οι Won Shik Shin και συν⁵⁹ στη μελέτη τους επίσης αναφέρουν ότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις διεγχειρητικές απώλειες αίματος ($p=0,154$) και στην εμφάνιση επικληριδίου αιματώματος ($p=0,766$) μεταξύ των 113 ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις πεταλεκτομίας, εκ των οποίων οι 34 ήταν υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που δε διακόπηκε ενώ οι 79 δεν ελάμβαναν αγωγή. Οι προηγούμενες 3 μελέτες συμπέραναν ότι η συνέχιση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής περιεγχειρητικά δεν αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο και τον κίνδυνο πρόκλησης επισκληριδίου αιματώματος.

Μια άλλη αναδρομική μελέτη κοόρτης των Jason M. Cuellar και συν⁶², συνέκρινε την περιεγχειρητική νοσηρότητα 200 ασθενών υπό αγωγή με ασπιρίνη και με ιστορικό PCI και τοποθέτησης stent που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις δισκεκτομής ή σπονδυλοδεσίας. Ο μέσος χρόνος που μεσολάβησε μεταξύ της PCI και του χειρουργείου ήταν τα 4 χρόνια. Από το σύνολο των ασθενών, σε 100 ασθενείς η ασπιρίνη διεκόπη 5 μέρες πριν το χειρουργείο ενώ στους υπόλοιπους 100 η αγωγή συνεχίστηκε περιεγχειρητικά. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις διεγχειρητικές απώλειες αίματος (642 ± 905 vs 697 ± 1187), τις ανάγκες για μετάγγιση παραγώγων αίματος ($1,2 \pm 2,4$), το ποσοστό των περιεγχειρητικών επιπλοκών (8% vs 11%) ενώ σε καμία ομάδα δεν παρατηρήθηκε επισκληρίδιο αιμάτωμα. Έπειτα, μια άλλη αναδρομική μελέτη κοόρτης των Arvind Kulkarni και συν⁶³, εκτίμησε την περιεγχειρητική νοσηρότητα σε 1587 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις μικροδισκεκτομής της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Οι ασθενείς ήταν χωρισμένοι σε 3 ομάδες ως εξής: 240 ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) χωρίς διακοπή, 216 ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) που διεκόπη 5 μέρες πριν το χειρουργείο και 1131 ασθενείς άνευ αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Από την ανάλυση των δεδομένων δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στις διεγχειρητικές απώλειες αίματος ($p=0,24$), ενώ καμία ομάδα δεν

παρουσίασε ανάγκη για μετάγγιση, θρομβωτικές επιπλοκές ή νευρολογική σημειολογία που να υποδεικνύει επισκληρίδιο αιμάτωμα. Επομένως, και οι 2 μελέτες κατέληξαν ότι η διακοπή της ασπιρίνης 5 μέρες πριν το χειρουργείο είναι σχετικά ασφαλής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης.

Οι Heui-Jeon Park και συν⁶¹, σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης συνέκριναν τις περιεγχειρητικές απώλειες αίματος σε 106 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις σπονδυλοδεσίας στην οσφυϊκή μοίρα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες ως εξής: 38 ασθενείς ήταν άνευ αντιαμοπεταλιακής αγωγής, 38 ασθενείς ήταν υπό αγωγή με ασπιρίνη που διεκόπη 1 εβδομάδα προ χειρουργείου και 30 ασθενείς ήταν υπό αγωγή με ασπιρίνη που συνεχίστηκε περιεγχειρητικά. Από τα αποτελέσματα δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις διεγχειρητικές, μετεγχειρητικές και ολικές απώλειες αίματος μεταξύ των ομάδων ούτε παρατηρήθηκαν θρομβωτικές ή αιμορραγικές επιπλοκές. Από την άλλη, οι Jun Seok LEE και συν⁶⁴ σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, αξιολόγησαν την επίπτωση της προεγχειρητικής διακοπής της αντιαμοπεταλιακής αγωγής σε 65 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις σπονδυλοδεσίας στην οσφυϊκή μοίρα. Πιο συγκεκριμένα, 20 ασθενείς ήταν υπό αγωγή με ασπιρίνη η οποία διακόπηκε 1 εβδομάδα προ χειρουργείου και 45 ασθενείς ήταν άνευ αγωγής. Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στις απώλειες αίματος ($p=0,291$) και στην ανάγκη για μετάγγιση ($p=0,525$) και δε σημειώθηκαν αιμορραγικές επιπλοκές σε καμία ομάδα. Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, προκύπτει ότι η προεγχειρητική αγωγή με ασπίρινη δεν αυξάνει την επίπτωση των αιμορραγικών επιπλοκών και σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο μπορεί να συνεχιστεί κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

Επιπρόσθετα, οι Mohammed Banat και συν⁵⁷ μεταξύ των 217 ασθενών που συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους, 37 ήταν υπό αγωγή με αντιαμοπεταλιακά. Το σχήμα διακοπής που ακολουθήθηκε ήταν 7 μέρες για την κλοπιδογρέλη και 10 μέρες για την ασπιρίνη. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών όσον αφορά τις αιμορραγικές και θρομβοεμβολικές επιπλοκές, καταλήγοντας ότι το συγκεκριμένο σχήμα διακοπής είναι αποτελεσματικό για τον περιορισμό του αιμορραγικού κινδύνου.

Αντιθρομβωτική αγωγή

Η μελέτη των Naoki Okamoto και συν⁶⁰, αποτελεί τη μεγαλύτερη πολυκεντρική μελέτη κοόρτης που αξιολόγησε τις επιπτώσεις διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτικές επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης και συμπεριλήφθηκε στην ανασκόπηση μας. Πιο αναλυτικά, από τους 9853 ασθενείς συνολικά, 1123 ασθενείς ταξινομήθηκαν στην ομάδα διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής και 8730 στην ομάδα ελέγχου. Το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής και ο χρόνος διακοπής διέφεραν μεταξύ των ασθενών και δεν έγινε αναλυτική αναφορά στη μελέτη, καθώς σε κάθε κέντρο υιοθετήθηκε το δικό του πρωτόκολλο. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι οι διεγχειρητικές απώλειες αίματος και η επίπτωση επισκληριδίου αιματώματος δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων ($p=0,2$ και $p=0,64$ αντίστοιχα). Θρομβοεμβολικά επεισόδια παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα διακοπής της αγωγής, ωστόσο η επίπτωση τους δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Συμπερασματικά, η προσωρινή διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής περιόρισε την αιμορραγική διάθεση και τις αιμορραγικές επιπλοκές χωρίς να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την επίπτωση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση είχε ως στόχο την αναζήτηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη βέλτιστη περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτικές επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης. Από τις 10 πρωτογενείς μελέτες που εισήχθησαν, αναφορά στη διαχείριση των αντιπηκτικών γίνεται μόνο σε 2^{55,57}, καθώς η αναζήτηση της βιβλιογραφίας δεν απέδωσε περισσότερα αποτελέσματα. Στη μελέτη των Ernest Y. Young και συν⁵⁵, η χρόνια αγωγή με βαρφαρίνη σχετίστηκε με αυξημένη αιμορραγική διάθεση παρά τη διακοπή της 7 μέρες πριν το χειρουργείο καθώς οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν μεγαλύτερες διεγχειρητικές απωλείς αίματος και μεγαλύτερες ανάγκες για μετάγγιση μετεγχειρητικά. Αντιθέτως, οι Mohammed Banat και συν⁵⁷ στη μελέτη τους όπου οι VKAs διακόπηκαν 5 μέρες προ χειρουργείου και τα DOACs 3 μέρες, βρέθηκε ότι το συγκεκριμένο σχήμα διακοπής είναι αποτελεσματικό στον περιορισμό του αιμορραγικού κινδύνου. Τα παραπάνω ευρήματα διαφέρουν μεταξύ τους, καθιστώντας δυσχερή την εξαγωγή ενός καθορισμένου συμπεράσματος σχετικά με τη διαχείριση των αντιπηκτικών πριν από εκλεκτικές επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης. Οι Croci DM και συν⁶⁵ σε μια συστηματική ανασκόπηση σχετικά με τη διαχείριση των DOACs και των αιμορραγικών επιπλοκών τους σε ασθενείς που υπόκεινται σε εκλεκτικές επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης, αναφέρουν ένα ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών 4,9% ενώ το αντίστοιχο αναφερόμενο στη βιβλιογραφία ποσοστό σε ασθενείς που δε λαμβάνουν DOACs είναι 4,1%⁶⁶. Τα περιστατικά αιμορραγίας δε σχετίστηκαν με τον χρόνο διακοπής των DOACs και συμπέραναν ότι ακόμη και μια σύντομη προεγχειρητική διακοπή (<24 ώρες) δε φαίνεται να επηρεάζει τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Όσον αφορά τη περιεγχειρητική διαχείριση των αντιαιμοπεταλιακών, οι 3 μελέτες των Reza Akhavan-Sigari και συν⁵⁶, Tetsuji Inoue και συν⁵⁸, Won Shik Shin και συν⁵⁹ κατέληξαν ότι η συνέχιση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής δεν αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο και τον κίνδυνο πρόκλησης επισκληριδίου αιματώματος. Στις υπόλοιπες μελέτες^{57,61-64} ο χρόνος διακοπής είχε ένα εύρος από 5 έως 7 μέρες και ειδικότερα οι Heui-Jeon Park και συν⁶¹, Jason M. Cuellar και συν⁶² και Arvind Kulkarni και συν⁶³ συνέκριναν μεταξύ τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης και δεν ελάμβαναν αγωγή τόσο με ασθενείς που τη

διέκοψαν προεγχειρητικά μέσα σε ένα καθορισμένο χρονικό εύρος όσο και με ασθενείς που συνέχισαν την λήψη των αντιαιμοπεταλιακών περιεγχειρητικά. Από όλες τις παραπάνω μελέτες προκύπτει ότι τόσο η συνέχιση όσο και η διακοπή της αγωγής είναι ασφαλής, χωρίς να φαίνεται ότι επηρεάζει τον κίνδυνο διεγχειρητικής αιμορραγίας, της ανάγκης για μετάγγιση και της πρόκλησης θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Οι ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή με αντιαιμοπεταλιακά και πρόκειται να υποβληθούν σε μια χειρουργική επέμβαση διατρέχουν κίνδυνο να εκδηλώσουν τόσο αιμορραγικές όσο και θρομβωτικές επιπλοκές. Τόσο η ένδειξη έναρξης της αγωγής όσο και το είδος της επέμβασης θα καθορίσουν προς ποια κατεύθυνση είναι μεγαλύτερος ο κίνδυνος, ώστε κάθε ασθενής να αντιμετωπιστεί με τον βέλτιστο τρόπο^{67,68}. Οι Lewis SR και συν⁶⁹ σε μια συστηματική ανασκόπηση προκειμένου να συγκρίνουν τις επιπτώσεις της συνέχισης σε σχέση με τη διακοπή για τουλάχιστον 5 ημέρες της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ενήλικους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, δεν αναφέρουν διαφορά στη θνητότητα τόσο στις 30 μέρες αλλά και στους 6 μήνες, στην αιμορραγία που απαιτεί επανεγχείρηση και μετάγγιση καθώς και στα θρομβωτικά επεισόδια. Επομένως το συμπέρασμα που προέκυψε είναι ότι είτε η συνέχιση είτε η διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών προκαλεί μικρή ή καθόλου διαφορά στη θνητότητα καθώς και στις αιμορραγικές και θρομβωτικές επιπλοκές.

Η ασπιρίνη είναι αναμενόμενο ότι προδιαθέτει σε αιμορραγική διάθεση κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και αυτό έχει φανεί και στη συστηματική ανασκόπηση των Burger W και συν⁷⁰. Ωστόσο, λόγω του κινδύνου πρόκλησης επισκληριδίου αιματώματος και των νευρολογικών σημείων που μπορεί να εκδηλωθούν από την πίεση επί του νωτιαίου μυελού, υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα από μελέτες των επιπτώσεων της ασπιρίνης σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης. Η συστηματική ανασκόπηση των Cheng A και συν⁷¹ είχε τον συγκεκριμένο σκοπό, χρησιμοποιώντας τις διεγχειρητικές απώλειες αίματος ως μέτρο καθορισμού της αιμορραγικής διάθεσης, εξετάζοντας συγχρόνως ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Ο χρόνος διακοπής της ασπιρίνης κυμάνθηκε από 3 έως 10 μέρες και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις απώλειες αίματος μεταξύ των ασθενών που διέκοψαν την ασπιρίνη και αυτών που δεν ελάμβαναν. Επίσης, σημειώθηκαν μόνο 4 περιστατικά επισκληριδίου αιματώματος

χωρίς όμως νευρολογική σημειολογία, καταλήγοντας στο ότι η ασπιρίνη δεν αυξάνει την αιμορραγική διάθεση για ασθενείς που την ελάμβαναν προεγχειρητικά.

Η μελέτη μας χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένους περιορισμούς. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας δεν απέδωσε ικανό αριθμό μελετών που να αφορούν τη περιεπεμβατική διαχείριση των αντιπηκτικών φαρμάκων, καθιστώντας δύσκολη την εξαγωγή κάποιου συμπεράσματος για τη συγκεκριμένη κατηγορία αντιθρομβωτικών. Έπειτα, η αξιοπιστία της παρούσας ανασκόπησης καθορίστηκε τόσο από την αδυναμία εύρεσης όσο και τη δυσκολία οργάνωσης- για λόγους βιοηθικής εξαιτίας της φύσης της παρέμβασης- μιας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης, με αποτέλεσμα να συμπεριληφθούν μόνο προοπτικές και αναδρομικές μελέτες. Το πεδίο της χειρουργικής της σπονδυλικής στήλης περιέχει μεγάλο αριθμό επεμβάσεων, για τις οποίες μπορεί να διαφέρει ο αριθμός των μεσοσπονδύλιων διαστημάτων στα οποία γίνεται η παρέμβαση, καθιστώντας με τον τρόπο αυτό δύσκολη την εύρεση ομοιογένειας μεταξύ των μελετών. Τέλος, σχετικά με την εκτίμηση των διεγχειρητικών απωλειών αίματος, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε τον κίνδυνο υποκειμενικότητας καθώς οι χειρουργοί μπορεί να ήταν πιο σχολαστικοί με το θέμα της αιμόστασης σε ασθενείς με γνωστή αντιθρομβωτική αγωγή.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, τόσο η συνέχιση όσο και η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας σε εκλεκτικές επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης δεν επηρεάζει τον κίνδυνο αιμορραγίας και τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Όσον αφορά τη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής στις συγκεκριμένες επεμβάσεις, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος. Εφόσον δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να μπορούν να καθορίσουν το βέλτιστο χρονικό διάστημα διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής, συστήνεται η απόφαση να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή ζυγίζοντας τόσο τους κινδύνους όσο και τα οφέλη της ανάλογης επιλογής.

Βιβλιογραφία

- [1] **Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E et al.** 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *EurHeartJ*. 2022 Oct 14;43(39):3826-3924
- [2] **Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al.** 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *EurHeartJ* 2021;42:3227–3337
- [3] **Zheng SL, Roddick AJ.** Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277–287.
- [4] **Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al.** 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
- [5] **Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al.** Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370: 1494–1503
- [6] **Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, Biccard BM, Guyatt G, Leslie K, et al.** Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2018;168:237–244
- [7] **Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al.** 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–1367.
- [8] **Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–477.
- [9] **Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, Hsieh WH, Steinhubl SR, Jeremias A, et al.** Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in

the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3: 920–927

- [10] **Huber KC, Evans MA, Bresnahan JF, Gibbons RJ, Holmes DR, Jr.** Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1992;67:15–21
- [11] **Egholm G, Kristensen SD, Thim T, Olesen KK, Madsen M, Jensen SE, et al.** Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2622–2632
- [12] **Saia F, Belotti LMB, Guastaroba P, Berardini A, Rossini R, Musumeci G, et al.** Risk of adverse cardiac and bleeding events following cardiac and non cardiac surgery in patients with coronary stent: how important is the interplay between stent type and time from stenting to surgery? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:39–47
- [13] **Holcomb CN, Hollis RH, Graham LA, Richman JS, Valle JA, Itani KM, et al.** Association of coronary stent indication with postoperative outcomes following noncardiac surgery. *JAMA Surg* 2016;151:462
- [14] **Rodriguez A, Guilera N, Mases A, Sierra P, Oliva JC, Colilles C, et al.** Management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery: association with adverse events. *Br J Anaesth* 2018;120:67–76
- [15] **Armstrong EJ, Graham L, Waldo SW, Valle JA, Maddox TM, Hawn MT.** Patient and lesion-specific characteristics predict risk of major adverse cardiovascular events among patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:617–627
- [16] **So DYF, Wells GA, Lordkipanidze M, Ruel M, Perrault LP, YeongChong A, et al.** A randomized study of early vs. delayed coronary artery bypass surgery among patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor: the RAPID CABG study. http://clinicaltrialsresults.org/wp-content/uploads/2021/11/So_RAPID_CABG.pdf.

- [17] **Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al.** Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.
- [18] **Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al.** 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39:213–260.
- [19] **Sullivan AE, Nanna MG, Wang TY, Bhatt DL, Angiolillo DJ, Mehran R, et al.** Bridging antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1550–1563
- [20] **Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, et al.** Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888–1896
- [21] **Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al.** 2020ACC/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. *Circulation* 2021;143:e35–e71.
- [22] **Caldeira D, David C, Santos AT, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ.** Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:650–659
- [23] **Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al.** Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013; 368:2084–2093.
- [24] **Sant’anna RT, Leiria TL, Nascimento T, Sant’anna JR, Kalil RA, Lima GG, et al.** Meta-analysis of continuous oral anticoagulants versus heparin bridging in patients undergoing CIED surgery: reappraisal after the BRUISE study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:417–423.

- [25] **Eichhorn W, Barsukov E, Al-Dam A, Gröbe A, Smeets R, Eichhorn M, et al.** Postoperative bleeding risk for cutaneous surgery in the head and neck region with continued phenprocoumon therapy. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2014;42: 608–611.
- [26] **Nandoe Tewarie RDS, Bartels RHMA.** The perioperative use of oral anticoagulants during surgical procedures for carpal tunnel syndrome. A preliminary study. *Acta Neurochirurgica* 2010;152:1211–1213
- [27] **Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al.** Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–833
- [28] **Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Lazo-Langner A, Kearon C, Bates SM, et al.** Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2021;373:n1205.
- [29] **Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Jr., Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al.** 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:871–898.
- [30] **Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al.** 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1612–1676.
- [31] **Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al.** Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation* 2012;126: 343–348.
- [32] **Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, et al.** Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood* 2014;124:3692–3698.
- [33] **Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al.** 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;129:1850–1859.

- [34] **Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al.** Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – September 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:391–399.
- [35] **Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, et al.** Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: 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 World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:182–212
- [36] **Faraoni D, Comes RF, Geerts W, Wiles MD.** ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: neurosurgery. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:90–95
- [37] **Rolston JD, Han SJ, Bloch O, et al.** What clinical factors predict the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgical patients? *J Neurosurg* 2014; 121:908–918.
- [38] **Gephart MGH, Zygorakis CC, Arrigo RT, et al.** Venous thromboembolism after thoracic/thoracolumbar spinal fusion. *World Neurosurg* 2012; 78:545–552
- [39] **Gerlach R, Raabe A, Beck J, et al.** Postoperative nadroparin administration for prophylaxis of thromboembolic events is not associated with an increased risk of hemorrhage after spinal surgery. *Eur Spine J* 2004; 13:9–13.
- [40] **Sansone JM, del Rio AM, Anderson PA.** The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92:304–313.
- [41] **Senders ZJ, Zussman BM, Maltenfort MG, et al.** The incidence of pulmonary embolism (PE) after spinal fusions. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114:897–901.

- [42] **Yoshioka K, Murakami H, Demura S, et al.** Prevalence and risk factors for development of venous thromboembolism after degenerative spinal surgery. *Spine* 2015; 40:E301–E306.
- [43] **Bono CM, Watters WC, Heggeness MH, et al.** An evidence-based clinical guideline for the use of antithrombotic therapies in spine surgery. *Spine J* 2009; 9:1046–1051. 45 Bekelis K, Desai A, Bakhoun SF, et al. A
- [44] **Glottzbecker MP, Bono CM, Harris MB, et al.** Surgeon practices regarding postoperative thromboembolic prophylaxis after high-risk spinal surgery. *Spine* 2008; 33:2915–2921.
- [45] **Cunningham JE, Swamy G, Thomas KC.** Does preoperative DVT chemoprophylaxis in spinal surgery affect the incidence of thromboembolic complications and spinal epidural hematomas? *J Spinal Disord Tech* 2011; 24:E31–E34
- [46] **Shiu B, Le E, Jazini E, et al.** Postoperative deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and myocardial infarction: complications after therapeutic anticoagulation in the patient with spine trauma. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43:E766-E772. doi:10.1097/BRS.0000000000002513
- [47] **Yi S, Yoon DH, Kim KN, Kim SH, Shin HC.** Postoperative spinal epidural hematoma: risk factor and clinical outcome. *Yonsei Med J.* 2006;47:326-332. doi:10.3349/ymj.2006.47.3.326
- [48] **Johnston RA.** The management of acute spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:1046-1054
- [49] **Oda T, Fuji T, Kato Y, Fujita S, Kanemitsu N.** Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25:2962-2967.
- [50] **Brambilla S, Ruosi C, La Maida GA, Caserta S.** Prevention of venous thromboembolism in spinal surgery. *Eur Spine J.* 2004;13: 1-8. doi:10.1007/s00586-003-0538-7
- [51] **Catre MG.** Anticoagulation in spinal surgery. A critical review of the literature. *Can J Surg.* 1997;40:413-419.
- [52] **Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB, Bradford DS.** Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24:1471-1476.

- [53] **McLynn RP, Diaz-Collado PJ, Ottesen TD, et al.** Risk factors and pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in elective spine surgery. *Spine J.* 2018;18:970-978. doi:10.1016/j.spinee.2017.10.013
- [54] **Pirkle S, Cook DJ, Kaskovich S, et al.** Comparing Bleeding and Thrombotic Rates in Spine Surgery: An Analysis of 119 888 Patients. *Global Spine J.* 2021 Mar;11(2):161-166. doi: 10.1177/2192568219896295.
- [55] **Young EY, Ahmadinia K, Bajwa N, Ahn NU.** Does chronic warfarin cause increased blood loss and transfusion during lumbar spinal surgery?. *Spine J.* 2013 Oct;13(10):1253-8. doi: 10.1016/j.spinee.2013.05.052.
- [56] **Akhavan-Sigari R., Rohde V., Abili M.** Continuation of medically necessary platelet aggregation inhibitors - acetylsalicylic acid and clopidogrel - during surgery for spinal degenerative disorders: Results in 100 patients. *Surg Neurol Int.* 2014 Aug 28;5(Suppl 7):S376-9. doi: 10.4103/2152-7806.139675.
- [57] **Banat M, Wach J, Salemdawod A, Bara G, Shabo E, Scorzin JE, et al.** Antithrombotic Therapy in Spinal Surgery Does Not Impact Patient Safety—A Single Center Cohort Study. *Front Surg.* 2022 Jan 26;8:791713. doi: 10.3389/fsurg.2021.791713.
- [58] **Inoue T, Mizutamari M and Hatake K.** Safety of Continuous Low-Dose Aspirin Therapy for Cervical Laminoplasty. *Spine Surg Relat Res.* 2021 Dec 14;6(3):240-246. doi: 10.22603/ssrr.2021-0081.
- [59] **Shin WS, Ahn DK, Lee JS, Yoo IS, Lee HY.** The Influence of Antiplatelet Drug Medication on Spine Surgery. *Clin Orthop Surg.* 2018 Sep; 10(3): 380–384. doi: 10.4055/cios.2018.10.3.380
- [60] **Okamoto N, Kato S, Doi T, Nakamoto H, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, et al.** Influence of Perioperative Antithrombotic Agent Discontinuation in Elective Posterior Spinal Surgery: A Propensity-Score-Matched Analysis. *World Neurosurg.* 2022 Feb;158:e362-e368. doi: 10.1016/j.wneu.2021.10.182.
- [61] **Park HJ, KY Kwon, JH Woo.** Comparison of blood loss according to use of aspirin in lumbar fusion patients. *Eur Spine J.* 2014 Aug;23(8):1777-82. doi: 10.1007/s00586-014-3294-y.
- [62] **Cuellar JM, Petrizzo A, Vaswani R, Goldstein JA, Bendo JA.** Does Aspirin Administration Increase Perioperative Morbidity in Patients With Cardiac Stents

Undergoing Spinal Surgery?. *Spine*. 2015 May 1;40(9):629-35.doi: 10.1097/BRS.0000000000000695.

- [63] **Kulkarni A, Patel J, Khandge A, Mewara N.** The Practice of Continuation of Anti Platelet Therapy During the Peri-Operative Period in Lumbar Minimally Invasive Spine Surgery (MISS): How Different is the Morbidity in This Scenario? *Spine*. 2020 May 15;45(10):673-678. doi: 10.1097/BRS.00000000000003357
- [64] **Lee JS, Son DW, Sung SK, Lee SG, Song GS.** Effects of Discontinuance of Preoperative Anti-Platelet Medication in Multi-Level Thoracolumbar Spine Surgery. *Turk Neurosurg*. 2018;28(1):99-104. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.18306-16.1.
- [65] **Croci DM, Dalolio M, Guzman R, et al.** Direct Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Spine Surgery. *World Neurosurg*. 2019 May;125:e1034-e1041. doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.236
- [66] **Verma A, Ha ACT, Rutka JT, Verma S.** What surgeons should know about non-vitamin K oral anticoagulants: a review. *JAMA Surg*. 2018 Jun 1;153(6):577-585.doi: 10.1001/jamasurg.2018.0374
- [67] **Korte W, Cattaneo M, Chassot PG et al.** Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the Working Group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the Working Group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group on Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thrombosis and Haemostasis* 2011;105(5):743–9.
- [68] **Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al.** Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR* in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 2014;10(1):38–46. [PUBMED: 24832636]
- [69] **Lewis SR, Pritchard MW, Schofield- Robinson OJ, et al.** Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in

adults undergoing non- cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD012584.

- [70] **Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G.** Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention—cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation—review and meta-analysis. *J Intern Med.* (2005). 257(5):399–414. doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x
- [71] **Cheng A, Poon MT, Demetriades AK.** Aspirin therapy discontinuation and intraoperative blood loss in spinal surgery: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2018 Oct;41(4):1029-1036.doi: 10.1007/s10143-018-0945-1.