



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΕΚΛΕΚΤΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ"

υπό

ΧΡΥΣΟΥΛΑΣ ΠΡΟΒΙΤΣΑΚΗ

Αναισθησιολόγου

Επιμελήτριας Νοσοκομείου Αρχιεπίσκοπου Μακαρίου ΙΙΙ

Λευκωσία, Κύπρος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπουσα:

Γεωργία Τσαούση, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια , Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας ΑΠΘ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γεωργία Τσαούση, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια , Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας ΑΠΘ
2. Αρναούτογλου Ελένη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Π.Θ.
3. Μπαρέκα Μεταξία, Επ. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Π.Θ

Αναπληρωματικό μέλος:

Νταλούκα Μαρία, Αναισθησιολόγος Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ ΠΓΝ Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Perioperative management of antithrombotic therapy in selective surgeries of intracranial pathology

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αποτελεί αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι είμαστε μέρος μίας ταχέως εξελισσόμενης εποχής, διαπίστωση που αντανακλά σε κάθε τομέα της σύγχρονης ανθρωπότητας, με την ιατρική να μην αποτελεί εξαίρεση. Η Αναισθησιολογία, όπως και κάθε άλλη ειδικότητα έχει αλλάξει ριζικά μορφή όπως επιτάσσει η εξέλιξη της επιστήμης. Ο σύγχρονος αναισθησιολόγος πλέον διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο σε όλη την έκφανση της περιεγχειρητικής ιατρικής, από την εκτίμηση της γενικής κατάστασης της υγείας του ασθενούς προεγχειρητικά έως τον έλεγχο πολύπλοκων διεγχειρητικών συμβάντων. Στην τελευταία κατηγορία εμπίπτει και το πεδίο της θρόμβωσης και της αντιθρομβωτικής αγωγής. Ως μέλος της ομάδας ειδικών καλείται να λάβει αποφάσεις σε επιλεγμένες καταστάσεις είτε αυτές διαδραματίζονται σε μικρής βαρύτητας επεμβάσεις με υψηλού κινδύνου ασθενείς είτε αποτελούν εξειδικευμένες επεμβάσεις πχ μαιευτική, καρδιοχειρουργική, εντατική θεραπεία. Είναι ζωτικής σημασίας λοιπόν κάποιος να εμβαθύνει το πεδίο γνώσεως του και να εμπλουτίσει τις δεξιότητες του ώστε να ανταποκρίνεται επάξια στα σύγχρονα μέσα διαχείρισης της πήξης. Αυτό ακριβώς το εφόδιο προσφέρει το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή ώστε αποτέλεσε τον λόγο ενασχόλησης μου με αυτό.

Οφείλω να ευχαριστήσω τον Επιστημονικά Υπεύθυνο του προγράμματος, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κύριο Μιλτιάδη Ματσάγκα, ο οποίος έθεσε τα θεμέλια ώστε να ασχοληθούμε σε βάθος με περίπλοκα γνωστικά αντικείμενα.

Επιπλέον είναι απαραίτητο να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, κυρία Γεωργία Τσαούση, για την πολύτιμη βοήθεια της στην εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Η ίδια επιτέλεσε σπουδαίο ρόλο καθοδήγησης κατά τα χρόνια της ειδίκευσης μου και συνεχίζει να αποτελεί σημαντικό μέντορα στα πρώτα βήματα της σταδιοδρομίας μου. Ευελπιστώ να σταθώ ανάξια των προσδοκιών της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τα φιλικά πρόσωπα που με ενθάρρυναν καθ' όλη την πορεία.

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις χαρακτηρίζονται ενίοτε από μεγάλη απώλεια αίματος, καθιστώντας την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής μια από τις σημαντικότερες προκλήσεις του συγκεκριμένου είδους επεμβάσεων. Ωστόσο η εφαρμογή των άμεσα δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών στη καθημερινή ιατρική πρακτική έχει μειώσει σημαντικά τις αυτόματες ενδοκράνιες αιμορραγίες.

Σκοπός: Η διερεύνηση της περιεγχειρητικής διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής στις εκλεκτικές επεμβάσεις ενδοκράνιας παθολογίας.

Μεθοδολογία: Η παρούσα εργασία είναι συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε στις βάσεις δεδομένων Pubmed Συμπεριλήφθηκαν αναδρομικές μελέτες, μετα-αναλύσεις, πολυκεντρική αναδρομική μελέτη μητρώου, συγχρονική μελέτη, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη και μελέτη κοορτής, οι οποίες ήταν δημοσιευμένες τα τελευταία 7 έτη, ήταν γραμμένες στην Αγγλική ή Ελληνική γλώσσα.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 13 άρθρα. Η διπλή θεραπεία με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ($P = 0,047$) ή η θεραπεία με κουμαρινικά ($P = 0,011$) συσχετίστηκαν με καθυστερημένη τραυματική ενδοκρανιακή αιμορραγία. Η διπλή χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων βρέθηκε να σχετίζεται με ανάγκη για νευροχειρουργική επέμβαση μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση ($p=0,006$), ενώ αντίστοιχα αποτελέσματα δεν βρέθηκαν για τη μονή χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Η χρήση ασπιρίνης σχετίστηκε ανεξάρτητα με μειωμένο κίνδυνο καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας ($P < 0,001$) και ευνοϊκή έκβαση ($P = 0,002$), καθώς και με μικρά ($P = 0,02$) και όχι με μεγάλα αιμορραγικά συμβάντα ($P = 0,51$). Οι ασθενείς που έλαβαν από του στόματος απευθείας δρώντα αντιπηκτικών έναντι εκείνων που έλαβαν βαρφαρίνη είχαν σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό μέτρια ή σοβαρή διαταραχή του επιπέδου συνείδησης λόγω ενδοκράνιας αιμορραγίας (31,3% έναντι 39,4%, $p = 0,002$), υποβλήθηκαν σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό σε χειρουργική αφαίρεση αιματώματος (5,3% έναντι 9,9%, $p=0,024$) και είχαν σημαντικά μικρότερη θνησιμότητα 1 ημέρας (OR: 4,96, $p = 0,005$), 7 ημερών (OR: 2,29, $p = 0,037$) και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (OR: 1,90, $p = 0$). Οι ασθενείς που λάμβαναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα έναντι εκείνων που δεν ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (30% έναντι 23%, $p<0,05$).

Συμπεράσματα: Η χρήση αντιθρομβωτικών φαρμάκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών. Συνιστάται ανεπιφύλακτα μια διεπιστημονική πολιτική διαχείρισης των αντιθρομβωτικών σε νευροχειρουργικούς ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: περιεγχειρητική διαχείριση, αντιθρομβωτική αγωγή, εκλεκτικές επεμβάσεις, ενδοκράνιας παθολογίας, νευροχειρουργικές επεμβάσεις

Abstract

Introduction: Certain types of neurosurgical procedures are accompanied by considerable blood loss, making the management of anticoagulation perioperatively in this type of surgeries a challenging issue. In neurosurgery, the application of direct oral anticoagulants has significantly reduced spontaneous bleeding complications.

Purpose: Investigation of the perioperative management of antithrombotic treatment in elective intracranial pathology operations.

Methodology: This thesis is a systematic literature review. The literature search was done in PubMed. Retrospective studies, meta-analyses, multicenter retrospective registry study, cross-sectional study, randomized controlled study and cohort study, which were published in the last 7 years, were written in English or Greek language, were included.

Results: A total of 13 articles were included. Dual therapy with anticoagulant and antiplatelet drugs ($P = 0.047$) or coumarin therapy ($P = 0.011$) was associated with delayed traumatic intracranial hemorrhage. The dual use of antiplatelet agents was found to be associated with the need for neurosurgery after traumatic brain injury ($p = 0.006$), while corresponding results were not found for the single use of antiplatelet agents. Aspirin use was independently associated with reduced risk of delayed cerebral ischemia ($P < 0.001$) and favorable outcome ($P = 0.002$), as well as minor ($P = 0.02$) rather than major bleeding events ($P = 0.51$). Patients receiving immediate-acting oral anticoagulants compared with those receiving warfarin had a significantly lower rate of moderate or severe impairment of consciousness due to intracranial hemorrhage (31.3% vs. 39.4%, $p = 0.002$), a significantly lower rate of surgical hematoma removal (5.3% vs. 9.9%, $p = 0.024$), and a significantly lower 1-day mortality (OR: 4, 96, $p = 0.005$), 7 days (OR: 2.29, $p = 0.037$) and during hospitalization (OR: 1.90, $p = 0$). Patients receiving dual antiplatelet therapy had significantly higher in-hospital mortality than those not receiving antiplatelet therapy (30% vs. 23%, $p < 0.05$).

Conclusions: The use of antithrombotic drugs is associated with an increased risk of cerebral microbleeds. A multidisciplinary policy of antithrombotic management in neurosurgical patients is strongly recommended.

Keywords: perioperative management, antithrombotic therapy, selective surgeries, intracranial pathology, neurosurgery.

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	4
Abstract	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	10
1.1. Περιεπεμβατική διαχείριση αντιθρομβωτικής αγωγής.....	12
1.1.1. Εκτίμηση θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου.....	12
1.1.2 Οργάνωση και τυποποίηση της διεγχειρητικής διαχείρισης.....	15
1.1.3. Αντιθρομβωτική αγωγή στις νευροχειρουργικές εκλεκτικές επεμβάσεις.....	15
1.1.3.1 Διεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν ανταγωνιστές βιταμίνης K16	
1.1.3.2. Διεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν DOACs	17
1.1.3.3 Διεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα	19
1.1.3.4 Διεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη ως γεφύρωση	20
1.1.4. Ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή σε επείγουσα νευροχειρουργική επέμβαση	23
1.2.1.1. Αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή	23
1.2.1.2. Οξεία τραυματική βλάβη του εγκεφάλου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή	24
1.2.2.1. Διαχείριση ασθενών υπό ανταγωνιστές της βιταμίνης K	25
<i>Αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που σχετίζεται με ανταγωνιστές της βιταμίνης K</i>	25
<i>Οξεία τραυματική βλάβη του εγκεφάλου που σχετίζεται με ανταγωνιστές της βιταμίνης K</i>	26
1.2.3. Θεραπεία αναστροφής των ανταγωνιστών της βιταμίνης K.....	26
1.2.2.4. Διαχείριση ασθενών με από του στόματος απευθείας δρώντων αντιπηκτικά (DOAC)	
.....	28
<i>Δοκιμασίες πήξης των DOACs</i>	28
1.2.4. Θεραπεία αναστροφής των DOAC	29
1.2.6. Επανάραξη της αντιθρομβωτικής θεραπείας μετά από εκλεκτικές ή μη επεμβάσεις.	31
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	37
Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία.....	38

2.1. Στόχος μελέτης.....	38
2.2. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	38
2.3. Στρατηγική αναζήτησης.....	39
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα	41
Κεφάλαιο 4. Συζήτηση.....	58
Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα	64
Βιβλιογραφία.....	65

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Η αυξανόμενη πολυπλοκότητα της παθολογίας του χειρουργικού πληθυσμού απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση της αντιθρομβωτικής αγωγής και οι νευροχειρουργικοί ασθενείς εμπίπτουν σ' αυτήν την κατηγορία. Η χρήση αντιπηκτικών παραγόντων παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον τόσο σε περιπτώσεις οξείας κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης (ΚΕΚ) και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (ICH), όσο και κατά τη διάρκεια μίας εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης, καθώς υπάρχει μία πολύ λεπτή γραμμή ισορροπίας μεταξύ θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών συμβάντων ¹

Κατά την διεγχειρητική περίοδο η διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή αφορά ασθενείς που λαμβάνουν ήδη προεγχειρητικά ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, DOACs ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ². Αντιπηκτικοί και αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών ενδείξεων, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής, της θρομβοεμβολικής νόσου, μετά από αντικατάσταση μηχανικών καρδιακών βαλβίδων, στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αρτηριακής νόσου ³. Επιπλέον, ο βαθμός δυσκολίας διαχείρισης μπορεί να αυξηθεί εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού, της ευρείας χρήσης αντιθρομβωτικής θεραπείας και της αυξανόμενης ανάγκης για χειρουργική επέμβαση ⁴. Περίπου το 15% έως 20% των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά χρειάζονται χειρουργική επέμβαση ^{4,5} και το 10% έως 15% των ασθενών που έχει τοποθετηθεί ενδοπρόθεση στα στεφανιαία αγγεία θα χρειαστεί χειρουργική επέμβαση εντός 2 ετών ⁶.

Ορισμένες κατηγορίες νευροχειρουργικών επεμβάσεων χαρακτηρίζονται από μεγάλη απώλεια αίματος, καθιστώντας τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε αυτού του είδους επεμβάσεις μια από τις πιο δύσκολες προκλήσεις. Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ υπολογίζει ότι 2 εκατομμύρια άνθρωποι λαμβάνουν για πρώτη φορά ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ κάθε χρόνο και η χρήση αντιπηκτικών αναμένεται να συνεχίσει να αυξάνεται στο εγγύς μέλλον ⁷. Τα τελευταία χρόνια, προτιμώνται τα απευθείας δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, επειδή αφενός θεωρούνται ασφαλέστερα και αφετέρου δεν χρειάζεται να παρακολουθείται τακτικά το θεραπευτικό αποτέλεσμα με την μορφή των εργαστηριακών εξετάσεων. Στη νευροχειρουργική πρακτική, η εφαρμογή των DOACs έχει μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο πρόκλησης αυτόματων ενδοκρανιακών αιμορραγιών. Πέρα από αυτό, η έλλειψη ευρέως διαθέσιμων ειδικών φαρμακευτικών αντιδότην και η μη επαρκής παρακολούθηση επιβεβαιώνει ότι ακόμη και με αυτούς τους νεότερους αντιπηκτικούς παράγοντες υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί ⁸.

. Το 2015, μια επικαιροποιημένη σύσταση της Γαλλικής Ομάδας Εργασίας για την Περιεγχειρητική Αιμόσταση συνέστησε την διακοπή χορήγησης των DOACs έως 5 ημέρες κατά τη διενέργεια εκλεκτικής νευροχειρουργικής επέμβασης απουσίας νεφρικής νόσου, ενώ σε περιπτώσεις υποκείμενης νεφρικής ανεπάρκειας ή σε ηλικιωμένους ασθενείς η διακοπή θα πρέπει να γίνεται νωρίτερα ⁹.

Παρόλα αυτά, αν και σχεδόν καθημερινά οι κλινικοί ιατροί αντιμετωπίζουν προκλήσεις που σχετίζονται με την πήξη και με τις επιπλοκές αυτής στους ασθενείς που υπόκεινται σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις, οι πρόσφατες συστάσεις για την διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας οι οποίες δημοσιεύονται εκπορεύονται πρωτίστως από ασθενείς με νοσήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Επιπλέον, απουσιάζουν ολοκληρωμένες οδηγίες για τον τρόπο διαχείρισης των ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή που υπόκεινται σε νευροχειρουργική επέμβαση.

1.1. Περιεπεμβατική διαχείριση αντιθρομβωτικής αγωγής

Η διεγχειρητική προσέγγιση στοχεύει στην παροχή εξατομικευμένης, με επίκεντρο τον ασθενή, φροντίδας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου ή αιμορραγίας κατά την περίοδο αυτή. Ο πρωταρχικός στόχος είναι ο προσδιορισμός των παραγόντων εκείνων που θα καθορίσουν τον θρομβοεμβολικό και αιμορραγικό κίνδυνο που σχετίζεται τόσο με τον ασθενή όσο και με την εκάστοτε χειρουργική επέμβαση/διαδικασία^{2,10,11}.

1.1.1. Εκτίμηση θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται μία ταξινόμηση του διεγχειρητικού κινδύνου θρομβοεμβολής η οποία κατατάσσει τους ασθενείς σε υψηλού (> 10%/έτος), μεσαίου (4%-10%/έτος) και χαμηλού (< 4%/έτος) κινδύνου. Τα στοιχεία για τη δημιουργία του πίνακα έχουν προκύψει από μελέτες σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και αφορούν ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή¹², με μηχανική καρδιακή βαλβίδα¹³ ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση¹⁴ που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία (π.χ. σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή λήψη εικονικού φαρμάκου έναντι ανταγωνιστών βιταμίνης Κ) ή ασθενείς που λαμβάνουν λιγότερο αποτελεσματική αντιθρομβωτική θεραπεία (π.χ. ασθενείς με μηχανική βαλβίδα που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα αντί για ανταγωνιστές βιταμίνης Κ)^{10,11,15}. Η ταξινόμηση του διεγχειρητικού κινδύνου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ιδιαίτερα σε αυτούς που έχει τοποθετηθεί ενδοπρόθεση στα στεφανιαία αγγεία είναι και αυτή εμπειρική¹⁶.

Στους Πίνακες 2 και 3 αντίστοιχα περιγράφεται ο κίνδυνος για καρδιολογικό σύμβαβα ανάλογα με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης και ο σχετικός αιμορραγικός κίνδυνος των εκάστοτε πιο συχνών χειρουργικών επεμβάσεων

Κατηγορία κινδύνου	Μηχανική καρδιακή βαλβίδα	Κολπική μαρμαρυγή	Φλεβική θρομβοεμβολή
<u>Υψηλός</u> (>10%/έτος κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής ή >10%/μήνα κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής)	Μιτροειδής βαλβίδα ,οποιαδήποτε πρόθεση Βαλβίδα σχήμα κλωβού ή αποτιτανωμένοι δίσκοι στη θέση μιτροειδούς/αορτής. Πρόσφατο (< 3 μήνες) ΑΕΕ ή ισχαιμικό επεισόδιο.	Βαθμολογία CHA ₂ DS ₂ VASc ≥ 7 ή βαθμολογία CHADS ₂ 5 ή 6 Πρόσφατο (< 3 μήνες) ΑΕΕ ή ισχαιμικό επεισόδιο. Ρευματική βαλβιδική καρδιοπάθεια	Πρόσφατα φλεβική θρομβοεμβολή (< 3 μήνες, ιδιαίτερα 1 μήνας) Σοβαρή θρομβοφιλία (ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης, ομόζυγος παράγοντας V Leiden ή μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης G20210A ή διπλή ετερόζυγη για κάθε μετάλλαξη, πολλαπλή θρομβοφιλία) Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα Ενεργός καρκίνος σχετιζόμενος με υψηλό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής
<u>Μέτριος</u> (4%-10%/έτος κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής ή 4%-10%/μήνα κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής)	Μιτροειδής βαλβίδα, χωρίς σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ Μηχανική αορτική βαλβίδα με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Βαθμολογία CHA ₂ DS ₂ VASc 5 ή 6 ή βαθμολογία CHADS ₂ 3 ή 4	Φλεβική θρομβοεμβολή τους τελευταίους 3-12 μήνες Υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή Μη σοβαρή θρομβοφιλία (ετερόζυγος παράγοντας V Leiden ή μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης G20210A) Ενεργός καρκίνος ή πρόσφατο ιστορικό καρκίνου
<u>Χαμηλός</u> (<4%/έτος κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής ή <2%/μήνα κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής)	Μηχανική αορτική βαλβίδα χωρίς σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ	Βαθμολογία CHA ₂ DS ₂ VASc 1-4 ή βαθμολογία CHADS ₂ 0-2 (και χωρίς προηγούμενο ΑΕΕ ή ισχαιμικό επεισόδιο)	Φλεβική θρομβοεμβολή > 12 μήνες

Πίνακας 1 . Ταξινόμηση διεγχειρητικού κινδύνου θρομβοεμβολής. (ΑΕΕ, Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΠΗΓΗ: Douketis et al., 2008, 2012, Spyropoulos et al., 2019

Χαμηλού κινδύνου <1%	Μέτριου κινδύνου 1-5%	Υψηλού κινδύνου >5%
Επιφανειακές επεμβάσεις (π.χ. βουβωνοκήλη) Επεμβάσεις μαστού Οδοντιατρικές επεμβάσεις Θυρεοειδεκτομή Οφθαλμολογικές επεμβάσεις Επεμβάσεις καρωτίδας (σε ασυμπτωματικό ασθενή) CAS, CEA Πλαστική χειρουργική Μικρές γυναικολογικές επεμβάσεις Μικρές ορθοπαιδικές επεμβάσεις (π.χ. μνηνισκεκτομή) Μικρές ουρολογικές επεμβάσεις (διουρηθρική	Ενδοπεριτοναϊκές επεμβάσεις (π.χ.σπληνεκτομή, διαφραγματοκήλη, χολοκυστεκτομή) Επεμβάσεις καρωτίδας (σε συμπτωματικό ασθενή) CAS, CEA Αγγειοπλαστική περιφερικών αρτηριών EVAR Χειρουργική κεφαλής, τραχήλου Μεγάλες ορθοπαιδικές και νευροχειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. χειρουργική ισχίου, σπονδυλικής στήλης) Μεγάλες ουρολογικές και γυναικολογικές επεμβάσεις Μεταμόσχευση νεφρού Μικρές ενδοθωρακικές επεμβάσεις	Μεγάλες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις Ανοικτή επαναγγείωση άκρων, ακρωτηριασμός, θρομβο-εμβολεκτομή Ηπατεκτομή, Παγκρεατεκτομή Οισοφαγεκτομή Αποκατάσταση διατήρησης εντέρου (περιτονίτιδα) Επινεφριδεκτομή Ολική κυστεκτομή Πνευμονεκτομή Μεταμόσχευση καρδιάς, πνευμόνων
CAS: carotid artery stenting, CEA: carotid endarterectomy, EVAR: endovascular aneurysm repair		

Πίνακας 2. Υπολογιζόμενος κίνδυνος για καρδιολογικό σύμβαμα ανάλογα με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης

ΠΗΓΗ :2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. EJA 2014; 31: 513-73

Πολύ υψηλού κινδύνου Νευροχειρουργική (ενδοκράνια ή επέμβαση σπονδυλικής στήλης) Καρδιοχειρουργική (αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αντικατάσταση βαλβίδων)	Μέσου κινδύνου Άλλες ενδοθωρακικές επεμβάσεις Άλλες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις Άλλες ορθοπαιδικές επεμβάσεις Άλλες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις Επιλεγμένες επεμβάσεις (βιοψία προστάτη ή τραχήλου)
Υψηλού κινδύνου Μείζονες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις (ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, αορτομηριαία παράκαμψη) Μείζων ορθοπαιδική επέμβαση στο κάτω άκρο (ολική Ισχίου /γόνατος) Πνευμονεκτομή Εντερεκτομή και αναστόμωση Τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη ή εσωτερικού απινιδωτή Επιλεγμένες επεμβάσεις (βιοψία νεφρού, περικαρδιοκέντηση, εκτομή πολύποδα του παχέος εντέρου)	Χαμηλού κινδύνου Λαπαροσκοπική αποκατάσταση βουβωνοκήλης Οδοντιατρικές επεμβάσεις Δερματολογικές επεμβάσεις Οφθαλμολογικές επεμβάσεις Στεφανιογραφία Γαστροσκόπηση ή κολοσκόπηση Επιλεγμένες επεμβάσεις (βιοψία μυελού οστών ή λεμφαδένα, θωρακοκέντηση, παρακέντηση αρθρώσεως)
Πολύ χαμηλού κινδύνου Βιοψία δέρματος ή εκτομή καρκινώματος δέρματος Αφαίρεση καταρράκτη	

Πίνακας 3: Σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας των πιο συχνών χειρουργικών και μη επεμβάσεων

ΠΗΓΗ: 2011 Canadian Cardiovascular Society Antiplatelet Guidelines

1.1.2 Οργάνωση και τυποποίηση της διεγχειρητικής διαχείρισης

Η διεγχειρητική αντιθρομβωτική διαχείριση περιλαμβάνει συνήθως μια ομάδα επαγγελματιών υγείας που αποτελείται από έναν ή περισσότερους χειρουργούς, εντατικολόγους/καρδιολόγους/αιματολόγους, φαρμακοποιούς, αναισθησιολόγους και ιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό το προτεινόμενο σχέδιο διαχείρισης να συντονίζεται μεταξύ της ιατρικής ομάδας και να κοινοποιείται και να επιβεβαιώνεται από τον θεράποντα χειρουργό για την αποφυγή κακής επικοινωνίας που θα μπορούσε να οδηγήσει σε κακή έκβαση ή καθυστερήσεις στη χειρουργική επέμβαση. Υπάρχουν αρκετά διαδικτυακά εργαλεία που μπορούν να υποστηρίξουν τους κλινικούς ιατρούς στη λήψη αποφάσεων (<https://thrombosiscanada.ca>, <http://mapppp.ipro.org>, <http://www.anticoagulationtoolkit.org/>). Η εναρμόνιση με κοινές οδούς διεγχειρητικής φροντίδας, όσον αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή, μεταξύ των διαφορετικών ειδικοτήτων θα διευκολύνει την τυποποίηση της διαχείρισης των ασθενών αυτών¹⁷.

Η τυποποιημένη διαχείριση είναι σημαντική επειδή, σύμφωνα με έρευνες, η μη δομημένη φροντίδα ρουτίνας ποικίλλει ευρέως και μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση σχετικά με τη διαχείριση μεταξύ των κλινικών ιατρών¹⁸. Επί παραδείγματι οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίσουν πρόσθετο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με επακόλουθη αναπηρία έως και 0,5% έως 1,0% (με βάση τον αρχικό κίνδυνο $\leq 0,5\%$) και 3% έως 6% μεγαλύτερο κίνδυνο μεγάλης αιμορραγίας (με βάση τον κίνδυνο αναφοράς $\leq 1,5\%$), εάν η διακοπή των αντιπηκτικών είναι πολύ σύντομη ή εάν έχει χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα ηπαρίνης^{2,5}.

1.1.3. Αντιθρομβωτική αγωγή στις νευροχειρουργικές εκλεκτικές επεμβάσεις

Αν και ο ακριβής επιπολασμός της αντιπηκτικής αγωγής σε νευροχειρουργικούς ασθενείς είναι άγνωστος, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι πολλοί νευροχειρουργικοί ασθενείς λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή τόσο σε εκλεκτικές όσο και σε επείγουσες περιπτώσεις. Είναι σημαντικό ότι ένας αυξανόμενος αριθμός ασθενών υποβάλλονται σε θεραπεία με απευθείας δρώντων από του στόματος αντιπηκτικά. Για επιλεγμένους ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή, συνιστάται αυτή η κατηγορία έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ. Ένα από τα κύρια ζητήματα που σχετίζονται με την εν λόγω κατηγορία αντιπηκτικών είναι η έλλειψη αντιδότων σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

Ωστόσο, το 2015, ο FDA ενέκρινε το idacilizumab για την αναστροφή της δράσης που προκαλείται από το dabigatran σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή ή ανεξέλεγκτη αιμορραγία και σε ασθενείς που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Πιο πρόσφατα, το Andexanet Alfa εγκρίθηκε από τον FDA για φάρμακα με παράγοντα ανάστροφου ενεργοποιητή X (FXa)¹⁹

1.1.3.1 Διεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν ανταγωνιστές βιταμίνης K

Ο χρόνος διακοπής των ανταγωνιστών της βιταμίνης K πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση με στόχο την επίτευξη φυσιολογικού ή σχεδόν φυσιολογικού INR τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης, με βάση τον χρόνο ημιζωής αποβολής των ανταγωνιστών της βιταμίνης K είναι 36 έως 42 ώρες για τη βαρφαρίνη, 8 έως 11 ώρες για την ασενοκουμαρόλη και 96 έως 104 ώρες για τη φαινπροκουμόνη²⁰.

Για ασθενείς που πρέπει να ομαλοποιηθεί το INR τους μετά τη διακοπή της βαρφαρίνης, απαιτούνται 5 ημέρες διακοπής πριν από τη χειρουργική επέμβαση/ημέρα χειρουργείου για να εξαλειφθεί η δράση της αντιπηκτικής αγωγής. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν διακοπή για 6 ημέρες ή περισσότερο, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς ή εκείνοι με γενετικούς πολυμορφισμούς που μπορεί να καθυστερήσουν το μεταβολισμό της βαρφαρίνης και εκείνοι με αυξημένο INR (δηλαδή >3,5) τη στιγμή της αξιολόγησης²¹. Η επανέναρξη των ανταγωνιστών της βιταμίνης K μετά από χειρουργική επέμβαση σημαίνει ότι μετά τις αρχικές 2 έως 3 δόσεις, η επίτευξη αντιπηκτικού αποτελέσματος σε προεγχειρητικά επίπεδα καθυστερεί και η πλήρης επάνοδος (INR > 2,0) θα συμβεί 4 έως 8 ημέρες μετά την επανέναρξη των ανταγωνιστών της βιταμίνης K. Λαμβάνοντας υπόψη αυτούς τους παράγοντες, δεν χρειάζονται οι συνήθεις μετρήσεις του INR κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ή προεγχειρητικά (την προηγούμενη ημέρα) και μετεγχειρητικά (1-2 ημέρες μετεγχειρητικά). Ωστόσο, αυτός ο έλεγχος μπορεί να απαιτείται σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με υψηλό προεγχειρητικό INR (> 3,5), σε ασθενείς με γνωστή καθυστερημένη αποβολή βαρφαρίνης ή με μη αναμενόμενη αιμορραγία μετά από επανάληψη των ανταγωνιστών της βιταμίνης K μετεγχειρητικά²². Σε μια προοπτική μελέτη κοορτής 224 ασθενών που διέκοψαν τη βαρφαρίνη 5 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση διαπιστώθηκε ότι το 7% των ασθενών είχαν INR > 1,5 μία μέρα πριν τη χειρουργική επέμβαση²³. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τη διακοπή της βαρφαρίνης 5 ημέρες έναντι 1 ημέρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση (η ομάδα 1 ημέρας έλαβε 1 mg από του στόματος βιταμίνη K

την ημέρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση), η μέση τιμή του INR τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης ήταν 1,2 στην ομάδα που διέκοψε 5 ημέρες προ της χειρουργικής επέμβασης ²⁴.

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν τη διακοπή της βαρφαρίνης για 5 ημέρες έναντι λιγότερο των 5 ημερών, ούτε την επίδραση της διακοπής 5 ημερών έναντι περισσότερο των 5 ημερών όσον αφορά την εμφάνιση αιμορραγίας διεγχειρητικά. Σε περιβάλλον εκτός χειρουργείου η διακοπή της βαρφαρίνης για 5 ημέρες είναι αρκετή για την επίτευξη φυσιολογικού ή σχεδόν φυσιολογικού INR ²⁵.

Μια ανάλυση υποομάδας τυχαιοποιημένων μελετών των από του στόματος απευθείας δρώντων αντιπηκτικών έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή διαπίστωσε ότι η πιο παρατεταμένη διακοπή της βαρφαρίνης (≥ 3 ημέρες) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, χωρίς να επηρεάζεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου ²⁶.

Για ασθενείς που πρέπει να διακόψουν τους ανταγωνιστές βιταμίνης K κατά την διεγχειρητική περίοδο, η γεφύρωση με ηπαρίνη πρέπει να γίνει σε συντομότερο χρονικό διάστημα πριν και μετά την επέμβαση με σκοπό τη μείωση του κινδύνου διεγχειρητικής φλεβοθρόμβωσης και υποτροπιάζουσας φλεβοθρόμβωσης. Ωστόσο, αυτή η υπόθεση μπορεί να αμφισβητηθεί δεδομένου των επιπλέον πολλαπλών παραγόντων που μπορούν να συμβάλλουν στην διεγχειρητική θρομβοεμβολή ²⁷, συμπεριλαμβανομένης της ίδιας της επέμβασης και της περιορισμένης ικανότητας της ηπαρίνης να γεφυρώσει αυτούς τους παράγοντες και τις σχετικές παθοφυσιολογικές οδούς ²⁸.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, οι ανταγωνιστές βιταμίνης K (βαρφαρίνη) πρέπει να διακόπτονται για χρονικό διάστημα μικρότερο των 5 ημερών προ της χειρουργικής επέμβασης. Σε ειδικές κατηγορίες ασθενών (π.χ. ηλικιωμένοι, ασθενείς με συννοσηρότητες) οι ανταγωνιστές βιταμίνης K μπορεί να χρειαστεί να διακοπούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Οι χρόνοι διακοπής των ανταγωνιστών βιταμίνης K ποικίλλουν, με την ασενοκουμαρόλη να απαιτεί μικρότερο χρόνο (2-3 ημέρες) και τη φαινπροκουμόνη μεγαλύτερο (10-12 ημέρες) ²⁹.

1.1.3.2. Διεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν DOACs

Η διακοπή των DOACs πριν από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση μπορεί να ακολουθήσει μια φαρμακοκινητική προσέγγιση. Δεδομένου ότι αυτή η κατηγορία αντιθρομβωτικών φαρμάκων έχουν χρόνο ημίσειας ζωής από 9 έως 14 ώρες, η διακοπή της χορήγησής τους 60 – 68 ώρες πριν τη

χειρουργική επέμβαση (ή 4 έως 5 χρόνους ημίσειας ζωής) θα έχει ελάχιστη ή καθόλου υπολειμματική αντιπηκτική δράση τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις υψηλού κινδύνου, ενώ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παρεμβάσεις χαμηλού έως μέτριου κινδύνου αιμορραγίας διακόπτονται για 1 ολόκληρη ημέρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση, που αντιστοιχεί σε 30 έως 36 ώρες (ή περίπου τρεις χρόνους ημίσειας ζωής)³⁰.

Μια άλλη στρατηγική προεγχειρητικής διαχείρισης περιλαμβάνει τη μέτρηση των επιπέδων των DOACs πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση³¹. Αυτή η στρατηγική μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική επέμβαση (π.χ. αποκατάσταση κατάγματος ισχίου)³².

Σε μία προοπτική μελέτη 541 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή έλαβαν θεραπεία με dabigatran και χρειάζονταν εκλεκτική χειρουργική επέμβαση. Η αντιθρομβωτική θεραπεία διεκόπη 24 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας και 48 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Το αποτέλεσμα ήταν το 0,2% αυτών να εμφανίσουν θρομβοεμβολή 30 ημέρες μετεγχειρητικά και το 1,8% να εμφανίσουν μείζονα αιμορραγία³³.

Η προοπτική μελέτη PAUSE συμπεριέλαβε 3.007 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που λάμβαναν DOACs (apixaban, dabigatran ή rivaroxaban) και απαιτούσαν εκλεκτική χειρουργική επέμβαση. Η διακοπή αυτών έγινε 1 ημέρα πριν και 1 ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση χαμηλού έως μέτριου κινδύνου αιμορραγίας (συνολικά 2 ημέρες) και 2 ημέρες πριν και 2 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση υψηλού κινδύνου (συνολικά 4 ημέρες). Το αποτέλεσμα ήταν το 0,16% αυτών να εμφανίσουν θρομβοεμβολή 30 ημέρες μετεγχειρητικά και το 1,35% να εμφανίσουν μείζονα αιμορραγία³⁴.

Συμπερασματικά, για τους ασθενείς που χρειάζονται εκλεκτική χειρουργική επέμβαση και λαμβάνουν apixaban συνιστάται η διακοπή της apixaban 1 έως 2 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν dabigatran, η διακοπή πρέπει να γίνεται 1 έως 4 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν edoxaban, η διακοπή πρέπει να γίνεται 1 έως 2 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν rivaroxaban, η διακοπή πρέπει να γίνεται 1 έως 2 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Η επανέναρξη της χορήγησης των από του στόματος απευθείας δρώντων αντιπηκτικών μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση συνιστάται να γίνεται 24 ώρες μετά από χειρουργική επέμβαση χαμηλού έως μέτριου κινδύνου αιμορραγίας και 48-72 ώρες μετά από χειρουργική επέμβαση υψηλού κινδύνου αιμορραγίας²⁹.

1.1.3.3 Διεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Η γνώση της βασικής φαρμακολογίας των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων θα βοηθήσει στον καθορισμό του πότε θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει επανέναρξη διεγχειρητικά. Όταν διακόπτονται οι αναστολείς ASA και P2Y₁₂, κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη, καθώς αυτά τα φάρμακα αναστέλλουν μη αναστρέψιμα τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, απαιτούνται 7 έως 10 ημέρες για την αποκατάσταση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων³⁵. Όταν διακοπεί ο αναστολέας P2Y₁₂ τικαγρελόρη απαιτούνται τουλάχιστον 2 έως 3 ημέρες διακοπής του φαρμάκου για την αποκατάσταση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Όταν ξεκινήσει ξανά η χορήγηση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μετεγχειρητικά, το μέγιστο αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μέσα σε λίγα λεπτά μετά τη λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, εντός 2 ωρών από τη λήψη τικαγρελόρης, εντός 4 έως 5 ημερών μετά τη χορήγηση κλοπιδογρέλης (75mg) και 3 ημέρες μετά τη χορήγηση πρασουγκρέλης³⁶. Με δόσεις φόρτωσης κλοπιδογρέλης, η μέγιστη αντιαιμοπεταλιακή δράση εμφανίζεται εντός 2 έως 6 ωρών³⁷.

Μία μελέτη τυχαιοποίησε 17.444 ασθενείς που χρειάζονταν αποκατάσταση κατάγματος ισχίου ή αντικατάσταση ισχίου/γόνατος σε δύο ομάδες. Στη μία ομάδα οι ασθενείς έλαβαν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και στην άλλη ομάδα εικονικό φάρμακο ξεκινώντας πριν από την επέμβαση και συνεχίζοντας για 35 ημέρες. Η χρήση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θρομβοεμβολής και δεν επηρέασε τον κίνδυνο εμφάνισης κλινικά εμφανούς ισχαιμίας του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας³⁸.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη 220 ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (ή εικονικό φάρμακο) ξεκίνησε 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση και συνεχίστηκε για 30 ημέρες. Οι ασθενείς στην ομάδα των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων είχαν χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, αλλά η μελέτη απέτυχε να εντοπίσει διαφορά στην αιμορραγία³⁹.

Η POISE-2 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε 10.010 ασθενείς με γνωστή ή υψηλού κινδύνου στεφανιαία νόσο που υποβάλλονταν σε μείζονα μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και ξεκίνησαν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (200 mg) ή συνέχισαν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα αμέσως πριν τη χειρουργική επέμβαση. Η έναρξη/συνέχιση

των αντιαμοπεταλιακών φαρμάκων στη διεγχειρητική περίοδο δεν μείωσε τον κίνδυνο μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου (7,0% έναντι 7,1%), αλλά ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας αυξήθηκε (4,6% έναντι 3,8%)⁴⁰.

Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να αξιολογούν τη διεγχειρητική αντιμετώπιση της κλοπιδογρέλης, της πρασουγρέλης ή της τικαγρελόρης σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αναδρομικές μελέτες κοορτής της κλοπιδογρέλης έχουν δείξει ότι η συνέχιση της κλοπιδογρέλης κατά τη διεγχειρητική περίοδο αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας^{41,42}.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαμοπεταλιακά φάρμακα και υποβάλλονται σε εκλεκτική μη καρδιοχειρουργική επέμβαση συνιστάται η συνέχιση και όχι η διακοπή των αντιαμοπεταλιακών φαρμάκων. Όμως, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση που σχετίζεται με αιμορραγία υψηλού κινδύνου (π.χ. ενδοκράνιες, σπονδυλική στήλη) συνιστάται η διακοπή των αντιαμοπεταλιακών φαρμάκων τουλάχιστον 7 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση.

Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν κλοπιδογρέλη για εκλεκτική μη καρδιοχειρουργική επέμβαση συνιστάται η διακοπή της κλοπιδογρέλης 5 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν τικαγρελόρη για εκλεκτική μη καρδιοχειρουργική επέμβαση συνιστάται η διακοπή της τικαγρελόρης 3-5 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν πρασουγρέλη για εκλεκτική μη καρδιοχειρουργική επέμβαση συνιστάται η διακοπή της πρασουγρέλης 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση²⁹.

1.1.3.4 Διεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη ως γεφύρωση

Η διεγχειρητική διαχείριση ασθενών που υποβάλλονται σε γέφυρωση με ηπαρίνη μπορεί να γίνει κατανοητή με την κατανόηση των βασικών φαρμακολογικών ιδιοτήτων των παραγόντων γεφύρωσης ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους και μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους είναι 3 έως 5 ώρες, ο οποίος καθορίζει τον προεγχειρητικό χρόνο διακοπής και το μέγιστο αποτέλεσμα εμφανίζεται 3 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση, που καθορίζει τον μετεγχειρητικό χρόνο έναρξης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης εξαρτάται από τη δόση και είναι περίπου 90 λεπτά, αλλά μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 30 και 120 λεπτά ανάλογα με το επίπεδο της αντιπηκτικής αγωγής (όπως αντανακλάται από τα επίπεδα aPTT ή παράγοντα Χα) κατά το χρόνο διακοπής αυτής⁴³.

Διεγχειρητική χρήση ενδοφλέβιας μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ως αντιπηκτικό γεφύρωσης

Καμία μελέτη δεν έχει αξιολογήσει το χρόνο διακοπής και επανέναρξης της ενδοφλέβιας μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης κατά τη διενέργεια μιας χειρουργικής επέμβασης. Ανάλογα με τον χρόνο ημίσειας ζωής, η έγχυση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης μπορεί να διακοπεί 4 έως 6 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση για να εξαλειφθεί η τυχόν υπολειπόμενη δράση ⁴³. Η επανέναρξη της ενδοφλέβιας μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης μετά τη χειρουργική επέμβαση ακολουθεί την προσέγγιση που χρησιμοποιείται για την ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους όσον αφορά το χρόνο της μετεγχειρητικής επανέναρξης και η ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη επαναλαμβάνεται με τον ίδιο ή χαμηλότερο ρυθμό έγχυσης από ότι προεγχειρητικά ⁴⁴.

Διεγχειρητική χρήση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους ως αντιπηκτικό γεφύρωσης

Καμία μελέτη δεν έχει αξιολογήσει το χρόνο διακοπής της ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους ως αντιπηκτικού παράγοντα γεφύρωσης πριν από μια χειρουργική επέμβαση και την επίδρασή της στην εκδήλωση αιμορραγίας ή σε άλλα κλινικά αποτελέσματα.

Σε μελέτες παρατήρησης που αξιολογούσαν την ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους ως αντιπηκτικό γεφύρωσης, τα ποσοστά αιμορραγίας δεν ήταν σημαντικά υψηλότερα όταν η τελευταία δόση της ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους χορηγήθηκε περίπου 12 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση (το βράδυ) ή περίπου 24 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση^{23,45}. Σε μελέτες που αξιολογούσαν υποκατάστατους δείκτες αιμορραγίας (επίπεδα αντι-παράγοντα Χα), περισσότερο από το 90% των ασθενών που έλαβαν την τελευταία τους δόση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους περίπου 12 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση είχαν ανιχνεύσιμη αντιπηκτική δράση κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, το 34% των ασθενών είχε αυξημένα επίπεδα αντιπηκτικών (επίπεδα αντιπηκτικού παράγοντα Χα $\geq 0,50$ IU/mL) τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης⁴⁶.

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν την πρώιμη (εντός 24 ωρών) ή την καθυστερημένη (>24 ώρες) επανέναρξη των δόσεων θεραπείας ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους μετά από χειρουργική επέμβαση, ανεξάρτητα από τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης.

Η μελέτη BRIDGE χρησιμοποίησε ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο επανέναρξης χορήγησης της ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους μετεγχειρητικά 24 ώρες μετά από χειρουργική επέμβαση με χαμηλού έως μέτριου κινδύνου αιμορραγίας και 48 έως 72 ώρες μετά από χειρουργική επέμβαση υψηλού κινδύνου αιμορραγίας και η επίπτωση αιμορραγίας ήταν 3,2%²².

Μια υποανάλυση της μελέτης RE-LY συνέκρινε τη βαρφαρίνη και το dabigatran για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, υπό θεραπεία. Το ποσοστό της μείζονος αιμορραγίας των ασθενών που έλαβαν βαρφαρίνη και διεγχειρητική γεφύρωση με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους χωρίς τυποποιημένο πρωτόκολλο γεφύρωσης ήταν 6,8%⁴⁷.

Σε μια μελέτη παρατήρησης, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ημερήσια θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη 1,5 mg/kg) ξεκινώντας τη χορήγηση 12 έως 24 ώρες μετά από όλους τους τύπους χειρουργικής επέμβασης. Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση (διάρκεια > 1 ώρα) σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε στο 20% συγκριτικά με το 0,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μικρές χειρουργικές επεμβάσεις (διάρκεια < 1 ώρα)⁴⁸. Συνολικά, αυτές οι μελέτες υποστηρίζουν ότι ο χρόνος επανέναρξης της

γεφύρωσης με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους μετεγχειρητικά δεν είναι καθορισμένος αυστηρά, αλλά κυμαίνεται από 24 ώρες έως 72 ώρες, ανάλογα με το σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής αιμόσταση στο χειρουργικό πεδίο.

1.1.4. Ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή σε επείγουσα νευροχειρουργική επέμβαση

1.2.1.1. Αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή

Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη κοορτής που περιελάμβανε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, το 10,6% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη και το 3,5% με DOACs πριν από την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ⁴⁹.

Ομοίως, σε μια αναδρομική μελέτη κοορτής 19 κέντρων τριτοβάθμιας περίθαλψης στη Γερμανία συμπεριλαμβανομένων 10.208 ασθενών με τεκμηριωμένη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ο επιπολασμός της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας που σχετίζεται με την αντιπηκτική θεραπεία βρέθηκε να είναι 13% ⁵⁰. Η χρήση βαρφαρίνης αυξάνει τον κίνδυνο πρωτοπαθούς ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας κατά 2-5%. Η βαρφαρίνη είναι το αίτιο του 15-20% όλων των περιπτώσεων αυτόματης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.

Ο ετήσιος κίνδυνος ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη είναι περίπου 1% ⁵¹. Η σχετιζόμενη με την αντιπηκτική αγωγή ενδοκράνια αιμορραγία σχετίζεται με μεγαλύτερο όγκο αιματώματος, υψηλότερο ρυθμό επέκτασης αιματώματος και φτωχότερη κλινική έκβαση σε σύγκριση με την αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή ^{7,52}.

Τα DOACs υπερτερούν των αγωνιστών της βιταμίνης K διότι υποδιπλασιάζουν τον κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ⁵³.

Μία πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που προκλήθηκε από DOACs έχουν πιο ευνοϊκή βαθμολογία νευροαπεικόνισης (χαμηλότερος μέσος όγκος ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας) και κλινικά χαρακτηριστικά (χαμηλότερη διάμεση κλίμακα εγκεφαλικού επεισοδίου NIH- NIHSS-score και υψηλότερη μέση τιμή κλίμακας κώματος Glasgow) κατά την εισαγωγή σε σύγκριση με τους ασθενείς με

ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που σχετίζεται με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ⁵⁴. Επιπλέον έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα ποσοστά μειωμένης λειτουργικότητας στους 3 μήνες και υψηλότερα ποσοστά βελτίωσης της λειτουργικότητας στους 3 μήνες. Όσον αφορά την έκταση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, τα αποτελέσματα που παρέχονται στη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα. Αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές υποδεικνύουν μικρότερο ρυθμό επέκτασης του αιματώματος όταν χορηγούνται DOACs σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που οφείλεται σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ^{54,55}, ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι τα DOACs δεν επηρεάζουν το βαθμό επέκτασης της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας όπως αυτή εκτιμάται από τη νευροαπεικόνιση⁵⁶.

1.2.1.2. Οξεία τραυματική βλάβη του εγκεφάλου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή

Τα δεδομένα σχετικά με την πρόκληση οξείας κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης (ΚΕΚ) που προκαλείται σε ασθενείς λόγω λήψης αντιπηκτικής αγωγής είναι περιορισμένα. Σε μια αναδρομική μελέτη κοορτής 384 ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω με οξεία τραυματική βλάβη του εγκεφάλου για μια περίοδο 8 ετών, το 9% είχε λάβει θεραπεία με βαρφαρίνη⁵⁷.

Σε άλλη αναδρομική μεγάλη μελέτη μητρώου σε 10.010 ασθενείς με πρώτη διάγνωση υποσκληρίδιου αιματώματος από το Εθνικό Μητρώο Ασθενών της Δανίας μεταξύ 2000 και 2015, το 14,3% των ασθενών ελάμβανε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και το 1% DOACs. Κατά την περίοδο της μελέτης παρατηρήθηκε αυξανόμενη συχνότητα στην εμφάνιση υποσκληριδίων αιματωμάτων, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, το οποίο οι συγγραφείς αποδίδουν στην αύξηση της χρήσης αντιθρομβωτικών φαρμάκων⁵⁸.

Σε μια αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στη Φρανκφούρτη της Γερμανίας σε 116 ασθενείς με οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα αναφέρθηκε ότι τη στιγμή εμφάνισης του υποσκληρίδιου αιματώματος, το 54,1% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με ανταγωνιστή βιταμίνης Κ και το 8,1% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με NOACs.

Οι ασθενείς με τραυματική βλάβη του εγκεφάλου που βρίσκονται υπό αντιπηκτική αγωγή έχουν υψηλότερο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας⁵⁹, διεύρυνσης αιματώματος και μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα⁶⁰. Η θνησιμότητα σε ασθενείς με τραυματική βλάβη του εγκεφάλου που λαμβάνουν βαρφαρίνη είναι 2 έως 6 φορές υψηλότερη από ό,τι σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν

αντιπηκτική αγωγή⁶¹. Η βαρύτητα της έκβασης των ασθενών φαίνεται να σχετίζεται με το επίπεδο τροποποίησης της πηκτικότητας που επιτυγχάνεται με τη βαρφαρίνη, όπως μετριέται με τη Διεθνή Ομαλοποιημένη Αναλογία (INR)⁶².

Συγκρίνοντας τις δύο κατηγορίες αντιπηκτικών φαίνεται ότι οι ασθενείς έχουν τον ίδιο αρχικό όγκο αιματώματος, μετατόπιση μέσης γραμμής και λειτουργική έκβαση⁵⁹.

1.2.2.1. Διαχείριση ασθενών υπό ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Όπως αναφέρεται από την Εταιρεία Εντατικής Νευροχειρουργικής Φροντίδας, η άμεση θεραπεία αναστροφής είναι επιτακτική σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία που σχετίζεται με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (τραυματική και αυτόματη), ανεξάρτητα από το μέγεθος του αιματώματος, τη θέση ή την ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή⁶³. Η συντηρητική αντιμετώπιση μπορεί να αξιολογηθεί μόνο σε ασθενείς με αρνητική νευρολογική εξέταση και ήπια αυξημένο INR (< 2) και οι κίνδυνοι και τα οφέλη της αναστροφής της βιταμίνης K πρέπει να είναι εξισορροποούνται^{52,64,65}.

Αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που σχετίζεται με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Στις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Εγκεφαλικού (European Stroke Organisation, ESO) για τη θεραπεία της αυτόματης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, αναφέρεται ότι η έλλειψη τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών αποτελεί εμπόδιο για τη δημιουργία ισχυρών συστάσεων για θεραπεία αναστροφής σε ασθενείς με αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που λαμβάνουν αντιπηκτικά⁶⁶.

Ωστόσο, οι οδηγίες συνιστούν τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, τη χορήγηση ενδοφλέβιας βιταμίνης K και την προσθήκη φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ή συμπυκνώματος προθρομβινικού συμπλέγματος (PCC) εάν το INR είναι αυξημένο για την πρόληψη της ανάπτυξης αιματώματος. Η ταχεία αναστροφή των ανταγωνιστών της βιταμίνης K και η ομαλοποίηση του INR, μαζί με εντατική διαχείριση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, μειώνει τον ρυθμό επέκτασης του αιματώματος και τελικά της θνησιμότητας^{67,68}.

Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη κοορτής η αναστροφή του INR σε κάτω από 1,3 μέσα σε τέσσερις ώρες από την εισαγωγή των ασθενών σχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό επέκτασης του αιματώματος⁵⁰.

Οξεία τραυματική βλάβη του εγκεφάλου που σχετίζεται με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τη διαχείριση των ασθενών με οξεία τραυματική βλάβη του εγκεφάλου που λαμβάνουν αντιπηκτικά. Αυτό που συνιστάται είναι η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, αλλά δεν είναι σαφές εάν η ταχεία αναστροφή του INR σχετίζεται με καλύτερη έκβαση των ασθενών.

Μία μελέτη ανέφερε ποσοστό επέκτασης αιματώματος 11% σε ασθενείς που λάμβαναν βαρφαρίνη με θετική αρχική αξονική τομογραφία που έλαβαν ταχεία θεραπεία με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και βιταμίνη K, σε σύγκριση με 40% σε ασθενείς που δεν χορηγήθηκε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Η θνησιμότητα ήταν επίσης σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία αναστροφής (10% στην ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με 50% στην ομάδα ελέγχου) ⁶⁴.

Σε μία αναδρομική ανάλυση 100 ασθενών με τραυματική ενδοκράνια αιμορραγία που έλαβαν προνοσοκομειακή αντιπηκτική θεραπεία βρέθηκε ότι η αναστροφή των αυξημένων επιπέδων INR εντός 10 ωρών μείωσε σημαντικά την πιθανότητα εκτεταμένης ενδοκράνιας αιμορραγίας ⁶⁹. Σε ένα άρθρο παρουσιάστηκαν οδηγίες για τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με μη χειρουργική τραυματική βλάβη του εγκεφάλου. Η θεραπεία αναστροφής καθοδηγείται από τιμές INR, τεστ λειτουργίας αιμοπεταλίων, αξονική τομογραφία και νευρολογική εξέταση. Αυτή η ολοκληρωμένη αξιολόγηση παρέχει μια απλή και εξατομικευμένη προσέγγιση για ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερη και ταχύτερη διαχείριση αυτών των τύπων ασθενών ⁷⁰.

1.2.3. Θεραπεία αναστροφής των ανταγωνιστών της βιταμίνης K

Ανταγωνιστές της βιταμίνης K: Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K παρεμποδίζουν τη λειτουργία της βιταμίνης K που είναι η σύνθεση των παραγόντων πήξης II, VII, IX και X. Η βιταμίνη K ομαλοποιεί το INR παρέχοντας τα απαραίτητα υποστρώματα για τη σύνθεση αυτών των παραγόντων πήξης (Watson et al., 2001). Ωστόσο, μπορεί να χρειαστούν έως και 24 ώρες για να μειωθεί το INR σε τιμές κάτω από 1,4 ⁷², επειδή το ήπαρ χρειάζεται να συνθέσει de novo παράγοντες πήξης, επομένως η δράση της βιταμίνης K καθυστερεί ⁷³. Έτσι, η μονοθεραπεία με βιταμίνη K είναι ανεπαρκής σε οξείες καταστάσεις και οι παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K θα πρέπει να συμπληρώνονται (Lubetsky et al., 2004; Watson et al., 2001; Wiegele et al., 2019; Yasaka et al., 2002).

Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, συμπύκνωμα συμπλέγματος προθρομβίνης και rFVIIa Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα περιέχει όλους τους παράγοντες πήξης και απομονώνεται από μονάδες πλήρους αίματος. Το συμπύκνωμα συμπλέγματος προθρομβίνης περιέχει ένα μείγμα παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (συμπύκνωμα τριών παραγόντων - II, IX και X και συμπύκνωμα τεσσάρων παραγόντων - II, VII, IX και X). Η θεραπεία εκλογής για την αναστροφή των ανταγωνιστών της βιταμίνης K θεωρείται το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα σε συνδυασμό με τη βιταμίνη K.

Η μελέτη INCH ανέφερε ότι οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που προκαλείται από τη λήψη ανταγωνιστών της βιταμίνης K ήταν πιο πιθανό να έχουν φυσιολογικό INR εντός 3 ωρών από τη χορήγηση συμπυκνώματος προθρομβινικού συμπλέγματος σε σύγκριση με τη χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συμπύκνωμα προθρομβινικού συμπλέγματος είχαν σημαντικά μικρότερο αιμάτωμα και χαμηλότερη θνησιμότητα, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στο mRS μεταξύ των δύο ομάδων στις 90 ημέρες ⁶⁵. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να ομαλοποιήσει το INR από το συμπύκνωμα προθρομβινικού συμπλέγματος λόγω των χαμηλότερων συγκεντρώσεων του παράγοντα πήξης και του χρόνου που απαιτείται για την ασφαλή έγχυση μεγάλων ποσοτήτων φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ⁷⁶. Οι περισσότεροι ασθενείς απαιτούν περισσότερο από 1 μονάδα φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος για να ομαλοποιηθεί το INR. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα παρέχει πολύ μεγάλο όγκο στον ασθενή, το οποίο μπορεί να προκαλέσει υπερφόρτωση όγκου και τελικά πνευμονικό οίδημα, ειδικά στους ασθενείς που έχουν επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία ⁶⁷. Ένα επιπλέον μειονέκτημα της χρήσης φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος είναι η πιθανότητα αντιδράσεων που σχετίζονται με τη μετάγγιση, όπως η οξεία πνευμονική βλάβη σχετιζόμενη με μετάγγιση. Επιπλέον, το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα πρέπει να διασταυρώνεται πριν από τη χορήγηση, το οποίο είναι και χρονοβόρο ⁷⁷. Από την άλλη πλευρά, το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα έχει χαμηλότερο κόστος και ευρεία διαθεσιμότητα σε σύγκριση με το συμπύκνωμα προθρομβινικού συμπλέγματος ⁶⁶. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και το συμπύκνωμα προθρομβινικού συμπλέγματος ενέχουν μικρότερο κίνδυνο μετάδοσης του ιών ⁷³ και παρόμοια ποσοστά επιπλοκών θρομβωτικών επεισοδίων (3-8%) ⁷⁸.

Το συμπύκνωμα προθρομβινικού συμπλέγματος τεσσάρων παραγόντων φαίνεται να υπερτερεί του συμπυκνώματος προθρομβινικού συμπλέγματος τριών παραγόντων για την αναστροφή του INR, αλλά μόνο δύο αναδρομικές μελέτες στη βιβλιογραφία και καμία προοπτική τυχαίοποιημένη βρέθηκαν να συγκρίνουν το συμπύκνωμα τεσσάρων παραγόντων και το συμπύκνωμα τριών παραγόντων ⁷⁹. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι φαρμακολογικές επιδράσεις του

συμπυκνώματος προθρομβινικού συμπλέγματος αρχίζουν να μειώνονται μετά από περίπου 12-24 ώρες ⁷⁴. Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα, οι πολλαπλές δόσεις συμπυκνώματος προθρομβωτικού συμπλέγματος δεν συνιστώνται ⁸⁰. Εάν οι τιμές INR είναι ανεπαρκείς μετά από πλήρη δόση αυτού, μπορεί να ληφθεί υπόψη το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ⁶⁶.

Ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VIIa είναι μια εξαρτώμενη από τη βιταμίνη Κ γλυκοπρωτεΐνη που είναι δομικά παρόμοια με τον ανθρώπινο παράγοντα VII και ενισχύει τη δημιουργία θρομβίνης ⁷³. Μειώνει γρήγορα το INR αλλά έχει δύο μειονεκτήματα. Αυτά είναι η αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης (12,8–24%) ⁸¹ και το υψηλό κόστος θεραπείας ⁸².

1.2.2.4. Διαχείριση ασθενών με από του στόματος απευθείας δρώντων αντιπηκτικά (DOAC)

Παρόμοια με τους ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία σχετιζόμενη με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, οι ασθενείς με ΚΕΚ υπό DOACs απαιτούν διακοπή του φαρμάκου, διαχείριση της αρτηριακής πίεσης και διόρθωση των επιπέδων πήκτικότητας για περιορισμό της επέκτασης του αιματώματος ⁸³. Εάν ένας ασθενής που υποβάλλεται σε θεραπεία με DOACs χρήζει επείγουσας χειρουργικής επέμβασης, πρέπει αρχικά να διερευνηθεί ποια ουσία λαμβάνει και τότε του χορηγήθηκε ή έλαβε την τελευταία δόση. Επειδή τα αντιπηκτικά έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που η τελευταία δόση τους ήταν τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την επείγουσα χειρουργική επέμβαση, το 80% του θεραπευτικού αποτελέσματος του φαρμάκου θα έχει ήδη παρέλθει ⁸⁴. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να μετράται η αντιπηκτική δράση με συγκεκριμένες δοκιμές πήξης. Το ενδεχόμενο αναστροφής των άμεσα δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών θα πρέπει να διερευνάται πριν από τη διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης εάν η χειρουργική επέμβαση δεν μπορεί να καθυστερήσει και η κατάσταση πήξης του ασθενούς υποδεικνύει υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ⁸⁵.

Δοκιμασίες πήξης των DOACs

Οι παραδοσιακές δοκιμασίες πήξης δεν μπορούν να αξιολογήσουν με ακρίβεια την αντιπηκτική δράση αυτών⁷⁵.

Ο παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) αντικατοπτρίζει την αντιπηκτική δράση του dabigatran και ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης (PT) την αντιπηκτική δράση των αναστολέων FXa. Ωστόσο, δεδομένου ότι τα φυσιολογικά επίπεδα

aPTT ή PT δεν αποκλείουν κλινικά σχετικά επίπεδα στο πλάσμα του dabigatran και των αναστολέων FXa, η κλινική χρησιμότητα αυτών των κοινών εξετάσεων – δεικτών είναι περιορισμένη⁸⁶.

Πιο ακριβείς εξετάσεις για τη μέτρηση του dabigatran στο πλάσμα περιλαμβάνουν τη δοκιμασία χρόνου αραιής θρομβίνης, τη δοκιμασία χρόνου πήξης εκαρίνης ή τη χρωμογόνο δοκιμασία εκαρίνης⁸⁷, ενώ οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων του παράγοντα Xa μπορούν να πραγματοποιηθούν με βαθμονομημένο αντιπηκτικό - χρωματογονικό προσδιορισμό του FXa⁸⁸. Οι προαναφερθείσες πιο ευαίσθητες εξετάσεις έχουν παρεμποδιστεί από την έλλειψη τυποποίησης και την περιορισμένη διαθεσιμότητα⁸⁹

1.2.4. Θεραπεία αναστροφής των DOACs

Μη ειδικός παράγοντας αντιστροφής: Το συμπύκνωμα συμπλέγματος προθρομβίνης είναι ο μη ειδικός αιμοστατικός παράγοντας επιλογής για την αναστροφή των DOACs¹⁹. Πειραματικές μελέτες αλλά και κλινικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι το συμπύκνωμα προθρομβινικού συμπλέγματος είναι αποτελεσματικό στην ομαλοποίηση των παραμέτρων πήξης, αλλά δεν είναι σαφές εάν η ομαλοποίηση των παραμέτρων πήξης μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με οξεία αιμορραγία⁸³.

Ειδικό παράγοντας αναστροφής: Υπάρχει ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής για το dabigatran (idarucizumab, ένα τμήμα ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος που δεσμεύει ειδικά το dabigatran)⁹⁰. Υπάρχουν δύο φαρμακευτικοί παράγοντες που λειτουργούν ως αναστολείς FXa, το andexanet alfa (ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο ανάλογο FXa που ανταγωνίζεται το FXa για δέσμευση με τον αναστολέα FXa)⁹¹ και το ciraparantag⁹². Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ακόμη και μετά την άμεση αναστροφή της θεραπείας, υψηλά επίπεδα αντιπηκτικών μπορεί να επανεμφανιστούν σε ορισμένους ασθενείς και να οδηγήσουν σε υποτροπιάζουσα ή εμμένουσα αιμορραγία (ιδιαίτερα μετά από τη χορήγηση andexanet alfa και σπανιότερα μετά τη χορήγηση idarucizumab). Για αυτό το λόγο είναι επιτακτική η ανάγκη για συνεχή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση⁸³.

Idacizumab: Το Idacizumab εγκρίθηκε από τον FDA το 2015 για να αντιστρέψει την πηκτικότητα που προκαλείται από το dabigatran. Σε μια ολοκληρωμένη, προοπτική μελέτη κοορτής φάσης 3, το Idaracizumab ανέστρεψε πλήρως την αντιπηκτική δράση του dabigatran μέσα σε λίγα λεπτά σε

όλους σχεδόν τους ασθενείς ⁹⁰Συνιστάται όμως συνεχής κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση, επειδή τα πολύ υψηλά επίπεδα dabigatran μπορεί να μην εξουδετερωθούν πλήρως με μια εφάπαξ δόση idarucizumab ⁸³.

Andexanet Alfa: Αυτός ο παράγοντας αναστροφής έλαβε πρόσφατα (Μάιος 2018) έγκριση από τον FDA με βάση δύο μελέτες φάσης 3 (ANNEXA-R και ANNEXA-A), οι οποίες έδειξαν ότι σε υγιείς εθελοντές το Andexanet Alfa αντιστρέφει γρήγορα και αποτελεσματικά τον παράγοντα Χα. Η μελέτη ANNEXA-4 έδειξε και εκείνη με τη σειρά της ότι το Andexanet Alfa είναι αποτελεσματικό στην αντιστροφή του παράγοντα Χα σε ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία που σχετίζεται με τη χρήση αναστολέων του παράγοντα Χα ⁹³.

Συμπερασματικά

Στην ενδοκράνια αιμορραγία που σχετίζεται είτε με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ είτε με DOACs θα πρέπει να αναστρέφεται αμέσως η δράση τους με στόχο τα επίπεδα του INR < 1,5. Αν και η βιταμίνη Κ είναι ένας βασικός παράγοντας στη θεραπεία αναστροφής των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ και θα πρέπει να λαμβάνεται έγκαιρα από ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία που σχετίζεται με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, εν τούτοις θα πρέπει να χορηγείται συμπληρωματικά φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή συμπύκνωμα προθρομβινικού συμπλέγματος. Μεταξύ των δύο παραγόντων συνιστάται το συμπύκνωμα προθρομβινικού συμπλέγματος και κατά προτίμηση εκείνο των 4 παραγόντων. Η δοσολογία συμπυκνώματος προθρομβινικού συμπλέγματος ποικίλλει ανάλογα με το σωματικό βάρος και σύμφωνα με τις τιμές INR ⁶⁴. Όταν το συμπύκνωμα δεν είναι διαθέσιμο, σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας ή ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα συστατικά του ή σε ασθενείς που έχουν λάβει πλήρη δόση και δεν έχει διορθωθεί το INR, μπορεί να χορηγηθεί φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Η χρήση του ανασυνδυσμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII για αναστροφή των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία δεν συνιστάται εκτός από συγκεκριμένες περιπτώσεις ⁷⁵.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με DOACs η μέτρηση της αντιπηκτικής τους δράσης μπορεί να βοηθήσει στην καθοδήγηση της επείγουσας φροντίδας. Η idarucizumab θα πρέπει να θεωρείται ως επιλογή πρώτης γραμμής για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με dabigatran, ενώ το Andexanet Alfa είναι πλέον διαθέσιμο για ασθενείς που λαμβάνουν άμεση θεραπεία με έναν αναστολέα του παράγοντα Χα. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συμπυκνώματος προθρομβινικού συμπλέγματος ή να εξεταστεί

το ενδεχόμενο χορήγησης ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως παράγοντας αναστροφής. Εάν το idarucizumab δεν είναι διαθέσιμο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αιμοκάθαρσης σε ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran, ειδικά σε περιπτώσεις έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας⁷⁵.

1.2.6. Επανάαρξη της αντιθρομβωτικής θεραπείας μετά από εκλεκτικές ή μη επεμβάσεις.

Η επανάαρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετά τη χειρουργική επέμβαση απαιτεί την αξιολόγηση του κινδύνου επαναιμορραγίας έναντι του κινδύνου θρομβοεμβολικών επιπλοκών εάν δεν επαναχορηγηθεί η αντιπηκτική αγωγή. Ο μετεγχειρητικός κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να ταξινομηθεί ως χαμηλός (0-2% κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας 2 ημερών) ή υψηλός (2-4% κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας 2 ημερών), με τις νευροχειρουργικές επεμβάσεις να θεωρούνται ότι έχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος μπορεί να εκτιμηθεί με τον υπολογισμό της βαθμολογίας CHA₂DS₂-VASc (χαμηλού κινδύνου είναι σε βαθμολογία 1), με επιπλέον αύξηση του κινδύνου σε πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή πρόσφατη πνευμονική εμβολή¹⁹.

Η βιβλιογραφία δεν παρέχει ακριβή εικόνα του βέλτιστου χρόνου επανεκκίνησης της χορήγησης των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση. Στο «*2017 Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation*», οι συγγραφείς αναφέρουν ότι εάν επιτευχθεί αιμόσταση, η χορήγηση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ μπορεί να ξεκινήσει ξανά εντός 24 ωρών μετά τη χειρουργική επέμβαση στις περισσότερες περιπτώσεις, με την αντιπηκτική δράση να αρχίζει συνήθως από 24 έως 72 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας και πλήρες θεραπευτικό αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται 5 έως 7 ημέρες μετά την ανάρρωση. Ωστόσο, σε περιπτώσεις χειρουργικής επέμβασης αιμορραγίας υψηλού κινδύνου, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο καθυστερημένης επανάαρξης της αντιπηκτικής αγωγής⁹⁴.

Σε μια ανασκόπηση ασθενών με αντιπηκτική αγωγή που υποβάλλονται σε νευροχειρουργική επέμβαση, οι συγγραφείς έκαναν συστάσεις με βάση την κατάσταση θρομβοεμβολικού κινδύνου (υψηλού κινδύνου, όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική

εμβολή εντός των πρώτων τριών μηνών της επέμβασης, μέτριου κινδύνου, όπως ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες και χαμηλού κινδύνου).

Οι συγγραφείς συνιστούν ότι στους ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να τοποθετηθεί φίλτρο κοίλης φλέβας, να χορηγηθεί υποδόρια ηπαρίνη και να ξαναρχίσει η αντιπηκτική αγωγή με σκευάσματα από το στόμα τις μετεγχειρητικές ημέρες 3-5.

Αντίστοιχα, στους ασθενείς μεσαίου κινδύνου θα πρέπει να χορηγηθεί ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους μετεγχειρητικά και να ξαναρχίσει η αντιπηκτική αγωγή με σκευάσματα από το στόμα τις μετεγχειρητικές ημέρες 5-7. Στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου θα πρέπει να χορηγείται ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους μετεγχειρητικά και να ξαναρχίσει η αγωγή με σκευάσματα από το στόμα τις μετεγχειρητικές ημέρες 7-14 ⁹⁵.

Οι πρακτικές οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για το ρυθμό της καρδιάς για τη διαχείριση των DOACs συνιστούν την έναρξη μετεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης 6–8 ώρες μετά την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση και την επανέναρξη του αρχικού φαρμάκου 48–72 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ⁸³. Σε μια μελέτη που διεξήχθη στη Γερμανία σχετικά με την διεγχειρητική διαχείριση ασθενών με αντιπηκτική αγωγή, οι θεράποντες προέβησαν στην χορήγηση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ ή των DOACs 8–14 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ⁹⁶.

Για την οξεία τραυματική εγκεφαλική βλάβη, η βιβλιογραφία προτείνει ότι η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σχετίζεται με καθαρό όφελος για τον ασθενή, που κυρίως εστιάζεται στο μειωμένο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ⁹⁷. Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές εμφανίστηκαν νωρίτερα μετά την ΚΕΚ σε ασθενείς με ιστορικό αντιθρομβωτικής θεραπείας, με κορύφωση τις πρώτες 10 ημέρες μετά τον τραυματισμό ⁹⁸. Ωστόσο, ο βέλτιστος χρόνος για την επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής είναι άγνωστος.

Σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση, οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι μετά την ΚΕΚ, η γεφύρωση της θεραπείας με συνεχή αντιπηκτική αγωγή (βαρφαρίνη/DOAC) από την 3^η ημέρα μετά την αιμορραγία μπορεί να είναι λογική σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής, ενώ σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο η συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας (βαρφαρίνη/DOACs) μπορεί να γίνει από την 7^η ημέρα ⁹⁹. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να προσφέρει έναν αποδεκτά χαμηλό κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να είναι χαμηλότερες με την εισαγωγή DOACs από ό,τι με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Στις πρακτικές οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας το 2018 σχετικά με τη χρήση από του στόματος αντιπηκτικών μη ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ σε ασθενείς με

κολπική μαρμαρυγή, αναφέρεται ότι μετά την αφαίρεση ενός τραυματικού επισκληρίδιου ή υποσκληρίδιου αιματώματος, η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να γίνει με ασφάλεια περίπου 4 εβδομάδες μετεγχειρητικά ⁸³.

Ένα πολύ κοινό δίλημμα που υφίσταται είναι ο χρόνος επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με χρόνια αντιπηκτική αγωγή που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για χρόνιο υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αντιπηκτική αγωγή σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικής υποτροπής, αλλά ο κίνδυνος επανεμφάνισης της αιμορραγίας πρέπει να εξισορροπηθεί με τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Σε μια αναδρομική μελέτη αξιολογήθηκαν ασθενείς που έπαιρναν αντιαμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά φάρμακα και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική αφαίρεση χρόνιου υποσκληρίδιου αιματώματος. Η μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με ιστορικό αντιθρομβωτικής θεραπείας πριν από τη χειρουργική επέμβαση ανέπτυξαν θρομβοεμβολικές επιπλοκές σημαντικά νωρίτερα από εκείνους που δεν έλαβαν αντιθρομβωτικά φάρμακα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μπορεί να είναι ασφαλής η επανέναρξη της χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά τη χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης του χρόνιου υποσκληρίδιου αιματώματος (3 ημέρες μετεγχειρητικά), αλλά η βιβλιογραφία είναι ασαφής σχετικά με το χρόνο επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής, που κυμαίνεται από 3 έως 5 ημέρες ή από 7 ημέρες έως εβδομάδες ¹⁰⁰.

Ένα άλλο σημαντικό κλινικό δίλημμα είναι εάν πρέπει να συνεχιστεί και πότε πρέπει να ξεκινήσει ξανά η αντιθρομβωτική θεραπεία μετά από αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Οι ασθενείς με αντιπηκτική αγωγή που επιβιώνουν από αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία διατρέχουν κίνδυνο όχι μόνο υποτροπής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, αλλά και ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ο κίνδυνος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία CHA₂DS₂VASC, όπως γίνεται στους ασθενείς που επιβιώνουν μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Όμως, ο κίνδυνος υποτροπής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθεί ¹⁰¹.

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, τα ποσοστά υποτροπής κυμαίνονταν από 1,8% έως 7,4% και ήταν υψηλότερα μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στη περιοχή του φλοιού του εγκεφάλου σε σύγκριση με την εν τω βάθει ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Αυτή η διαφορά οφείλεται στη διαφορετική υποκείμενη νόσο των μικρών αγγείων, καθώς η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στη περιοχή του φλοιού του εγκεφάλου σχετίζεται συχνότερα με την εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια ¹⁰². Εκτός από την αξονική τομογραφία που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της

ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, η μαγνητική τομογραφία μπορεί επίσης να διαγνώσει εξαιρετικά ειδικά την εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία εντοπίζοντας βιοδείκτες της νόσου των μικρών αγγείων, συμπεριλαμβανομένης της κατανομής των εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών ¹⁰³. Δεδομένου του υψηλού κινδύνου υποτροπής της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και πιθανή εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια δεν πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή ⁸³. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση έδειξε μειωμένη θνησιμότητα και καλή λειτουργική έκβαση όταν μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία οι ασθενείς έλαβαν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή ¹⁰⁴. Δεδομένου ότι ο κίνδυνος ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας με DO-ACs είναι περίπου 50% χαμηλότερος από ό,τι με ανταγωνιστές της βιταμίνης K, η αντιπηκτική αγωγή με αυτά θα πρέπει να προτιμάται για τους περισσότερους επιζώντες ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας εκτός εάν απαιτείται βαρφαρίνη (π.χ. ασθενείς με μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες) ¹⁹.

Εν είδη συμπεράσματος

Η διεγχειρητική διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής είναι μια λεπτή ισορροπία μεταξύ του κινδύνου θρομβωτικών επιπλοκών και του κινδύνου αιμορραγίας. Από αυτή την άποψη, υποστηρίζεται η συνεργασία μεταξύ των διεπιστημονικών ομάδων ^{75,83}.

Χρόνος διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση και γεφύρωση. Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις θεωρούνται «χειρουργικές επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου». Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει υψηλός κίνδυνος διεγχειρητικής και άμεσης μετεγχειρητικής αιμορραγίας και η αντιπηκτική θεραπεία πρέπει να διακοπεί για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας ^{19,83}.

Ανταγωνιστές βιταμίνης K. Συνήθως η βαρφαρίνη διακόπτεται 5 ημέρες πριν από την εκλεκτική επέμβαση και ελέγχεται το INR πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να προγραμματιστεί σε τακτική βάση εάν το INR \leq 1,4–1,5 την ημέρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση ή την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης ¹⁰⁵.

DOACs. Οι χειρουργικές επεμβάσεις με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να γίνονται μόνο όταν η υπολειπόμενη αντιπηκτική δράση είναι μικρότερη από 10% ⁸⁴. Επομένως, συνιστάται η λήψη της

τελευταίας δόσης του αντιπηκτικού να γίνει 48 ώρες ή περισσότερο πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Για ασθενείς στους οποίους η κάθαρση είναι ασαφής (π.χ. ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, ηλικιωμένοι ασθενείς ή ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με αυτά), μπορούν να εφαρμοστούν ειδικές δοκιμασίες αξιολόγησης της πήξης για τη μέτρηση των επιπέδων αντιπηκτικών στο πλάσμα ⁸³.

Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι νευροχειρουργικοί ασθενείς θεωρούνται ότι διατρέχουν μέτριο έως υψηλό κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολή, είτε μετά από οξεία νόσο όπως η οξεία τραυματική βλάβη του εγκεφάλου ή το αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ⁷³ είτε μετά από εκλεκτική νευροχειρουργική επέμβαση ¹⁰⁶.

Μετά την πρόκληση της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, η καταλληλότερη μέθοδος προφύλαξης από φλεβική θρομβοεμβολή είναι η χρήση μηχανικής προφύλαξης, δηλαδή κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης και συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης, σε συνδυασμό με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους ή χαμηλής δόσης μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ⁹⁹.

Επιπλέον, μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη ή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η έγκαιρη χορήγηση μικρών δόσεων υποδόριας ηπαρίνης μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολής χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης αιμορραγίας ¹⁰⁷. Η θρομβοπροφύλαξη μπορεί να ξεκινήσει 24 ώρες μετά από σταθεροποίηση της ενδοκράνιας αιμορραγίας και σε απουσία νέας αιμορραγίας με βάση τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας του εγκεφάλου ^{73,107}.

Η θρομβοπροφύλαξη μαζί με τη μηχανική προφύλαξη συνιστώνται μετά από εκλεκτική νευροχειρουργική επέμβαση ⁷³. Το συμπέρασμα μίας μετα-ανάλυσης ήταν ότι η θρομβοπροφύλαξη είναι ευεργετική για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής χωρίς να αυξάνει σημαντικά τις μείζονες ή μικρές αιμορραγικές επιπλοκές ¹⁰⁶. Η έναρξη της θρομβοπροφύλαξης 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση στο κρανίο ή στη σπονδυλική στήλη έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής ⁷³.

Περίοδος γεφύρωσης. Η μελέτη BRIDGE που διεξήχθη σε ασθενείς που ελάμβαναν βαρφαρίνη και υποβλήθηκαν σε κάποια χειρουργική παρέμβαση, εξαιρουμένων των ασθενών με μηχανικές βαλβίδες, έδειξε ότι η περιεγχειρητική αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη/μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη δεν μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάντα σε σύγκριση με τη μη γεφύρωση ²². Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αποθαρρύνουν την προεγχειρητική γεφύρωση σε ασθενείς που δεν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολής ή που δεν διαθέτουν μηχανική βαλβίδα ¹⁹.

Η προεγχειρητική γεφύρωση (οι θεραπευτικές δόσεις ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους ξεκίνησαν 3 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση) μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ που διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο (π.χ. πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μηχανική καρδιακή βαλβίδα) ¹⁰⁵.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία

2.1. Στόχος μελέτης

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της διαχείρισης αντιθρομβωτικής αγωγής κατά τη διάρκεια εκλεκτικών επεμβάσεων ενδοκράνιας παθολογίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή προεγχειρητικά.

Επιμέρους στόχοι

Επιμέρους στόχοι της παρούσας εργασίας αποτέλεσαν η:

- διερεύνηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας στην εμφάνιση ενδοκράνιας αιμορραγίας
- διερεύνηση της μονής έναντι της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας στην εμφάνιση ενδοκράνιας αιμορραγίας
- διερεύνηση της επίδρασης των από του στόματος απευθείας δρώντων αντιπηκτικών στην εμφάνιση ενδοκράνιας αιμορραγίας
- διερεύνηση της επίδρασης των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ στην εμφάνιση ενδοκράνιας αιμορραγίας

2.2. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

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

Πίνακας 3. Πίνακας PICO

P	Ασθενείς υπό αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
I	Εκλεκτική νευροχειρουργική ενδοκράνια επέμβαση
C	Ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή
O	Αιμορραγικές επιπλοκές

Κριτήρια ένταξης

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με συστηματικό τρόπο και η επιλογή των μελετών έγινε με βάση τα παρακάτω κριτήρια:

- ήταν δημοσιευμένες τα τελευταία 10 έτη, από το 2013 μέχρι σήμερα,
- ήταν γραμμένες στην Αγγλική ή Ελληνική γλώσσα,
- ήταν πρωτογενείς ερευνητικές μελέτες και συγκεκριμένα προοπτικές μελέτες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης, πολυκεντρικές μελέτες και συγκριτικές μελέτες.

Κριτήρια αποκλεισμού

Από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποκλείστηκαν μελέτες οι οποίες:

- ήταν δημοσιευμένες πριν το 2013,
- ήταν γραμμένες σε άλλη γλώσσα εκτός Ελληνικής ή Αγγλικής,
- ήταν ανασκοπήσεις ή συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις.

2.3. Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε στις βάσεις δεδομένων Pubmed. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν οι εξής: περιεπεμβατική διαχείριση, αντιθρομβωτική αγωγή, εκλεκτικές επεμβάσεις, ενδοκράνιας παθολογίας, νευροχειρουργικές επεμβάσεις, perioperative management, antithrombotic therapy, antiplatelets, elective neurosurgical procedures, intracranial pathology, neurosurgery, head tumors, brain aneurysm, cerebral aneurysm. Μεταξύ των λέξεων κλειδιών χρησιμοποιήθηκαν οι όροι OR και AND. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της PRISMA ανάλυσης (PRISMA guidelines, <http://prisma-statement.org>). Η διαδικασία επιλογής των άρθρων απεικονίζεται στο διάγραμμα ροής.

Σύνολο άρθρων που προέκυψαν από την αναζήτηση (n= 575)

Μελέτες που απορρίφθηκαν επειδή δεν ήταν δημοσιευμένες την τελευταία 10 ετία (n=115)

Σύνολο μελετών που προέκυψαν για περαιτέρω αξιολόγηση (n=460)

Μελέτες που απορρίφθηκαν επειδή ήταν ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (n=401)

Σύνολο μελετών που προέκυψαν για περαιτέρω αξιολόγηση (n=59)

Μελέτες που απορρίφθηκαν επειδή ήταν γραμμένες σε άλλη γλώσσα πλην της αγγλικής (n = 0)

Σύνολο μελετών που προέκυψαν για περαιτέρω αξιολόγηση (n=59)

Μελέτες που αποκλείστηκαν μετά την ανάγνωση των τίτλων (n=37)

Σύνολο μελετών που προέκυψαν για περαιτέρω αξιολόγηση (n=22)

Μελέτες που αποκλείστηκαν μετά την ανάγνωση των περιλήψεων (n=9)

Σύνολο μελετών Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 13 άρθρα

Διάγραμμα ροής

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

Η αναζήτηση βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων έδειξαν συνολικά 575 άρθρα, εκ των οποίων τα 13 κρίθηκαν ότι πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Από το σύνολο των μελετών, εννέα ήταν αναδρομικές μελέτες¹⁰⁸⁻¹¹⁶, μία αναδρομική μελέτη περιπτώσεων ελέγχου¹¹⁷, μία συγχρονική μελέτη⁵⁵, μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη¹¹⁸ και μία μελέτη κοορτής¹¹⁹.

Αντιθρομβωτική αγωγή

Μία *μελέτη* διερεύνησε τα αίτια των ισχαιμικών επιπλοκών κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης των αγγείων του εγκεφάλου σε 66 ασθενείς. 24 ασθενείς είχαν ανευρύσματα και 42 ασθενείς ισχαιμική νόσο. Συμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία είχαν 3 ασθενείς και ασυμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία είχαν 8 ασθενείς. Η συμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία οφειλόταν στα εγκεφαλικά ανευρύσματα στο σύνολο των περιπτώσεων. Η συμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία συσχετίστηκε με την προεγχειρητική αντιθρομβωτική θεραπεία (OR: 0,07, 95% CI: 0,007-0,8794, $p = 0,049$) και το ανεύρυσμα (OR: 14,16, 95% CI: 0,6991-286,9, $p = 0,0423$). Η ασυμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία συσχετίστηκε με την προεγχειρητική αντιθρομβωτική θεραπεία (OR: 0,2941, 95% CI: 0,08335-1,038, $p = 0,049$), το ανεύρυσμα (OR: 7,8, 95% CI: 1,414-43,04, $p = 0,0146$) και το μόσχευμα κερκιδικής αρτηρίας (RAG) [OR: 6,8, 95%CI: 1,410-32,98, $p = 0,0192$]. Σύμφωνα με τη μελέτη, οι ισχαιμικές επιπλοκές που σχετίζονται με τη συνδυασμένη χειρουργική αγγειακή αποκατάσταση ενδοκράνιου ανευρύσματος μπορεί να σχετίζονται με διαδικασίες σχετικές με τον αποκλεισμό του ανευρύσματος. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προεγχειρητικής αντιθρομβωτικής θεραπείας και να δοθεί προσοχή στην ασυμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία σε περιπτώσεις RAG¹¹⁰

Σε άλλη *μελέτη* συγκρίθηκε ο κίνδυνος ανευρυσματικής υπαραχνοειδής αιμορραγίας μεταξύ 347 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική επέμβαση και έλαμβαναν αντιθρομβωτικά φάρμακα έναντι εκείνων που δεν έλαμβαναν αντιθρομβωτικά φάρμακα. Το 45% των ασθενών είχε ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία. Το 18% ελάμβανε αντιθρομβωτική θεραπεία (15,3% ασπιρίνη, 1,7% κλοπιδογρέλη και 1% και ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) και το 4% ελάμβανε αντιπηκτική θεραπεία. Μόνο η χρήση αντιθρομβωτικών (OR, 0,20, $p < 0,001$) συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ρήξης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Οι ασθενείς που έπαιρναν αντιπηκτικά ήταν λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν ρήξη ανευρύσματος¹⁰⁹

Σε άλλη **μελέτη** διερευνήθηκε η επίδραση της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση. Συμπεριλήφθηκαν 30 ασθενείς με όγκους στην υπόφυση που υποβλήθηκαν σε διασφηνοειδή χειρουργική εκτομή. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σε εκείνους που ελάμβαναν αντιθρομβωτική θεραπεία προεγχειρητικά και σε εκείνους που δεν ελάμβαναν. Δεν βρέθηκε διαφορά στην διεγχειρητική αιμορραγία μεταξύ των δύο ομάδων (255 ml έναντι 215 ml, $p = 0,547$). Κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε μετάγγιση. Δεν βρέθηκε διαφορά στη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης (167,8 έναντι 150 λεπτά, $p = 0,262$). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξιτήριο τη 12^η μετεγχειρητική ημέρα απουσία νευρολογικών ελλειμμάτων. Σύμφωνα με τη μελέτη, η διακοπή της αντιθρομβωτικής θεραπείας μπορεί να είναι περιττή πριν από την τυπική διασφηνοειδή χειρουργική επέμβαση ¹¹⁹

Μία **μελέτη** αξιολόγησε την περιεγχειρητική αντιθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή στη νευροενδοαγγειακή θεραπεία. Στους ασθενείς με διπλή ή τριπλή περιεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία οι ισχαιμικές επιπλοκές μειώθηκαν σημαντικά (4,2% έναντι 2,1%, $p < 0,001$), ενώ οι αιμορραγικές επιπλοκές (2,1% έναντι 5,3%, $p < 0,001$), οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (1,5% έναντι 2,1%, $p < 0,001$) και οι συνολικές περιεγχειρητικές επιπλοκές (8,3% έναντι 10,3%, $p < 0,001$) αυξήθηκαν σημαντικά. Το ποσοστό των αιμορραγικών επιπλοκών ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με τριπλή ή μεγαλύτερη περιεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (προεγχειρητικά: 5,3% έναντι 9,2%, $p < 0,0001$, μετεγχειρητικά: 5,7% έναντι 12,7%, $p < 0,0001$). Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εντατική αντιθρομβωτική θεραπεία έχει πιθανό κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών ¹¹⁵

Σε άλλη **μελέτη** διερευνήθηκε η επίδραση της περιεγχειρητικής χρήσης αντιθρομβωτικών παραγόντων στην εμφάνιση χειρουργικών επιπλοκών και κλινικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με μη ρήξη ενδοκρανιακού ανευρύσματος. Συμπεριλήφθηκαν 401 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κρανιοτομή για ενδοκρανιακό ανεύρυσμα, εκ των οποίων οι 45 ασθενείς έλαβαν από του στόματος αντιαιμοπεταλιακά ή/και αντιπηκτικά φάρμακα περιεγχειρητικά, ενώ οι υπόλοιποι 356 ασθενείς δεν έλαβαν αντιθρομβωτική θεραπεία. Στη μελέτη δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τη θνησιμότητα, τη νοσηρότητα ή τη συχνότητα συμπτωματικού εγκεφαλικού εμφράκτου. Η ενδοκράνια αιμορραγία συσχετίστηκε με την αντιθρομβωτική θεραπεία (OR: 3,83, 95%CI: 1,36-10,76, $p = 0,011$). Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ενδοκράνια αιμορραγία σχετίζεται με την αντιθρομβωτική θεραπεία που λαμβάνουν οι ασθενείς κατά την κρανιοτομή για την αποκατάσταση ανευρυσμάτων ¹¹¹.

Αντιαιμοπεταλιακά

Στον ίδιο πληθυσμό με την προηγούμενη *μελέτη*, διερευνήθηκε η κλινική έκβαση μετά από κρανιοτομή για μη ραγέν ενδοκράνιο ανεύρυσμα σε 401 ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Συνολικά, 43 (10,7%) ασθενείς έλαβαν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Ο χαμηλός αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων προεγχειρητικά σχετίστηκε σημαντικά με την εμφάνιση ενδοκρανιακής αιμορραγίας (τιμή αποκοπής: $16,5 \times 10^4$ / μL , OR: 46,67, 95%CI: 3,88-561, $p=0,0005$). Ο υψηλός αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων προεγχειρητικά σχετίστηκε με σοβαρή νοσηρότητα (τιμή αποκοπής: $29,8 \times 10^4$ / μL , OR: 11,33, 95% CI: 0,88-145,52, $p=0,055$). Σύμφωνα με τη μελέτη, οι χειρουργικές επιπλοκές και τα κλινικά αποτελέσματα μετά την κρανιοτομή μπορεί να εξαρτώνται από την υποκείμενη αιτία λήψης της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Επίσης, ο προεγχειρητικός αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη της εμφάνισης ενδοκρανιακής αιμορραγίας και σοβαρής νοσηρότητας μετά από κρανιοτομή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ¹¹².

Μία *μελέτη* διερεύνησε τους προδιαθεσικούς παράγοντες της υπερθεραπευτικής και υποθεραπευτικής αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων στην προφυλακτική αγωγή με πρασουγρέλη σε εκλεκτικές νευροχειρουργικές επεμβάσεις σε 191 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος με προφυλακτική χορήγηση πρασουγρέλης. Η υπερθεραπευτική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων σχετίστηκε με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (OR: 1,21, 95% CI: 1,04–1,41, $p = 0,01$), ιστορικό αντιθρομβωτικής φαρμακευτικής αγωγής (OR: 3,79, 95% CI: 1,39-10,34, $p = 0,01$) και με τον αιματοκρίτη (OR: 0,91, 95% CI: 0,84-0,99, $p = 0,01$). Η υποθεραπευτική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων σχετίστηκε μόνο με χαμηλό ΔΜΣ (OR: 0,84, 95% CI: 0,76–0,94, $p = 0,001$). Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με αυτά τα κλινικά χαρακτηριστικά απαιτούν προσοχή κατά την προετοιμασία για ενδαγγειακή θεραπεία των ενδοκράνιων ανευρυσμάτων για την αντιμετώπιση της πιθανότητας ισχαιμικών ή αιμορραγικών επιπλοκών ¹⁰⁸.

Σε μία *μελέτη* διερευνήθηκε το όφελος/κίνδυνος των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε 580 ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες, σε εκείνους που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και/χωρίς κλοπιδογρέλη (Ομάδα A: 329 ασθενείς) και σε εκείνους που δεν έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (Ομάδα B: 251 ασθενείς). Η ευνοϊκή έκβαση στους 6 μήνες μετά την ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία εκτιμήθηκε με την τροποποιημένη κλίμακα Rankin όπου έπρεπε να έχει βαθμολογία μικρότερη από 3. Η χρήση ασπιρίνης σχετίστηκε ανεξάρτητα με μειωμένο κίνδυνο καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας ($P < 0,001$) και ευνοϊκή έκβαση ($P = 0,002$). Όσον αφορά τις αιμορραγικές επιπλοκές, η

ασπιρίνη συσχετίστηκε μόνο με μικρά ($P = 0,02$) και όχι με μεγάλα αιμορραγικά συμβάντα ($P = 0,51$). Η τακτική χρήση ασπιρίνης μπορεί να επηρεάσει θετικά τον κίνδυνο καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας και την πρόγνωση σε ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο κλινικά σχετικών αιμορραγικών συμβάντων ¹¹⁷.

Σε άλλη **μελέτη** διερευνήθηκε η έκβαση 448 ασθενών με χρόνια υποσκληρίδιο αιμάτωμα που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μίας οπής και αξιολόγηση των κινδύνων των αντιαμοπεταλιακών στη χειρουργική τους διαχείριση. Συνολικά, 58 ασθενείς λάμβαναν αντιαμοπεταλιακή θεραπεία, η οποία διακόπηκε προεγχειρητικά. Η παρουσία αμφοτερόπλευρων αιματωμάτων συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό υποτροπής. Η αντιαμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία δεν αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής. Το ποσοστό υποτροπής από την πρώιμη χειρουργική επέμβαση (0-2 ημέρες από τη διακοπή του φαρμάκου) για τους ασθενείς σε αντιαμοπεταλιακή θεραπεία δεν ήταν σημαντικά υψηλότερο από αυτό από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση (5 ημέρες ή περισσότερες μετά τη διακοπή του φαρμάκου). Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν την ασφάλεια της πρώιμης χειρουργικής επέμβασης για ασθενείς που υποβάλλονται σε προεγχειρητική αντιαμοπεταλιακή θεραπεία χωρίς διακοπή του φαρμάκου ή μετάγγιση αιμοπεταλίων ¹¹³.

Τέλος, μία **μελέτη** διερεύνησε την πιθανή υποτροπή που προκαλούν οι αντιαμοπεταλικοί παράγοντες στο χρόνια υποσκληρίδιο αιμάτωμα μέσω της αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. 719 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κρανιοστομία διάτρησης και αποσυμπίεσης για χρόνια υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Η προεγχειρητική από του στόματος λήψη αντιαμοπεταλιακών παραγόντων συσχετίστηκε σημαντικά με μεγαλύτερη υποτροπή. Το ποσοστό υποτροπής του χρόνιου υποσκληριδίου αιματώματος μετά τη χειρουργική επέμβαση ήταν 11% για τους ασθενείς που δεν έπαιρναν αντιαμοπεταλιακούς παράγοντες και 32% για εκείνους που έπαιρναν (OR: 3,77, 95% CI: 1,72-8,28, $p < 0,0001$). Η αντιαμοπεταλιακή θεραπεία επηρεάζει σημαντικά την υποτροπή του χρόνιου υποσκληριδίου αιματώματος ¹¹⁴.

Αντιπηκτικά

Άλλη **μελέτη** διερεύνησε το ρόλο της περιεπεμβατικής ηπαρίνης ως επικουρικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της μηχανικής θρομβεκτομής σε 751 ασθενείς που αντενδείκνυνται να τους χορηγηθεί αλτεπλάση. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σε ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη (ομάδα Α) και σε εκείνους που δεν έλαβαν ηπαρίνη (ομάδα Β). Αξιολογήθηκε η ασφάλεια

θρομβεκτομής με τη συχνότητα ενδοκράνιας αιμορραγίας και η αποτελεσματικότητα θρομβεκτομής εκτιμώντας τη λειτουργικότητα των ασθενών με τις βαθμολογίες mTICI και mRS. Η επιθυμητή βαθμολογία mRS στους 3 μήνες ήταν ≤ 2 , ενώ κακή έκβαση θεωρείτο όταν η βαθμολογία mRS στους 3 μήνες ήταν ≥ 3 . Η νευρολογική ανάκαμψη αξιολογήθηκε με το NIHSS, όπου καλή έκβαση είχαν οι ασθενείς με βαθμολογία 0-1 ή βελτίωση περισσότερο από 8 μονάδες 24 ώρες μετά τη θρομβεκτομή. Στη μελέτη, η χορήγηση ηπαρίνης συσχετίστηκε με σημαντική επιβλαβή επίδραση στο NIHSS στις 24 ώρες (προσαρμοσμένο OR = 1,2; p = 0,02), στο mRS στους 3 μήνες (προσαρμοσμένο OR 1,58; p = 0,03), και στην πλήρη επαναιμάτωση (TICI 3 προσαρμοσμένο OR 0,68; p = 0,02). Η χορήγηση ηπαρίνης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αιμορραγικού μετασχηματισμού (προσαρμοσμένο OR 0,48; p = 0,00005). Έτσι, η χορήγηση ηπαρίνης κατά τη θρομβεκτομή φαίνεται να είναι επιβλαβής για την επαναιμάτωση και τη λειτουργική έκβαση των ασθενών ¹¹⁶.

Άλλη **μελέτη** διερεύνησε τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα της μη τραυματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε 2245 ασθενείς που σχετίζεται με τη λήψη άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικών. Συνολικά, 227 ασθενείς έλαβαν DOACs και 2018 ασθενείς έλαβαν βαρφαρίνη. Οι ασθενείς που έλαβαν DOACs έναντι εκείνων που έλαβαν βαρφαρίνη είχαν σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό μέτριας ή σοβαρής διαταραχής της συνείδησης λόγω ενδοκράνιας αιμορραγίας (31,3% έναντι 39,4%, p = 0,002), υποβλήθηκαν σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό σε χειρουργική αφαίρεση αιματώματος (5,3% έναντι 9,9%, p=0,024) και είχαν σημαντικά μικρότερη θνησιμότητα 1 ημέρας (OR: 4,96, p = 0,005), 7 ημερών (OR: 2,29, p = 0,037) και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (OR: 1,90, p = 0). Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DOACs είχαν λιγότερο σοβαρή ενδοκράνια αιμορραγία και χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη ⁵⁵.

Μία **μελέτη** διερεύνησε τη συχνότητα και τα χαρακτηριστικά της ενδοκράνιας αιμορραγίας, των παραγόντων κινδύνου και της έκβασης 18140 ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή που έλαβαν ≥ 1 δόση του φαρμάκου Apixaban για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και άλλων θρομβοεμβολικών συμβάντων. Ενδοκράνια αιμορραγία εμφανίστηκε σε 174 ασθενείς. Τα περισσότερα συμβάντα ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν αυτόματα (71,7%) έναντι τραυματικών (28,3%). Το Apixaban έναντι της βαρφαρίνης οδήγησε σε σημαντικά μικρότερη ενδοκράνια αιμορραγία (0,33% έναντι 0,80%, p<0,05 ετησίως). Ανεξάρτητοι παράγοντες που συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας: μεγαλύτερη ηλικία, προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και χρήση ασπιρίνης κατά την έναρξη. Μετά την ενδοκράνια αιμορραγία, η βαθμολογία της τροποποιημένης κλίμακας Rankin κατά την έξοδο ήταν

≥ 4 στο 55,7% των ασθενών και το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας στις 30 ημέρες ήταν 43,3% χωρίς διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αρίxaban και βαρφαρίνη. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ενδοκράνια αιμορραγία μειώνεται με τη χρήση αρίxaban έναντι της βαρφαρίνης και την αποφυγή ταυτόχρονης χορήγησης ασπιρίνης, ειδικά σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ¹¹⁸.

Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Συγγραφείς, Έτος	Σκοπός	Μεθοδολογία	Δημογραφικά	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Hong et al., 2023	Διερεύνηση των προδιαθεσικών παραγόντων της υπερθεραπευτικής και υποθεραπευτικής αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων στην προφυλακτική αγωγή με πρασουγρέλη σε εκλεκτικές νευροχειρουργικές επεμβάσεις.	Αναδρομική μελέτη 191 ασθενείς υποβλήθηκαν σε εμβολισμό σπείρας με προφυλακτική χορήγηση πρασουγρέλης σε 234 ενδοκρανιακά ανευρύσματα	52 (27,2%) άνδρες 139 (72,8%) γυναίκες Ηλικία: 64,7±10,4 έτη	20 ασθενείς είχαν υπερθεραπευτική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων 74 ασθενείς είχαν υποθεραπευτική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων. Η υπερθεραπευτική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων σχετίστηκε με αυξημένο ΔΜΣ (OR: 1,21, 95% CI: 1,04–1,41, p = 0,01), ιστορικό αντιθρομβωτικής φαρμακευτικής αγωγής (OR: 3,79, 95% CI: 1,39-10,34, p = 0,01) και με τον αιματοκρίτη (OR: 0,91, 95% CI: 0,84-0,99, p = 0,01). Η υποθεραπευτική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων σχετίστηκε μόνο με χαμηλό ΔΜΣ (OR: 0,84, 95% CI: 0,76–0,94, p = 0,001).	Οι ασθενείς με αυτά τα κλινικά χαρακτηριστικά απαιτούν προσοχή κατά την προετοιμασία για ενδαγγειακή θεραπεία των ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων για την αντιμετώπιση της πιθανότητας ισχαιμικών ή αιμορραγικών επιπλοκών.
Hebert et al., 2020	Διερεύνηση του ρόλου της περιεπεμβατικής ηπαρίνης ως επικουρικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της μηχανικής θρομβεκτομής σε ασθενείς που αντενδείκνυνται για	Πολυκεντρική αναδρομική 751 ασθενείς Ομάδα Α: ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη Ομάδα Β: ασθενείς που δεν έλαβαν ηπαρίνη	369 (49,1%) άνδρες 382 (50,9%) γυναίκες Μέση ηλικία 71 [56-82] έτη	Η χορήγηση ηπαρίνης συσχετίστηκε με σημαντική επιβλαβή επίδραση στο NIHSS στις 24 ώρες (προσαρμοσμένο OR = 1,2; p = 0,02), mRS στους 3 μήνες (προσαρμοσμένο \bar{H} 1,58; p = 0,03), και σε πλήρη επαναιμάτωση	Η χορήγηση ηπαρίνης κατά τη θρομβεκτομή φαίνεται επιβλαβής για την επαναιμάτωση και

	αλτεπλάση	<p>Ασφάλεια θρομβεκτομής: συχνότητα ενδοκράνιας αιμορραγίας</p> <p>Αποτελεσματικότητα θρομβεκτομής: λειτουργικότητα με βαθμολογία mTICI και mRS. Επιθυμητό mRS στους 3 μήνες ≤ 2. Κακή έκβαση: mRS στους 3 μήνες ≥ 3</p> <p>Νευρολογική ανάρρωση με NIHSS. Καλή έκβαση σε βαθμολογία 0-1 ή βελτίωση > 8 μονάδες 24 ώρες μετά τη θρομβεκτομή.</p>		<p>(TICI 3 προσαρμοσμένο OR 0,68; $p = 0,02$). Η χορήγηση ηπαρίνης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αιμορραγικού μετασχηματισμού (προσαρμοσμένο OR 0,48; $p = 0,00005$).</p>	τη λειτουργική έκβαση των ασθενών.
Matano et al., 2020	Διερεύνηση των αιτιών των ισχαιμικών επιπλοκών κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης των αγγείων του εγκεφάλου.	<p>Αναδρομική μελέτη</p> <p>66 ασθενείς</p> <p>24 ασθενείς με ανευρύσματα</p> <p>42 ασθενείς με ισχαιμική νόσο</p> <p>Έκβαση: παρουσία συμπτωματικής και ασυμπτωματικής εγκεφαλικής ισχαιμίας εντός 4 ημερών μετεγχειρητικά.</p>	<p>34 (51%) άντρες</p> <p>32 (49%) γυναίκες</p> <p>Ηλικία: $63,3 \pm 11,6$ έτη</p>	<p>Συμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία: 3 ασθενείς</p> <p>Ασυμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία: 8 ασθενείς</p> <p>Συμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία λόγω εγκεφαλικών ανευρυσμάτων</p> <p>Συμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία: συσχέτιση με προεγχειρητική</p>	Οι ισχαιμικές επιπλοκές που σχετίζονται με τη συνδυασμένη χειρουργική αγγειακή αποκατάσταση ενδοκράνιου

				<p>αντιθρομβωτική θεραπεία (OR: 0,07, 95% CI: 0,007-0,8794, p = 0,049) και ανεύρυσμα (OR: 14,16, 95% CI: 0,6991-286,9, p = 0,0423).</p> <p>Ασυμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία: συσχέτιση με προεγχειρητική αντιθρομβωτική θεραπεία (OR: 0,2941, 95% CI: 0,08335-1,038, p = 0,049), ανεύρυσμα (OR: 7,8, 95% CI: 1,414-43,04, p = 0,0146) και μόσχευμα ακτινικής αρτηρίας (RAG) [OR: 6,8, 95%CI: 1,410-32,98, p = 0,0192).</p>	<p>ανευρύσματος μπορεί να σχετίζονται με διαδικασίες σχετικές με τον αποκλεισμό του ανευρύσματος. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προεγχειρητικής αντιθρομβωτικής θεραπείας και να δοθεί προσοχή στην ασυμπτωματική εγκεφαλική ισχαιμία σε περιπτώσεις RAG</p>
Nisson et al., 2020	Σύγκριση κινδύνου ανευρυσματικής υπαραχνοειδής αιμορραγίας μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε	Αναδρομική μελέτη 347 ασθενείς με ανευρύσματα εγκεφάλου που αντιμετωπίστηκαν με μικροχειρουργικές μεθόδους	88 (25%) άντρες 259 (75%) γυναίκες Μέση ηλικία: 57 έτη	<p>Το 45% είχε ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία</p> <p>Το 18% ελάμβανε αντιθρομβωτική θεραπεία: 15,3% ασπιρίνη, 1,7% κλοπιδογρέλη και 1% και ασπιρίνη και</p>	<p>Οι ασθενείς που έπαιρναν αντιπηκτικά ήταν λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν ρήξη</p>

	<p>μικροχειρουργική επέμβαση και έλαβαν αντιθρομβωτικά φάρμακα έναντι εκείνων που δεν έλαβαν αντιθρομβωτικά φάρμακα.</p>			<p>κλοπιδογρέλη</p> <p>Το 4% ελάμβανε αντιπηκτική θεραπεία. Η χρήση μόνο αντιθρομβωτικών (OR, 0,20, p<0,001) συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ρήξης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.</p>	<p>ανευρύσματος.</p>
<p>Darkwah Oppong et al., 2019</p>	<p>Διερεύνηση του οφέλους/κινδύνου των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία.</p>	<p>Αναδρομική μελέτη περιπτώσεων ελέγχου</p> <p>580 ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία</p> <p>Ομάδα Α: 329 ασθενείς που έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (ασπιρίνη με/χωρίς κλοπιδογρέλη)</p> <p>Ομάδα Β: 251 ασθενείς που δεν έλαβαν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία</p> <p>Ευνοϊκή έκβαση 6 μήνες μετά την ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία: τροποποιημένη κλίμακα Rankin < 3</p>	<p>187 (32,2%) άνδρες 393 (67,8%) γυναίκες</p> <p>Ηλικία: 55±13 έτη</p>	<p>Η χρήση ασπιρίνης σχετίστηκε ανεξάρτητα με μειωμένο κίνδυνο καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας (OR: 0,41, 95% OR: 0,24-0,65, P < 0,001) και ευνοϊκή έκβαση (OR: 1,78, 95% OR: 0,24-0,65, P = 0,002).</p> <p>Όσον αφορά τις αιμορραγικές επιπλοκές, η ασπιρίνη συσχετίστηκε μόνο με μικρά αιμορραγικά συμβάντα (P = 0,02) και όχι με μεγάλα αιμορραγικά συμβάντα (P = 0,51).</p>	<p>Η τακτική χρήση ασπιρίνης μπορεί να επηρεάσει θετικά τον κίνδυνο καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας και την πρόγνωση σε ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο κλινικά σχετικών</p>

					αιμορραγικών συμβάντων.
Kurogi et al., 2018	Διερεύνηση των χαρακτηριστικών και των αποτελεσμάτων της μη τραυματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας που σχετίζεται με από του στόματος απευθείας δρώντων αντιπηκτικά.	Συγχρονική μελέτη 2.245 ασθενείς DOAC: 227 ασθενείς Βαρφαρίνη: 2.018 ασθενείς 621 νοσοκομεία στην Ιαπωνία	1485 (66,1%) άντρες 760 (33,9%) γυναίκες Ηλικία: 74,4±8,5 έτη	Ενδοκράνια αιμορραγία: DOAC έναντι βαρφαρίνης μέτρια ή σοβαρή διαταραχή της συνείδησης: 31,3% έναντι 39,4%, p = 0,002 χειρουργική αφαίρεση αιματώματος: 5,3% έναντι 9,9%, p=0,024 θνησιμότητα 1 ημέρας (OR: 4,96, p = 0,005), 7 ημερών (OR: 2,29, p = 0,037) και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (OR: 1,90, p = 0).	Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά είχαν λιγότερο σοβαρή ενδοκράνια αιμορραγία και χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη.
Lopes et al., 2017	Διερεύνηση της συχνότητας και των χαρακτηριστικών της ενδοκράνιας αιμορραγίας, των παραγόντων κινδύνου και της έκβασης των ασθενών με	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη. 18140 ασθενείς που έλαβαν ≥ 1 δόση του φαρμάκου Arixaban για τη μείωση του αγγειακού	11747 (64,8%) άνδρες 6393 (35,2%) γυναίκες Μέση ηλικία: 71	Ενδοκράνια αιμορραγία εμφανίστηκε σε 174 ασθενείς. Τα περισσότερα συμβάντα ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν αυθόρμητα (71,7%) έναντι τραυματικών (28,3%).	Η ενδοκράνια αιμορραγία μειώνεται με τη χρήση arixaban έναντι της

	ενδοκράνια αιμορραγία.	εγκεφαλικού επεισοδίου και άλλων θρομβοεμβολικών συμβάντων.	[63-78] έτη	<p>Το Arixaban έναντι της βαρφαρίνης οδήγησε σε σημαντικά μικρότερη ενδοκράνια αιμορραγία (0,33% έναντι 0,80%, $p < 0,05$ ετησίως).</p> <p>Ανεξάρτητοι παράγοντες που συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας: μεγαλύτερη ηλικία, προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και χρήση ασπιρίνης κατά την έναρξη.</p> <p>Μετά την ενδοκράνια αιμορραγία, η βαθμολογία της τροποποιημένης κλίμακας Rankin κατά την έξοδο ήταν ≥ 4 στο 55,7% των ασθενών και το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας στις 30 ημέρες ήταν 43,3% χωρίς διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν arixaban και βαρφαρίνη.</p>	βαρφαρίνης και την αποφυγή ταυτόχρονης χορήγησης ασπιρίνης, ειδικά σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.
Nakamizo et al., 2017	Διερεύνηση της επίδρασης της περιεγχειρητικής χρήσης	Αναδρομική μελέτη 401 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε	120 (29,9%) άντρες 281 (70,1%)	Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τη	Η ενδοκράνια αιμορραγία

	αντιθρομβωτικών παραγόντων στην εμφάνιση χειρουργικών επιπλοκών και κλινικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με μη ρήξη ενδοκρανιακού ανευρύσματος.	κρανιοτομή για ενδοκρανιακό ανεύρυσμα. Ομάδα Α: 45 ασθενείς που έλαβαν από του στόματος αντιαμοπεταλιακά ή/και αντιπηκτικά φάρμακα περιεγχειρητικά Ομάδα Β: 356 ασθενείς που δεν έλαβαν αντιθρομβωτική θεραπεία.	γυναίκες Ηλικία: 61,8±10,2 έτη	θνησιμότητα, τη νοσηρότητα ή τη συχνότητα συμπτωματικού εγκεφαλικού εμφράγματος. Ενδοκράνια αιμορραγία συσχετίστηκε με την αντιθρομβωτική θεραπεία (OR: 3,83, 95%CI: 1,36-10,76, p = 0,011).	σχετίζεται με την αντιθρομβωτική θεραπεία που λαμβάνουν οι ασθενείς κατά την κρανιοτομή για την αποκατάσταση ανευρυσμάτων.
Nakamizo et al., 2017	Διερεύνηση της κλινικής έκβασης μετά από κρανιοτομή για μη ραγέν ενδοκρανιο ανεύρυσμα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.	Αναδρομική μελέτη 401 ασθενείς 43 (10,7%) ασθενείς αντιαμοπεταλιακά φάρμακα κατά την περιεγχειρητική περίοδο.	11 (25,6%) άντρες 32 (74,4%) γυναίκες Ηλικία: 67,3±6 έτη	Ο χαμηλός αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων προεγχειρητικά σχετίστηκε σημαντικά με την εμφάνιση ενδοκρανιακής αιμορραγίας (τιμή αποκοπής: $16,5 \times 10^4$ / μ L, OR: 46,67, 95%CI: 3,88-561, p=0,0005). Ο υψηλός αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων προεγχειρητικά σχετίστηκε με σοβαρή νοσηρότητα (τιμή αποκοπής: $29,8 \times 10^4$ / μ L, OR: 11,33, 95% CI: 0,88-145,52, p=0,055).	Οι χειρουργικές επιπλοκές και τα κλινικά αποτελέσματα μετά την κρανιοτομή μπορεί να εξαρτώνται από την υποκείμενη αιτία της αντιαμοπεταλιακής θεραπείας. Ο προεγχειρητικός αριθμός

					αιμοπεταλίων μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη της εμφάνισης ενδοκρανιακής αιμορραγίας και σοβαρής νοσηρότητας μετά από κρανιοτομή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες.
Ogawa & Tominaga, 2015	Διερεύνηση της επίδρασης της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση.	Μελέτη κοορτής 30 ασθενείς με όγκους στην υπόφυση που υποβλήθηκαν σε διασφηνοειδή χειρουργική επέμβαση Ομάδα Α: 15 ασθενείς με προεγχειρητική αντιθρομβωτική θεραπεία	18 (60%) άντρες 12 (40%) γυναίκες Ηλικία: 63 [28-81] έτη	Δεν βρέθηκε διαφορά στην διεγχειρητική αιμορραγία μεταξύ των δύο ομάδων (255 ml έναντι 215 ml, p = 0,547). Κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε μετάγγιση. Δεν βρέθηκε διαφορά στη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης (167,8 έναντι	Η διακοπή της αντιθρομβωτικής θεραπείας μπορεί να είναι περιττή πριν από την τυπική διασφηνοειδή χειρουργική επέμβαση.

		Ομάδα Β: 15 ασθενείς χωρίς προεγχειρητική αντιθρομβωτική θεραπεία		150 λεπτά, $p = 0,262$). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξιτήριο τη 12 ^η μετεγχειρητική ημέρα απουσία νευρολογικών ελλειμμάτων	
Enomoto et al., 2014	Αξιολόγηση της περιεγχειρητικής αντιθρομβωτικής φαρμακευτικής αγωγής στη νευροενδαγγειακή θεραπεία.	Αναδρομική μελέτη 23757 ασθενείς 11625 ασθενείς με σπειροειδές ανεύρυσμα 1131 ασθενείς με ανεύρυσμα αρτηρίας 7475 ασθενείς με διαδερμική διααυλική αγγειοπλαστική (PTA) ή στεντ εξωτερικής καρωτιδικής αρτηρίας 1178 ασθενείς με εξωκρανιακή αρτηρία 1047 ασθενείς με ενδοκρανιακή αρτηρία 1301 ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο	Δεν αναφέρονται	Στους ασθενείς με διπλή ή τριπλή περιεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία οι ισχαιμικές επιπλοκές μειώθηκαν σημαντικά (4,2% έναντι 2,1%, $p < 0,001$), ενώ οι αιμορραγικές επιπλοκές (2,1% έναντι 5,3%, $p < 0,001$), οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (1,5% έναντι 2,1%, $p < 0,001$) και οι συνολικές περιεγχειρητικές επιπλοκές (8,3% έναντι 10,3%, $p < 0,001$) αυξήθηκαν σημαντικά. Το ποσοστό των αιμορραγικών επιπλοκών ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με τριπλή ή μεγαλύτερη περιεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (προεγχειρητικά: 5,3% έναντι	Η εντατική αντιθρομβωτική θεραπεία έχει πιθανό κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών.

				9,2%, p < 0,0001, μετεγχειρητικά: 5,7% έναντι 12,7%, p < 0,0001).	
Okano et al., 2014	Διερεύνηση έκβασης ασθενών με χρόνια υποσκληρίδιο αιμάτωμα και αξιολόγηση των κινδύνων αντιαμοπεταλίων στη χειρουργική τους διαχείριση.	Αναδρομική μελέτη 448 ασθενείς με χρόνια υποσκληρίδιο αιμάτωμα που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μίας οπής. 58 ασθενείς: αντιαμοπεταλιακή θεραπεία. Διακοπή αντιαμοπεταλιακής θεραπείας προεγχειρητικά.	314 (70,1%) άνδρες 134 (29,9%) γυναίκες Μέση ηλικία: 71,1 [19-97] έτη	Η παρουσία αμφοτερόπλευρων αιματωμάτων συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό υποτροπής. Η αντιαμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία δεν αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής. Το ποσοστό υποτροπής από την πρώιμη χειρουργική επέμβαση (0-2 ημέρες από τη διακοπή του φαρμάκου) για τους ασθενείς σε αντιαμοπεταλιακή θεραπεία δεν ήταν σημαντικά υψηλότερο από αυτό από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση (5 ημέρες ή περισσότερες μετά τη διακοπή του φαρμάκου).	Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν την ασφάλεια της πρώιμης χειρουργικής επέμβασης για ασθενείς που υποβάλλονται σε προεγχειρητική αντιαμοπεταλιακή θεραπεία χωρίς διακοπή του φαρμάκου ή έγχυση αιμοπεταλίων.
Wada et al., 2014	Διερεύνηση της πιθανής υποτροπής που προκαλούν οι αντιαμοπεταλικοί παράγοντες στο χρόνια υποσκληρίδιο	Πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη παρατήρησης. 681 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κρανιοστομία διάτρησης και	454 (66,7%) άντρες 227 (33,3%) γυναίκες Ηλικία: 72,9±11,6	Η προεγχειρητική από του στόματος λήψη αντιαμοπεταλιακών παραγόντων συσχετίστηκε σημαντικά με μεγαλύτερη υποτροπή.	Η αντιαμοπεταλιακή θεραπεία επηρεάζει σημαντικά την

	αιμάτωμα μέσω της αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.	άρδευσης για χρόνια υποσκληρίδιο αιμάτωμα.	έτη	Το ποσοστό υποτροπής του χρόνιου υποσκληριδίου αιματώματος μετά τη χειρουργική επέμβαση ήταν 11% για τους ασθενείς που δεν έπαιρναν αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες και 32% για εκείνους που έπαιρναν (OR: 3,77, 95%	υποτροπή του χρόνιου υποσκληριδίου αιματώματος. CI:1,72-8,28,p<0,0001).
--	---	--	-----	---	---

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά μελετών

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 13 μελέτες και έδειξε ότι η χρήση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων σχετίζεται με την εμφάνιση καθυστερημένης τραυματικής ενδοκρανιας αιμορραγίας. Μάλιστα, η διπλή χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων πριν από τον τραυματισμό, αντί της μονής χρήσης αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό εξέλιξης της εγκεφαλικής αιμορραγίας και νευροχειρουργικών παρεμβάσεων μετά από τραυματική βλάβη του εγκεφάλου. Επίσης, βρέθηκε ότι η χορήγηση ηπαρίνης κατά τη θρομβεκτομή φαίνεται επιβλαβής για την επαναιμάτωση και τη λειτουργική έκβαση των ασθενών, ενώ η τακτική χρήση ασπιρίνης μπορεί να επηρεάσει θετικά τον κίνδυνο καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας και την πρόγνωση σε ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο κλινικά σχετικών αιμορραγικών συμβάντων. Ακόμη, στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DOACs είχαν λιγότερο σοβαρή ενδοκράνια αιμορραγία και χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη. Επιπλέον, η αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ή χωρίς αντιθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή χωρίς να αυξάνει σημαντικά την υποτροπή της ενδοκράνιας αιμορραγίας.

Η περιεγχειρητική ηπαρίνη που χορηγείται σε μηχανική θρομβεκτομή σε ασθενείς που προηγουμένως δεν τους έχει χορηγηθεί ενδοφλέβια αλτεπλάση σχετίζεται με χειρότερη νευρολογική κλινική έκβαση στις 24 ώρες, χειρότερη λειτουργική κατάσταση στους 3 μήνες και δυσμενή επίδραση στην πλήρη επαναιμάτωση. Αντίθετα, η περιεγχειρητική ηπαρίνη φαίνεται να δρα προστατευτικά στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία¹¹⁶. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της περιεγχειρητικής ηπαρίνης είναι αμφιλεγόμενα. Στη μελέτη PROACT, η ηπαρίνη είχε δοσοεξαρτώμενο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, αλλά η ηπαρίνη χορηγήθηκε με βάση την προουροκινάση, επομένως ήταν δύσκολο να εκτιμηθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος της ηπαρίνης. Το ποσοστό απόφραξης της σπονδυλικής αρτηρίας ήταν υψηλό. Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και παρατηρήθηκαν καλύτερα

νευρολογικά αποτελέσματα (mRS) στις 90 ημέρες ¹²⁰. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η περιεγχειρητική χρήση αντιπηκτικών στο οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να είναι ευεργετική, με ευνοϊκή αναλογία κινδύνου-οφέλους ¹²¹. Πειραματικές μελέτες που αντιμετωπίζουν αυτό το φαινόμενο υποδεικνύουν τη θρόμβωση της φλεβικής μικροκυκλοφορίας ως αποτέλεσμα της μειωμένης ροής που δημιουργείται από την απόφραξη μεγάλου αγγείου που είναι υπεύθυνη για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και των ουδετερόφιλων στο φλεβικό αγγειακό δίκτυο. Αυτές οι διεργασίες οδηγούν σε κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας όταν επιτυγχάνεται επαναιμάτωση ^{122,123}. Επομένως, η ηπαρίνη μπορεί να δράσει στη θρόμβωση της μικροκυκλοφορίας και να μειώσει τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση αναφέρθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DOACs είχαν λιγότερο σοβαρή ενδοκράνια αιμορραγία και χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη, πιθανώς λόγω μικρότερης αιμορραγίας κατά την εισαγωγή και χαμηλότερου ποσοστού επέκτασης αιματώματος ⁵⁵. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοκράνια αιμορραγία που προκαλείται από DOACs είναι μικρότερου όγκου και έκτασης σε σύγκριση με την ενδοκράνια αιμορραγία που προκαλείται από τη βαρφαρίνη ^{124,125}. Το σύμπλεγμα ιστικού παράγοντα VII είναι απαραίτητο για την πρώτη απόκριση και την ενεργοποίηση του καταρράκτη εξωγενούς πήξης. Η βαρφαρίνη αναστέλλει τις εξαρτώμενες από τη βιταμίνη K πρωτεΐνες πήξης II, VII, IX και X, ενώ DOACs δεν αναστέλλουν ποτέ τη λειτουργία του παράγοντα VII. Επιπλέον, έχουν μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής από τη βαρφαρίνη ¹²⁶.

Άλλη μελέτη που συμπεριλήφθηκε στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι οι ασθενείς με ανεύρυσμα που έπαιρναν καθημερινά ασπιρίνη μετά από ενδαγγειακή αντιμετώπιση είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας και επομένως καλύτερα βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη λειτουργική έκβαση. Αν και η ασπιρίνη συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό αιμορραγικών επεισοδίων, αυτά δεν είχαν κλινική σημασία. Η διπλή όμως αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό μείζονος αιμορραγίας, αλλά δεν είχε επιπλέον επίδραση στον κίνδυνο καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας (Darkwah Oppong et al., 2019).

Η καθυστερημένη εγκεφαλική ισχαιμία παραμένει ένας από τους κύριους προγνωστικούς παράγοντες κακής πρόγνωσης σε ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία ¹²⁷. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την κλινική κατάσταση κατά την εισαγωγή, την ανάπτυξη συμπτωματικού αγγειόσπασμου και την αρχική ακτινογραφική σοβαρότητα της ανευρυσματικής υπαραχνοειδής αιμορραγίας ¹²⁸. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η νευροφλεγμονή ¹²⁹ και η μικροθρόμβωση ¹³⁰. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ασπιρίνης στον κίνδυνο καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας μετά από ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία δεν έχει διευκρινιστεί. Η ασπιρίνη παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από την Bayer το 1897 και έκτοτε έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αντιφλεγμονώδη, αναλγητική, αντιπυρετική και αντιαμοπεταλιακή δράση της. Αυτό είναι το αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής θρομβοξάνης A2 και προσταγλανδίνης H2 ¹³¹. Αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα θρομβοξάνης A2 σε ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία με καθυστερημένη εγκεφαλική ισχαιμία και αγγειόσπασμο. Η θρομβοξάνη A2 θεωρείται επίσης μεσολαβητής της αγγειοσύσπασης της εγκεφαλικής αρτηρίας ^{132,133}.

Επιπλέον, μορφολογικές αλλαγές στα ενδοκράνια αγγεία μετά από ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη αντιαμοπεταλιακή δραστηριότητα. Σε συνδυασμό με την αυξημένη λειτουργία των αιμοπεταλίων και την ανάπτυξη αγγειοσύσπασης κατά τη διάρκεια του αγγειόσπασμου, ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία μπορεί να είναι επιρρεπείς σε ενδοαυλική προσκόλληση αιμοπεταλίων ¹³³.

Αρκετές πειραματικές και κλινικές αναφορές υποδηλώνουν ότι τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα μειώνουν τον κίνδυνο αγγειόσπασμου ¹³⁴⁻¹³⁶. Η ασπιρίνη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας αναστέλλοντας διαφορετικές οδούς που οδηγούν στην ανάπτυξη καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας. Ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης έχει αποδειχθεί ότι έχει θετική επίδραση στην ανάπτυξη οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Στη νευροχειρουργική/νευροακτινολογική πρακτική, χρησιμοποιείται συνήθως για την πρόληψη της θρόμβωσης των ενδοπροθέσεων. Η μορφολογία του ανευρύσματος είναι κρίσιμη για τον προσδιορισμό της ανάγκης για τοποθέτηση ενδοπροθέσεων. Ειδικά για τα ανευρύσματα με ευρύ «αυχένα», η ενδαγγειακή θεραπεία με ενδοπρόθεση

είναι μια κοινή επιλογή για την πρόληψη της μετανάστευσης των ενδοπροθέσεων στο μητρικό αγγείο ¹³⁷.

Για ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τον κίνδυνο αιμορραγίας της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας ¹³⁸. Μια μελέτη ανέφερε ότι οι ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία που δεν λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είχαν παρόμοιο ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών με τους ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία που έλαβαν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ¹³⁹.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με το εάν η χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να διακόπτεται ή όχι, ενώ ο χρόνος επαναχορήγησης δεν προσδιορίζεται με σαφήνεια ¹⁴⁰. Η ενδοκράνια αιμορραγία είναι η πιο ανησυχητική επιπλοκή της αντιθρομβωτικής θεραπείας και οι επιζώντες από ενδοκράνια αιμορραγία έχουν υψηλότερο κίνδυνο για επανεμφάνιση ή υποτροπή ενδοκράνιας αιμορραγίας (3%–5% ετησίως) ¹⁴¹ σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς προηγούμενη ενδοκράνια αιμορραγία (0,3%–2,5% ετησίως) ¹⁴². Η έλλειψη επαρκών δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας έχει οδηγήσει σε διαφορές στην επαναχρησιμοποίηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων μεταξύ των επιζώντων από ενδοκράνια αιμορραγία σε διαφορετικά συστήματα υγείας, που κυμαίνονται από 11% έως 45% ¹⁴³. Για παράδειγμα, αν και οι Ασιάτες ασθενείς διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο για ενδοκράνια αιμορραγία από τους λευκούς ασθενείς, μια εθνική έρευνα στην Ιαπωνία ανέφερε ότι η πλειοψηφία των ιατρών υποστήριξε την επανέναρξη των από του στόματος αντιπηκτικών μετά από ενδοκράνια αιμορραγία ¹⁴⁴.

Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση ανταγωνιστών βιταμίνης Κ μετά από σχετιζόμενη με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ενδοκράνια αιμορραγία συσχετίστηκε με 45% έως 47% μείωση των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε σύγκριση με αντιαιμοπεταλιακά ή καμία θεραπεία με αντιπηκτικά ¹⁴⁵. Παρόμοια και άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι επιζήσαντες με ενδοκράνια αιμορραγία που δεν ξεκίνησαν θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά είχαν υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου, ενώ και τα δύο μειώθηκαν σημαντικά με τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ⁵⁰.

Η πρόιμη επανέναρξη των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ μετά από ενδοκράνια αιμορραγία που σχετίζεται με βαρφαρίνη αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής

ενδοκράνιας αιμορραγίας ¹⁴⁶. Μια εθνική μελέτη κοορτής που διεξήχθη στη Σουηδία έδειξε ότι σε επιζώντες από ενδοκράνια αιμορραγία με κολπική μαρμαρυγή, η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να ξεκινήσει 7 έως 8 εβδομάδες μετά την ενδοκράνια αιμορραγία για να εξισορροπηθούν τα οφέλη της θεραπείας με τον κίνδυνο επαναιμορραγίας ¹⁴⁷. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα αντιπηκτικά μειώνουν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, οι θεραπευτικές επιλογές που είναι ασφαλέστερες από τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ μπορεί να προσφέρουν καθαρό κλινικό όφελος σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία. Σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, τα DOACs έχουν καλή σχέση όφελους-κινδύνου, μειώνοντας την επίπτωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και τη θνησιμότητα ¹⁴⁸. Συγκεκριμένα, έχουν συσχετιστεί με 50% χαμηλότερο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ¹⁴⁹.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας συνιστούν ότι η μονοθεραπεία με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες μπορεί να ληφθεί υπόψη μετά από οποιαδήποτε ενδοκράνια αιμορραγία και μπορεί να είναι μια λογική εναλλακτική για ασθενείς που θα πρέπει να αποφεύγουν την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή ¹⁵⁰.

Μία μελέτη που συμπεριλήφθηκε στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι η χορήγηση πρασουγρέλης σε δόση φόρτωσης ως προφυλακτική αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με ενδοκρανιακά ανευρύσματα που υποβλήθηκαν σε ενδαγγειακή χειρουργική επέμβαση ήταν προδιαθεσικός παράγοντας τόσο για υπερθεραπευτική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων όσο και για υποθεραπευτική αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων ¹⁰⁸. Η αναφερόμενη περιεγχειρητική επίπτωση συμπτωματικής θρομβοεμβολής σε ενδαγγειακή αποκατάσταση ενδοκρανίου ανευρύσματος είναι περίπου 2,4% έως 5,2% και αυτό το ποσοστό μπορεί να αυξηθεί, συμπεριλαμβανομένου έως και 28% της ασυμπτωματικής ισχαιμίας ¹⁵¹. Η προφυλακτική χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φάρμακων συνιστώνται για την πρόληψη της θρομβοεμβολής κατά τις ενδαγγειακές επεμβάσεις και μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο, ειδικά σε περιπτώσεις που αντιμετωπίζονται με τεχνικές πολλαπλών μικροκαθετηρών. Ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης και ακετυλοσαλικιλικού οξέος θεωρείται γενικά το τυπικό προφυλακτικό φάρμακο για τον εμβολισμό μη ραγέντων ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων ¹⁵². Η κλοπιδογρέλη δεσμεύεται μη αναστρέψιμα με τους υποδοχείς διφωσφορικής αδενοσίνης P2Y₁₂ (ADP) στα

αιμοπετάλια και διακόπτει την ενεργοποίηση της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa με τη μεσολάβηση ADP, μια διαδικασία που απαιτεί ηπατικό κυτόχρωμα P450 (CYP) δύο σταδίων. Το πρόβλημα με την κλοπιδογρέλη είναι ότι οι ασθενείς αναπτύσσουν αντοχή στις αντιαιμοπεταλιακές της επιδράσεις, καθώς αυτοί οι ασθενείς είναι γνωστό ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών που σχετίζονται με τη διαδικασία σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είναι ανθεκτικοί στην κλοπιδογρέλη. Σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, ο μεταβολισμός της πρασουγρέλης είναι μοναδικά διαφορετικός, ανεξάρτητος από την υδρόλυση της καρβοξυλεστεράσης. Η πρασουγρέλη έχει επίσης μόνο ένα εξαρτώμενο από το CYP στάδιο και δεν επηρεάζεται από πολυμορφισμούς του CYP¹⁵³. Ως εκ τούτου, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων πιο αποτελεσματικά, έχει ταχύτερη έναρξη, είναι πιο ισχυρή και έχει μικρότερη διακύμανση μεταξύ των ατόμων. Με αυτά τα πλεονεκτήματα, η πρασουγρέλη έχει δείξει καλύτερη κλινική δράση από την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και έχει εισαχθεί στη νευροχειρουργική ως ασφαλής και αποτελεσματική προφαρμακευτική αγωγή¹⁵⁴.

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα

Η χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών. Η σχέση μεταξύ αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών και ενδοκράνιας αιμορραγίας χρειάζεται περαιτέρω εξέταση σε μεγάλες προοπτικές μελέτες με προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Η διπλή χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων πριν από το τραυμα έναντι της μονής χρήσης αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων βρέθηκε να σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό εξέλιξης της εγκεφαλικής αιμορραγίας και νευροχειρουργικών παρεμβάσεων μετά από τραυματική βλάβη του εγκεφάλου. Η τακτική χρήση ασπιρίνης μπορεί να επηρεάσει θετικά τον κίνδυνο καθυστερημένης εγκεφαλικής ισχαιμίας και την πρόγνωση σε ασθενείς με ανευρυσματική υπαραχνοειδή αιμορραγία χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο κλινικά σχετικών αιμορραγικών συμβάντων. Ακόμη, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με DOACs είχαν λιγότερο σοβαρή ενδοκράνια αιμορραγία και χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη. Επιπλέον, η αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου από τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες.

Η αντιπηκτική θεραπεία λαμβάνει αυξανόμενη προσοχή στη νευροχειρουργική πρακτική. Η παρούσα ανασκόπηση έδειξε έλλειψη ομοιομορφίας στη διαχείριση των αντιπηκτικών παγκοσμίως, κυρίως όσον αφορά τις ενδείξεις και τις στρατηγικές αναστροφής των αντιπηκτικών. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη εθνικών και διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιπηκτική φροντίδα σε νευροχειρουργικούς ασθενείς. Ταυτόχρονα, συνιστάται ανεπιφύλακτα μια διεπιστημονική πολιτική διαχείρισης των αντιπηκτικών σε νευροχειρουργικούς ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Faraoni D, Comes RF, Geerts W, Wiles MD. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(2):90–5.
2. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):875–85.
3. Colacci M, Tseng EK, Sacks CA, Fralick M. Oral Anticoagulant Utilization in the United States and United Kingdom. *J Gen Intern Med.* 2020;35(8):2505–7.
4. Williams BA, Honushefsky AM, Berger PB. Temporal Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival of Patients With Atrial Fibrillation From 2004 to 2016. *Am J Cardiol.* 2017;120(11):1961–5.
5. 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(3):343–8.
6. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Clinical practice guidelines on noncardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: Joint Working Group on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European So. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(12):e1–43.
7. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007;68(2):116–21.
8. Croci DM, Kamenova M, Guzman R, Mariani L, Soleman J. Novel Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Cranial Surgery. *World Neurosurg.* 2017;105:841–8.
9. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet J-P, Faraoni D, Fontana P, et al.

- Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) – September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017;36(1):73–6.
10. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133(6 SUPPL. 6):299S-339S.
 11. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.):e326S-e350S.
 12. Gage BF, Van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BSP, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: Stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation.* 2004;110(16):2287–92.
 13. Tominaga R, Kurisu K, Ochiai Y, Tomita Y, Masuda M, Morita S, et al. A 10-year experience with the carbomedics cardiac prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(3):784–9.
 14. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet.* 2005;365(9465):1163–74.
 15. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, Samama CM, Siegal D, Tafur A, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1966–72.
 16. Armstrong PW, Bagai A, Bucci C, Déry J-P, Diodati J, Dupuis J, et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol.* 2018;34(3):214–33.

17. Mihalj M, Carrel T, Gregoric ID, Andereggen L, Zinn PO, Doll D, et al. Telemedicine for preoperative assessment during a COVID-19 pandemic: Recommendations for clinical care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(2):345–51.
18. Douketis JD, Syed S, Li N, Narouze S, Radwi M, Duncan J, et al. A physician survey of perioperative neuraxial anesthesia management in patients on a direct oral anticoagulant. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(1):159–67.
19. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang C en, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest.* 2018;154(5):1121–201.
20. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 SUPPL. 6):160S-198S.
21. Kamali F, Wynne H. Pharmacogenetics of Warfarin. *Annu Rev Med.* 2010;61(1):63–75.
22. 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(9):823–33.
23. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *ACC Curr J Rev.* 2005;14(1):14.
24. Steib A, Barre J, Mertes M, Morel MH, Nathan N, Ozier Y, et al. Can oral vitamin K before elective surgery substitute for preoperative heparin bridging in patients on vitamin K antagonists? *J Thromb Haemost.* 2010;8(3):499–503.
25. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J. Temporary discontinuation of warfarin therapy: Changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med.* 1995;122(1):40–2.
26. Douketis JD, Murphy SA, Antman EM, Grip LT, Mercuri MF, Ruff CT, et al. Peri-operative Adverse Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin or Edoxaban: Analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Thromb*

- Haemost. 2018;118(6):1001–8.
27. Leary MC, Varade P. Perioperative Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(5):12.
 28. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF, White RH. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):884–90.
 29. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JI, Dager WE, Dunn AS, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest.* 2022;162(5):e207–43.
 30. Douketis J, Schulman S, Syed S. Reply to Dr Lessire et al. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(6):788.
 31. Tripodi A, Marongiu F, Moia M, Palareti G, Pengo V, Poli D, et al. The vexed question of whether or not to measure levels of direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures. *Intern Emerg Med.* 2018;13(7):1029–36.
 32. Griffiths R, Babu S, Dixon P, Freeman N, Hurford D, Kelleher E, et al. Guideline for the management of hip fractures 2020: Guideline by the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2021;76(2):225–37.
 33. Schulman S, Carrier M, Lee AYY, Shivakumar S, Blostein M, Spencer FA, et al. Perioperative management of dabigatran: A prospective cohort study. *Circulation.* 2015;132(3):167–73.
 34. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative Management of Patients with Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1469–78.
 35. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(14):963–81.
 36. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Efficacy, and Safety. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.*

- 2014;34(10):1077–90.
37. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: Results of the ISAR-CHOICE (intracoronary stenting and antithrombotic regimen: Choose between 3 high oral doses for immediate clopidogrel effect) . *Circulation*. 2005;112(19):2946–50.
 38. Rodgers A, MacMahon S, Collins R, Prentice C. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000;355(9212):1295–302.
 39. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Jarhult J, Nystrom M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: A randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth*. 2010;104(3):305–12.
 40. Devereaux PJ, Mrkoberada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1494–503.
 41. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJF. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest*. 2006;129(3):734–7.
 42. Gravlee GP. Risks of Noncardiac Surgery After Coronary Stenting. *Yearb Anesthesiol Pain Manag*. 2006;2006:15–6.
 43. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 SUPPL.):188S-203S.
 44. Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. The Management of Anticoagulation during Noncardiac Operations in Patients with Prosthetic Heart Valves. A Prospective Study. *Surv Anesthesiol*. 1979;23(6):365-366.
 45. D’addio VJ, Clagett GP. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. *Perspect Vasc Surg*

- Endovasc Ther. 2005;17(2):176–7.
46. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, Robinson M, Zondag M, Turpie I, et al. Brief communication: Preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med.* 2007;146(3):184–7.
 47. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure: Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost.* 2015;113(3):625–32.
 48. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AGG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: The Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2211–8.
 49. Inohara T, Xian Y, Liang L, Matsouaka RA, Saver JL, Smith EE, et al. Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-Vitamin K antagonist vs Vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(5):463–73.
 50. Riederer F. Anticoagulant reversal, blood pressure levels and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *J fur Neurol Neurochir und Psychiatr.* 2015;16(4):184–6.
 51. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–104.
 52. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2008;39(11):2993–6.
 53. Caldeira D, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2015;262(3):516–22.
 54. Tsvigoulis G, Lioutas V-A, Varelas P, Katsanos AH, Goyal N, Mikulik R, et al.

- Direct oral anticoagulant– vs vitamin K antagonist–related nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2017;89(11):1142–51.
55. Kurogi R, Nishimura K, Nakai M, Kada A, Kamitani S, Nakagawara J, et al. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin. *Neurology*. 2018;90(13):e1143–9.
 56. Boulouis G, Morotti A, Pasi M, Goldstein JN, Gurol ME, Charidimou A. Outcome of intracerebral haemorrhage related to non-Vitamin K antagonists oral anticoagulants versus Vitamin K antagonists: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(3):263–70.
 57. Lavoie A, Ratte S, Clas D, Demers J, Moore L, Martin M, et al. Preinjury Warfarin Use among Elderly Patients with Closed Head Injuries in a Trauma Center. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2004;56(4):802–7.
 58. Gaist D, Garcia Rodriguez LA, Hellfritzsch M, Poulsen FR, Halle B, Hallas J, et al. Association of antithrombotic drug use with subdural hematoma risk. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(8):836–46.
 59. Won SY, Dubinski D, Bruder M, Cattani A, Seifert V, Konczalla J. Acute subdural hematoma in patients on oral anticoagulant therapy: Management and outcome. *Neurosurg Focus*. 2017;43(5).
 60. Prior A, D’Andrea A, Robba C, Fiaschi P. Letter to the Editor Regarding “First Intracranial Pressure Monitoring or First Operation: Which One Is Better?” *World Neurosurg*. 2020;140:415–6.
 61. Mountain D, Sistenich V, Jacobs IG. Characteristics, management and outcomes of adults with major trauma taking pre-injury warfarin in a Western Australian population from 2000 to 2005: A population-based cohort study. *Med J Aust*. 2010;193(4):202–6.
 62. Smith K, Weeks S. The impact of preinjury anticoagulation therapy in the older adult patient experiencing a traumatic brain injury: a systematic review. *JBI Database Syst Rev Implement Reports*. 2013;11(6):133–56.
 63. Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A

- Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016;24(1):6–46.
64. Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ, et al. Rapid warfarin reversal in anticoagulated patients with traumatic intracranial hemorrhage reduces hemorrhage progression and mortality. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2005;59(5):1131–9.
 65. Steiner T, Poli S, Griebe M, Hüsing J, Hajda J, Freiburger A, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): A randomised trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):566–73.
 66. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9(7):840–55.
 67. Steiner T, Rosand J, Diring M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: Current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006;37(1):256–62.
 68. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprügel MI, Endres M, Haeusler KG, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018;83(1):186–96.
 69. Andrews H, Rittenhouse K, Gross B, Rogers FB. The Effect of Time to International Normalized Ratio Reversal on Intracranial Hemorrhage Evolution in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Trauma Nurs*. 2017;24(6):381–4.
 70. Watson VL, Louis N, Seminara B V., Paul Muizelaar J, Alberico A. Proposal for the rapid reversal of coagulopathy in patients with nonoperative head injuries on anticoagulants and/or antiplatelet agents: A case study and literature review. *Neurosurgery*. 2017;81(6):899–909.
 71. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001;115(1):145–9.

72. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex®) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2004;113(6):371–8.
73. Loftus CM. Anticoagulation and hemostasis in neurosurgery. *Anticoagulation Hemost Neurosurg.* 2016;1–404.
74. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res.* 2002;108(1):25–30.
75. Wiegele M, Schöch H, Haushofer A, Ortler M, Leitgeb J, Kwasny O, et al. Diagnostic and therapeutic approach in adult patients with traumatic brain injury receiving oral anticoagulant therapy: an Austrian interdisciplinary consensus statement. *Crit Care.* 2019;23(1):62.
76. Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and Their Reversal. *Transfus Med Rev.* 2007;21(1):37–48.
77. Woo CH, Patel N, Conell C, Rao VA, Faigeles BS, Patel MC, et al. Rapid warfarin reversal in the setting of intracranial hemorrhage: A comparison of plasma, recombinant activated factor vii, and prothrombin complex concentrate. *World Neurosurg.* 2014;81(1):110–5.
78. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: A phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2077–87.
79. Al-Majzoub O, Rybak E, Reardon DP, Krause P, Connors JM. Evaluation of Warfarin Reversal with 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate Compared to 3-Factor Prothrombin Complex Concentrate at a Tertiary Academic Medical Center. *J Emerg Med.* 2016;50(1):7–13.
80. Sarode R, Matevosyan K, Bhagat R, Rutherford C, Madden C, Beshay JE. Rapid warfarin reversal: A 3-factor prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa cocktail for intracerebral hemorrhage: Clinical article.

- J Neurosurg. 2012;116(3):491–7.
81. O’Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Miles Braun M. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *Jama*. 2006;295(3):293–8.
 82. Awad NI, Cocchio C. Activated prothrombin complex concentrates for the reversal of anticoagulant-associated coagulopathy. *P T*. 2013;38(11):696–701.
 83. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–93.
 84. Verma A, Ha ACT, Rutka JT, Verma S. What surgeons should know about non-Vitamin K oral anticoagulants a review. *JAMA Surg*. 2018;153(6):577–85.
 85. Eikelboom JW, Kozek-Langenecker S, Exadaktylos A, Batorova A, Boda Z, Christory F, et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Br J Anaesth*. 2018;120(4):645–56.
 86. Testa S, Legnani C, Tripodi A, Paoletti O, Pengo V, Abbate R, et al. Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients receiving direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(11):2194–201.
 87. Körber MK, Langer E, Köhr M, Wernecke K-D, Korte W, von Heymann C. In vitro and ex vivo Measurement of Prophylactic Dabigatran Concentrations with a New Ecarin-Based Thromboelastometry Test. *Transfus Med Hemotherapy*. 2017;44(2):100–5.
 88. Studt J -D., Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis LM, Fontana P, Korte W, et al. Accuracy and consistency of anti-Xa activity measurement for determination of rivaroxaban plasma levels. *J Thromb Haemost*. 2017;15(8):1576–83.
 89. Samama MM, Meddahi S, Samama CM. Pharmacology and laboratory testing of the oral Xa inhibitors. *Clin Lab Med*. 2014;34(3):503–17.

90. Pollack C V., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431–41.
91. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated With Factor Xa Inhibitors. *J Vasc Surg.* 2017;65(1):279–80.
92. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban. *N Engl J Med.* 2014;371(22):2141–2.
93. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1326–35.
94. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):871–98.
95. Lazio BE, Simard JM. Anticoagulation in Neurosurgical Patients. *Neurosurgery.* 1999;45(4):838–48.
96. Skardelly M, Mönch L, Roder C, Hockel K, Tatagiba MS, Ebner FH. Survey of the management of perioperative bridging of anticoagulation and antiplatelet therapy in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(11):2077–85.
97. Staerk L, Fosbøl EL, Lamberts M, Bonde AN, Gadsbøll K, Sindet-Pedersen C, et al. Resumption of oral anticoagulation following traumatic injury and risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1698-1705a.
98. Puckett Y, Zhang K, Blasingame J, Lorenzana J, Parameswaran S, Brooks, MD, FACS SE, et al. Safest Time to Resume Oral Anticoagulation in Patients with Traumatic Brain Injury. *Cureus.* 2018.
99. Tykocki T, Guzek K. Anticoagulation Therapy in Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2016;89:497–504.

100. Guha D, Coyne S, Macdonald RL. Timing of the resumption of antithrombotic agents following surgical evacuation of chronic subdural hematomas: a retrospective cohort study. *J Neurosurg*. 2016;124(3):750–9.
101. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Circulation*. 2018;138(1):37–47.
102. Poon MTC, Fonville AF, Salman RAS. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):660–7.
103. Martinez-Ramirez S, Ayres A, Gurol E, Rosand J, Greenberg S, Viswanathan A. Diagnostic Value of Lobar Microbleeds without Hemorrhagic Stroke: A Radiological-Pathological Correlation Study (S23.004). *Neurology*. 2012;78:S23.004-S23.004.
104. Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, Kamel H, Kourkoulis C, Schwab K, et al. Oral Anticoagulation and Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol*. 2017;82(5):755–65.
105. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest*. 2012;141(2):e326S-e350S.
106. Khan NR, Patel PG, Sharpe JP, Lee SL, Sorenson J. Chemical venous thromboembolism prophylaxis in neurosurgical patients: an updated systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2018;129(4):906–15.
107. Farooqui A, Hiser B, Barnes SL, Litofsky NS. Safety and efficacy of early thromboembolism chemoprophylaxis after intracranial hemorrhage from traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1576–82.
108. Hong N, Kim S Bin, Yang H-J, Son Y-J. Variability of response on prophylactic prasugrel for endovascular treatment of intracranial aneurysms: Clinical implications. Meckel S, editor. *PLoS One*. 2023;18(6):e0287190.
109. Nisson PL, Meybodi T, Secomb TW, Berger GK, Roe DJ, Lawton MT. Patients Taking Antithrombotic Medications Present Less Frequently with

- Ruptured Aneurysms. *World Neurosurg.* 2020;136:e132–40.
110. Matano F, Murai Y, Sato S, Koketsu K, Shirokane K, Ishisaka E, et al. Risk factors for ischemic complications in vascular reconstructive surgeries. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;193:105768.
 111. Nakamizo A, Michiwaki Y, Kawano Y, Amano T, Matsuo S, Fujioka Y, et al. Impact of antithrombotic treatment on clinical outcomes after craniotomy for unruptured intracranial aneurysm. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017 Oct;161:93–7.
 112. Nakamizo A, Amano T, Matsuo S, Michiwaki Y, Fujioka Y, Kawano Y. Clinical outcomes after craniotomy for unruptured intracranial aneurysm in patients with coronary artery disease. *J Clin Neurosci.* 2017;46:113–7.
 113. Okano A, Oya S, Fujisawa N, Tsuchiya T, Indo M, Nakamura T, et al. Analysis of risk factors for chronic subdural haematoma recurrence after burr hole surgery: Optimal management of patients on antiplatelet therapy. *Br J Neurosurg.* 2014;28(2):204–8.
 114. Wada M, Yamakami I, Higuchi Y, Tanaka M, Suda S, Ono J, et al. Influence of antiplatelet therapy on postoperative recurrence of chronic subdural hematoma: A multicenter retrospective study in 719 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;120:49–54.
 115. Enomoto Y, Yoshimura S, Sakai N, Egashira Y. Current perioperative management of anticoagulant and antiplatelet use in neuroendovascular therapy: Analysis of JR-NET1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54(1):9–16.
 116. Hebert S, Clavel P, Maier B, Mizutani K, Delvoye F, Lapergue B, et al. Benefits and Safety of Periprocedural Heparin During Thrombectomy in Patients Contra-Indicated for Alteplase. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(10).
 117. Darkwah Oppong M, Gembruch O, Pierscianek D, Köhrmann M, Kleinschnitz C, Deuschl C, et al. Post-treatment Antiplatelet Therapy Reduces Risk for Delayed Cerebral Ischemia due to Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Clin Neurosurg.* 2019;85(6):827–33.

118. Lopes RD, Guimarães PO, Kolls BJ, Wojdyla DM, Bushnell CD, Hanna M, et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. *Blood*. 2017;129(22):2980–7.
119. Ogawa Y, Tominaga T. Sellar and parasellar tumor removal without discontinuing antithrombotic therapy. *J Neurosurg*. 2015;123(3):794–8.
120. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29(1):4–11.
121. van de Graaf RA, Chalos V, del Zoppo GJ, van der Lugt A, Dippel DWJ, Roozenbeek B. Periprocedural antithrombotic treatment during acute mechanical thrombectomy for ischemic stroke: A systematic review. *Front Neurol*. 2018;9(APR).
122. Dalkara T, Arsava EM. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(12):2091–9.
123. Marie-Luise VB, Konstantin S, Alexander S, Sue C, Ildiko K, Michael L, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819–35.
124. von der Brölie C, Doukas A, Naumann R, Dempfle A, Larsen N, Synowitz M, et al. Clinical and radiological course of intracerebral haemorrhage associated with the new non-vitamin K anticoagulants. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(1):101–9.
125. Tempaku A. Intracranial hemorrhage during administration of a novel oral anticoagulant. *J Rural Med*. 2016;11(2):69–72.
126. Ieko M, Naitoh S, Yoshida M, Takahashi N. Profiles of direct oral anticoagulants and clinical usage—dosage and dose regimen differences. *J Intensive Care*. 2016;4(1):19.
127. Mees SMD, Kerr RS, Rinkel GJE, Algra A, Molyneux AJ. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the

- International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol*. 2012;259(4):679–83.
128. Jabbarli R, Reinhard M, Roelz R, Shah M, Niesen WD, Kaier K, et al. Early identification of individuals at high risk for cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The BEHAVIOR score. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(10):1587–92.
129. Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(12).
130. Stein SC, Browne KD, Chen XH, Smith DH, Graham DI. Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: An autopsy study. *Neurosurgery*. 2006;59(4):781–7.
131. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*. 2003;110(5–6):255–8.
132. Juvela S, Hillbom M, Kaste M. Platelet thromboxane release and delayed cerebral ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1991;74(3):386–92.
133. Ohkuma H, Suzuki S, Kimura M, Sobata E. Role of platelet function in symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1991;22(7):854–9.
134. Gallia GL, Tamargo RJ. Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2006;28(7):750–8.
135. Chaichana KL, Pradilla G, Huang J, Tamargo RJ. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2010;73(1):22–41.
136. Pradilla G, Chaichana KL, Hoang S, Huang J, Tamargo RJ. Inflammation and Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):365–79.
137. Wanke I, Forsting M. Stents for intracranial wide-necked aneurysms: More than mechanical protection. *Neuroradiology*. 2008;50(12):991–8.

138. Dorhout Mees SM, Van Den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJE. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2).
139. Nagahama Y, Allan L, Nakagawa D, Zanaty M, Starke RM, Chalouhi N, et al. Dual antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Association with reduced risk of clinical vasospasm and delayed cerebral ischemia. *J Neurosurg.* 2018;129(3):702–10.
140. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost.* 2013;111(1):14–8.
141. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke.* 2003;34(7):1710–6.
142. Molina CA, Selim MH. The dilemma of resuming anticoagulation after intracranial hemorrhage little evidence facing big fears. *Stroke.* 2011;42(12):3665–6.
143. Pasquini M, Charidimou A, Van Asch CJJ, Baharoglu MI, Samarasekera N, Werring DJ, et al. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014;45(9):2643–8.
144. Maeda K, Koga M, Okada Y, Kimura K, Yamagami H, Okuda S, et al. Nationwide survey of neuro-specialists' opinions on anticoagulant therapy after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci.* 2012;312(1–2):82–5.
145. Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, Del Giudice A, Lip GYH, Kuramatsu JB, et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology.* 2017;89(7):687–96.
146. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke.* 2010;41(12):2860–6.
147. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, Carlberg B, Van Rompaye B, Wiklund

- PG, et al. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment after Intracerebral Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017;48(2):314–20.
148. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–62.
149. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: Traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1486–90.
150. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032–60.
151. Kang HS, Kwon BJ, Roh HG, Yoon SW, Chang HW, Kim JE, et al. Intra-arterial tirofiban infusion for thromboembolism during endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2008;63(2):230–7.
152. Hwang G, Jung C, Park SQ, Kang HS, Lee SH, Oh CW, et al. Thromboembolic Complications of Elective Coil Embolization of Unruptured Aneurysms. *Neurosurgery*. 2010;67(3):743–8.
153. Roffman DS. Developments in Oral Antiplatelet Agents for the Treatment of Acute Coronary Syndromes. *J Pharm Pract*. 2016;29(3):239–49.
154. Cho W-S, Lee J, Ha EJ, Kim KH, Lee J, Cho YD, et al. Low-Dose Prasugrel vs Clopidogrel-Based Tailored Premedication for Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysms. *Neurosurgery*. 2019;85(1):E52–9.