

Κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση των αντιπηκτικών στην επείγουσα χειρουργική και το τραύμα

Σ.Γ. Πανουσόπουλος MD,PhD

Εισαγωγή

Οι δύο βασικοί πυλώνες του προβληματισμού που αφορά τη χρήση αντιπηκτικών είναι ο κίνδυνος αιμορραγίας και ο κίνδυνος φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οποιαδήποτε οξεία προσβολή οδηγεί τον ασθενή επείγοντως στο χειρουργείο κρύβει δυνητικά τον κίνδυνο αιμορραγίας ακόμα και χωρίς την πρότερη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων, μέσω της οδού της υποξίας, υποθερμίας και οξέωσης. Στον αντίποδα, αυτή η ομάδα ασθενών συγκεντρώνει κατά κανόνα αρκετούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ και μόνη η γενόμενη επέμβαση τους κατατάσσει στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Στην προσέγγισή μας λοιπόν, οφείλουμε να συμπεριλάβουμε τρία βασικά στάδια χειρισμού. Αρχικά θα πρέπει να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα για τη διατήρηση των συνθηκών που επιτρέπουν την σωστή λειτουργία του συστήματος πήξης, μέσω συνεχούς και επαρκούς ανάνηψης με στόχο την αποφυγή οξέωσης, υποξίας και υποθερμίας. Στη συνέχεια, πρέπει να εκτιμήσουμε την κατάσταση πηκτικής ικανότητας του ασθενούς. Η πιθανή λήψη αντιπηκτικών πρέπει να εκτιμάται, και η αναστροφή της δράσης τους να ξεκινά πριν τη χειρουργική παρέμβαση. Και τέλος, θα πρέπει οι ασθενείς να εντάσσονται στο κατάλληλο σχήμα θρομβοπροφύλαξης.

Φαρμακευτικοί αντιπηκτικοί παράγοντες

Ηπαρίνη

Η ηπαρίνη είναι ο αρχαιότερος των χρησιμοποιούμενων αντιπηκτικών παραγόντων. Εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα, τα οποία είναι η ταχεία δράση της και η ευχερής αναστροφή της όταν απαιτείται. Σημαντικό μειονέκτημα είναι ότι η χορήγησή της γίνεται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, οπότε δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκτός νοσοκομείου[1].

Βαρφαρίνη

Η βαρφαρίνη είναι αναστολέας της βιταμίνης K. Χρησιμοποιήθηκε από το 1954 μέχρι σήμερα ως θρομβοπροφυλακτικό φάρμακο σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Βασικό πλεονέκτημά της ήταν η από του στόματος χορήγηση. Απαιτούνται όμως συχνοί επανέλεγχοι του INR για ρύθμιση της δόσης, καθώς εμφανίζει αλληλεπιδράσεις με πολλά φάρμακα αλλά και τροφές, ενώ το ωφέλιμο εύρος συγκέντρωσής της είναι σχετικά περιορισμένο[2].

Χαμηλού μοριακού Βάρους Ηπαρίνη (XMBH)

Ομάδα που περιλαμβάνει πλήθος παραγώγων της ηπαρίνης. Προκύπτουν από τον κατακερματισμό του μορίου της ηπαρίνης. Η χορήγησή τους γίνεται με υποδόρια ένεση μία ή δύο φορές ημερησίως. Παρακολούθηση της δράσης τους δεν απαιτείται τόσο συχνά όσο της βαρφαρίνης[3].

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Φάρμακα που αναστέλλουν την ικανότητα των αιμοπεταλίων να συγκολλούνται και να δημιουργήσουν θρόμβο. Η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη είναι χαρακτηριστικοί εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής. Κατά κανόνα η δράση τους είναι μόνιμη, δηλαδή διαρκεί καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του αιμοπεταλίου. Παρέρχεται με την είσοδο στην κυκλοφορία νέων αιμοπεταλίων, τυπικά σε 7-10 μέρες[4].

Νέα από του στόματος αντιπηκτικά

Πρόσφατα, έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέοι αντιπηκτικοί παράγοντες, αναστολείς της θρομβίνης και του παράγοντα Χα, με κυριότερο χαρακτηριστικό τους την από του στόματος χορήγηση και το ευρύ θεραπευτικό «παράθυρο». Κοινό μειονέκτημά τους, και στόχος έρευνας παγκοσμίως είναι η απουσία προς το παρόν αντιδότη. Στην Ελλάδα η χρήση τους είναι περιορισμένη[5-8].

Κατευθυντήριες οδηγίες - Αναστροφή αντιπηκτικών

ASH 2011 & ACCP 2012 (ΗΠΑ)[9,10]

Πίνακας 1: Αναστροφή ΧΜΒΗ και Φονδαπαρινόξης

Μη επείγουσα	Επείγουσα (χωρίς αιμορραγία)	Επείγουσα (με αιμορραγία)
Μη χορήγηση την ημέρα της επέμβασης	Αναμονή 12-24 ωρών αν δυνατό	<ul style="list-style-type: none"> • Παρακράτηση δόσης • Αντίδοτο • Αναζωογόνηση • Τρανεξαμικό οξύ, Αμινοκαπροϊκό οξύ • Μετάγγιση • Διερεύνηση αιμορραγίας
Σχήματα μονής δόσης: ½ δόση την προηγούμενη	Αν όχι σκεφθείτε πρωταμίνη	Πρωταμίνη
Σχήματα διπλής δόσης: Μη χορήγηση απογευματινής δόσης την προηγούμενη		Σκεφθείτε ανασυνδρασμένο παράγοντα VIIa

Πίνακας 2: Δόση πρωταμίνης για αναστροφή ηπαρίνης και ΧΜΒΗ

Παράγοντας*	Χρόνος ημιζωής	Δόση πρωταμίνης
Όλοι οι παράγοντες	Μέγιστη δόση 50mg	
Ηπαρίνη	1-2 ώρες	1mg για κάθε 90-100mg ηπαρίνης που χορηγήθηκαν τις τελευταίες 2-3 ώρες
Ενοξαπαρίνη	4½ ώρες	1mg για κάθε 1mg ενοξαπαρίνης που χορηγήθηκαν τις τελευταίες 8

		ώρες
Άλλες ΧΜΒΗ	2-4 ώρες	1mg για κάθε 100mg ΧΜΒΗ που χορηγήθηκαν τις τελευταίες 8 ώρες

***Η ημιζωή παρατείνεται με την ΥΔ χορήγηση. Απαιτείται παρακολούθηση του PTT (ηπαρίνη), ή των επιπέδων αντι-Χα (ΧΜΒΗ) με επαναληπτική μισή δόση αν η αιμορραγία συνεχίζεται.**

Η πρωταμίνη αναστέλλει περίπου το 60% της δράσης των ΧΜΒΗ, ανώ δεν θεωρείται αντίδοτο της Φονταπαρινόξης. Η χρήση rFVIIa είναι σύσταση κατηγορίας 2C και μη επαρκώς τεκμηριωμένη.

Πίνακας 3: Αναστροφή Βαρφαρίνης

Μη επείγουσα	Επείγουσα (χωρίς αιμορραγία)	Επείγουσα (με αιμορραγία)
Διακοπή 5 ημέρες προ της επέμβασης	Αναμονή 6-24 ωρών αν δυνατό, με χορήγηση 5-10mg βιτ.Κ (PO/IV)	<ul style="list-style-type: none"> • Παρακράτηση δόσης • Αντίδοτο • Αναζωογόνηση • Τρανεξαμικό οξύ, Αμινοκαπροϊκό οξύ • Μετάγγιση • Διερεύνηση αιμορραγίας
Έλεγχος INR 1-2 ημέρες προ της επέμβασης: Αν >1,5 χορήγηση 1-2mg βιτ.Κ από το στόμα	Αν όχι, χορήγηση FFP ή PCC προ της επέμβασης, με επανάληψη σε 6-12 ώρες αν το INR παραμένει υψηλό.	Χορήγηση 5-10mg βιτ.Κ IV, με επανάληψη ανά 12 ώρες αν απαραίτητο
	Χορήγηση 5-10mg βιτ.Κ (PO/IV) αν απαιτείται παρατεταμένη αναστροφή.	FFP ή PCC, με επανάληψη ανά 6-12 ώρες αν απαραίτητο

Πίνακας 4: Αναστροφή Αντισταμοπεταλιακών

Μη επείγουσα	Επείγουσα (χωρίς αιμορραγία)	Επείγουσα (με αιμορραγία)
Διακοπή 5-10 ημέρες προ της επέμβασης	Σκεφθείτε μετάγγιση αιμοπεταλίων προ υψηλού κινδύνου	<ul style="list-style-type: none"> • Παρακράτηση δόσης

	αιμορραγίας παρεμβάσεων	<ul style="list-style-type: none"> • Αντίδοτο • Αναζωογόνηση • Τρανεξαμικό οξύ, Αμινοκαπροϊκό οξύ • Μετάγγιση • Διερεύνηση αιμορραγίας
		Μετάγγιση αιμοπεταλίων

Η κλοπιδογρέλη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 7-10 ώρες. Η ασπιρίνη σε χαμηλή δόση (150mg ημερησίως) έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2-4 ½ ώρες, ενώ σε υπερδοσολογία (>4000mg), 15-30 ώρες. Κυκλοφορούντα επίπεδα του φαρμάκου ή/και μεταβολίτες μπορούν να αναστείλουν και τα μεταγγιζόμενα αιμοπετάλια, είναι λοιπόν σημαντικό να γνωρίζουμε την ακριβή τελευταία δόση και τότε χορηγήθηκε.

Πίνακας 5: Αναστροφή Δαμπιγκατράνης

Μη επείγουσα	Επείγουσα
Διακοπή : <ul style="list-style-type: none"> • Αν CrCl > 50ml/min, διακοπή για 1-2 ημέρες • Αν CrCl < 50ml/min, διακοπή για 3-5 ημέρες 	Διακοπή και έλεγχος aPTT: <ul style="list-style-type: none"> • Αν aPTT φυσιολογικό, δεν ενοχοποιείται • Αν aPTT παρατεταμένο, σκεφθείτε PCC, aPCC, rFVIIa, αιμοδιαδιήθηση

Επισημάνσεις

Οι παραπάνω οδηγίες, φέρουν σήμανση κατηγορίας 1B όσον αφορά την αναστροφή δράσης των αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών σε μη επείγουσα βάση, ενώ για την επείγουσα αναστροφή οι συστάσεις είναι κατηγορίας 2A-2C.

Σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες ο χειρουργικός έλεγχος της αιμορραγίας και τα πρωτόκολλα μαζικής μετάγγισης είναι πολλές φορές το μοναδικό όπλο που έχουμε στη διάθεσή μας.

Επείγουσα χειρουργική και παράγοντες αιμόστασης

Η μετάγγιση αίματος και παραγώγων του υπήρξε για πολλά χρόνια βασικό –σχεδόν μόνο- συστατικό στην αντιμετώπιση του ασθενούς με απειλητική αιμορραγία. Τις τελευταίες δεκαετίες, μεγάλη σημασία δόθηκε στην αναζωογόνηση του τραυματία και του βαρέως πάσχοντος από τα πρώτα σημάδια της καταπληξίας[11]. Αργότερα τονίστηκε ότι η ιστική υποξία, η υποθερμία και η οξέωση έχουν ενοχοποιηθεί για την αποδιοργάνωση της πηκτικότητας και την εμφάνιση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας σε τραυματίες και βαρέως πάσχοντες χειρουργικούς ασθενείς, σε όλη

την περιεγχειρητική περίοδο[12,13]. Για την πρόληψη και αντιμετώπιση του φαινομένου αυτού έχουν θεσπιστεί σαφή πρωτόκολλα ανάληψης βάσει στόχων, τα οποία πλέον περιλαμβάνουν πρωτόκολλα μαζικής μετάγγισης για ασθενείς που χρειάζονται εξ ολοκλήρου αντικατάσταση του κυκλοφορούντος όγκου τους ή μετάγγιση άνω του 50% αυτού σε διάστημα 3 ωρών. Τα πρωτόκολλα αυτά προβλέπουν τη μετάγγιση αίματος, πλάσματος και αιμοπεταλίων –ή ολικού αίματος- και την αναπλήρωση των παραγόντων πήξης[14-15].

Συμπεράσματα

Η ομάδα ασθενών που χρειάζονται επείγουσα χειρουργική φροντίδα ενώ παίρνουν αντιθρομβωτική αγωγή ολοένα αυξάνεται. Νέοι φαρμακευτικοί αντιπηκτικοί παράγοντες μπαίνουν σε καθημερινή χρήση, ενώ λόγω των ιδιαιτεροτήτων των ασθενών αυτών, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τον σχηματισμό σαφών και ισχυρών κατευθυντήριων οδηγιών όσον αφορά την επείγουσα αντιστροφή της αντιπηξίας. Παράλληλα, ωστόσο, η κατανόησή μας του φαινομένου σταδιακά βελτιώνεται, και συνεχώς αξιολογούνται και σε πολλές περιπτώσεις υιοθετούνται νέα μέτρα για την αντιμετώπιση ή πρόληψη απειλητικής περιεγχειρητικής αιμορραγίας στους ασθενείς αυτούς.

Είναι σαφές ότι η έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση τέτοιων περιπτώσεων είναι έργο μιας ομάδας ειδικών. Απαιτείται εξοικείωση της χειρουργικής ομάδας με μία ευρεία ποικιλία αιτίων παθολογικής πηκτικότητας, και με τους αντίστοιχους αλγορίθμους προς αντιμετώπισή των, αλλά και έγκαιρη ανάμειξη άλλων ειδικοτήτων όπου αυτό χρειάζεται.

Βιβλιογραφία

1. Volpi N. Time to recommend heparin and low-molecular-weight heparins in thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9):2224-6.
2. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest*. 2012;141(2_suppl):e44S-e88S.
3. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest*. 2012;141(2_suppl):e24S-e43S.
4. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest*. 2012;141(2_suppl):e89S-e119S.
5. Cheng JW, Barillari G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Jan 3.
6. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants compared with vitaminK-antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism- a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2013 Dec 13.
7. Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Rev*. 2013 Nov 28.
8. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):275-84.
9. American Society of Hematology 2011 Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults
10. Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines (February 2012)
11. Angele MK, Schneider CP, Chaudry IH. Bench-to-bedside review: latest results in hemorrhagic shock. *Crit Care*. 2008;12(4):218.
12. Macleod JB, Winkler AM, McCoy CC, Hillyer CD, Shaz BH. Early trauma induced coagulopathy (ETIC): Prevalence across the injury spectrum. *Injury*. 2013 Nov 20.
13. Palmer L, Martin L. Traumatic coagulopathy-Part 1: Pathophysiology and diagnosis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2013 Dec 30.
14. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. *Br J Anaesth*. 2013 Dec;111
15. Elmer J, Wilcox SR, Raja AS. Massive transfusion in traumatic shock. *J Emerg Med*. 2013 Apr;44(4):829-38.

**Κάλυψη από τις υπηρεσίες αιμοδοσίας των
ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή που υποβάλλονται
σε χειρουργική επέμβαση**

Δρ Ελισάβετ Ι. Γρουζή

Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια

Νοσοκομειακής Υπηρεσίας Αιμοδοσίας, Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

Εισαγωγή

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα, έχουν ανάγκη άμεσης αναστροφής της αντιπηκτικής τους δράσης όταν εμφανίσουν αιμορραγική επιπλοκή ή όταν πρόκειται να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική ή διαγνωστική επέμβαση (π.χ. καρδιακός καθετηριασμός) για να μην προκληθεί αιμορραγία. Οι αιμορραγικές επιπλοκές ταξινομούνται ως προς την βαρύτητα σε χαμηλής βαρύτητας, μέσης, υψηλής και απειλητικής για τη ζωή (πίνακας 1). Στις περιπτώσεις που η αιμορραγία είναι χαμηλής ή μέσης βαρύτητας ή όταν η διενέργεια της επέμβασης μπορεί να περιμένει, συνήθως η διακοπή των αντιθρομβωτικών φαρμάκων και η εφαρμοζόμενη υποστηρικτική θεραπεία αποτελούν την κατάλληλη προσέγγιση, και είναι επαρκείς. Αντίθετα στις περιπτώσεις αιμορραγίας υψηλής βαρύτητας ή απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας ή όταν η επέμβαση είναι επείγουσα απαιτείται ειδική αναστροφή της δράσης τους, ενώ είναι απαραίτητη η συμβολή της αιμοδοσίας τόσο για τη χορήγηση των ενδεικνυόμενων παραγώγων αίματος, όσο και συμβουλευτικά. Από την άλλη μεριά είναι γνωστό ότι οι διάφορες επεμβάσεις, όπως και για τη θρόμβωση, έτσι και για την αιμορραγία, ταξινομούνται σε χαμηλού, μέτριου και υψηλού κινδύνου, παράγων που επίσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση αιμορραγικής επιπλοκής ανάλογα με τη βαρύτητα
<ul style="list-style-type: none">▪ Χαμηλής βαρύτητας: ρινορραγία, ουλορραγία
<ul style="list-style-type: none">▪ Μέσης βαρύτητας
<ul style="list-style-type: none">▪ Υψηλής βαρύτητας:<ul style="list-style-type: none">– Πτώση Hb \geq 2g/L– Μετάγγιση \geq 2 μονάδες ΣΕ– Θέση Αιμορραγίας: ενδοφθalmική, ενδοαρθρική, περικαρδιακή, ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος
<ul style="list-style-type: none">▪ Απειλητική για την ζωή<ul style="list-style-type: none">– Πτώση Hb \geq 5 g/L– Μετάγγιση \geq 4 μονάδες ΣΕ– Θέση Αιμορραγίας: ενδοκρανιακή

Στα γενικά μέτρα αντιμετώπισης και πρόληψης της αιμορραγικής επιπλοκής από αντιπηκτικά ή αντ αιμοπεταλιακά φάρμακα, ανεξαρτήτως σκευάσματος, πρωταρχική

σημασία έχει η διακοπή του φαρμάκου.(1) Επιπλέον μεγάλη σημασία έχει ο χρόνος λήψης της τελευταίας δόσης, ειδικά στα νέα αντιπηκτικά, και οπωσδήποτε η γνώση του χρόνου ημισείας ζωής του. Σημαντικές πληροφορίες δίνονται από το ιστορικό σχετικά με την υπερδοσολογία, την νεφρική λειτουργία, τα συγχορηγούμενα φάρμακα τα οποία ενδεχομένως παρουσιάζουν αλληλεπίδραση με τα αντιπηκτικά, τα συνοδά νοσήματα, ενώ η διερεύνηση της αιτίας της αιμορραγίας είναι επίσης σημαντική γιατί σε μεγάλο ποσοστό ασθενών υπάρχει υποκείμενη βλάβη. Τέλος ο εργαστηριακός έλεγχος είναι απαραίτητος και θα καθορίσει την θεραπευτική στρατηγική που θα ακολουθηθεί. Θα πρέπει να περιλαμβάνει απαραίτητως τη διενέργεια γενική αίματος κυρίως για την εκτίμηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης (Hb) και των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ), βιοχημικό έλεγχο για την εκτίμηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, καθώς και τις δοκιμασίες αιμόστασης. Αυτές περιλαμβάνουν τις δοκιμασίες ανίχνευσης που είναι ο χρόνος προθρομβίνης (PT-INR), ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και το ινωδογόνο, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να χρειασθούν πιο εξειδικευμένες εξετάσεις όπως μέτρηση της anti-Xa δραστηριότητας [για τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWHs) ή το Fondaparinux] ή χρόνος θρομβίνης (TT) και χρόνος εκαρίνης για το Dabigatran.

Στην περίπτωση μαζικής αιμορραγίας είναι απαραίτητη η εφαρμογή “πρωτοκόλλου μαζικής αιμορραγίας” με στόχο την αποκατάσταση της αιμοδυναμικής ισορροπίας με την χορήγηση υγρών (κρυσταλλοειδή ή/και κολλοειδή), την διόρθωση της υποθερμίας και της οξέωσης, και τέλος με τη μετάγγιση παραγώγων αίματος ώστε να διατηρείται η Hb πάνω από 8 gr/dl, τα ΑΜΠ πάνω από 50-75.000/μl και για ορισμένες επεμβάσεις πάνω από 100.000/μl (επεμβάσεις εγκεφάλου ή οφθαλμού), ο PT και aPTT να μην είναι παρατεταμένοι περισσότερο από 1,5 φορά πάνω από τις φυσιολογικές τιμές, και τα επίπεδα του ινωδογόνου να είναι πάνω από 1-1,5 gr/dl.(2)

Μετάγγιση Συμπυκνωμένων Ερυθρών (ΣΕ)

Για την διατήρηση και αύξηση της αιμοσφαιρίνης είναι απαραίτητη η μετάγγιση ΣΕ, που αποτελούν και το κατ’ εξοχήν παράγωγο που εννοούμε όταν λέμε μετάγγιση αίματος. Παράγονται από το ολικό αίμα μετά την αφαίρεση μέρους του πλάσματος, ο όγκος μια της μονάδος είναι περίπου 280±50 ml, ο Hct 65-75%, ενώ η ολική Hb της μονάδος είναι τουλάχιστον 45 gr. Περιέχουν διαφορετικό αριθμό λευκών ανάλογα με τον τρόπο παρασκευής ($2-3 \times 10^9$), ενώ η μετάγγιση μιας μονάδας ΣΕ στον ενήλικα προκαλεί αύξηση της Hb κατά 1 g/dl. Επειδή η μετάγγιση δεν έχει μόνο οφέλη αλλά συνδέεται και με κινδύνους, διάφορες επιστημονικές ομάδες και ενώσεις ανά τον κόσμο έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων του, συμπεριλαμβανομένης και της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.(3)

Για πολλά χρόνια το όριο για μετάγγιση ερυθρών ήταν η τιμή Hb=10g/dl. Όμως μελέτες σε μάρτυρες του Ιεχωβά έδειξαν ότι αύξηση της θνητότητας παρατηρήθηκε

σε τιμές Hb<5g/dl, ενώ σε εθελοντές με οξεία ισοογκαιμική αναιμία δεν παρατηρήθηκε ανεπαρκής οξυγόνωση σε τιμές Hb περίπου 5g/dl. Σημαντικός σταθμός στον καθορισμό του ουδού μετάγγισης ήταν η μελέτη TRICC κατά την οποία δείχθηκε ότι στους ασθενείς ΜΕΘ κατά τη διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7-9 g/dl σε σχέση με 10-12 g/dl δεν υπήρχαν διαφορές στην μακροχρόνια θνησιμότητα, τις λοιμώξεις ή το χρόνο σε μηχανική υποστήριξη, ενώ η συγκεκριμένη πολιτική ήταν ασφαλής σε ασθενείς με στηθάγχη και οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.(4) Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και πρόσφατη μεταανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2012.(5) Ωστόσο στους ασθενείς με οξεία απώλεια αίματος δεν υπάρχει ένα γενικό όριο για μετάγγιση που αφορά το σύνολο των ασθενών, γι' αυτό η κλινική εκτίμηση είναι απαραίτητη. Ως εκ τούτου η απόφαση για μετάγγιση θα πρέπει να βασίζεται εκτός από την συγκέντρωση της Hb, στην ποσότητα του απολεσθέντος αίματος, στην κλινική κατάσταση του ασθενούς και στην πιθανότητα για περαιτέρω απώλεια αίματος.(3),(6) Επιπλέον συχνά ασθενείς με οξεία αιμορραγία μπορεί να έχουν πλασματικά υψηλές τιμές αιματοκρίτη λόγω αιμοσυμπύκνωσης. Πάντως σχεδόν όλες οι οδηγίες που έχουν εκδοθεί συμφωνούν ότι:

- Σε Hb > 10g/dl σπάνια χρειάζεται μετάγγιση
- Σε Hb 7- 10g/dl εξατομικεύεται η αντιμετώπιση
- Σε Hb <7 g/dl σχεδόν πάντα χρειάζεται μετάγγιση

Σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν τη χαμηλή τιμή Hb λόγω μεγάλης ηλικίας ή συνυπαρχόντων καρδιακών και αναπνευστικών νοσημάτων, το όριο μετάγγισης θα πρέπει να τεθεί σε τιμές Hb περί τα 8 g/dl. Τέλος οι πολύ πρόσφατες οδηγίες που εκδόθηκαν από την Βρετανική Αιματολογική Εταιρεία (BSH) αναφέρουν ότι σε τραύμα εγκεφάλου με ενδείξεις εγκεφαλικής ισχαιμίας καλόν είναι να διατηρείται η Hb >9,0 g/dl, ενώ σε υπαραχνοειδή αιμορραγία, επιπλοκή που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή, ο στόχος Hb είναι 8,0–10,0 g/ dl (Grade 2D).(7)

Θεραπεία της διαταραχής της αιμόστασης

Για να προλάβουμε ή να αντιμετωπίσουμε τις αιμορραγικές επιπλοκές από τα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα με την αναστροφή της δράσης τους, έχουμε στη διάθεσή μας το πλάσμα και τα παράγωγά του [έγκαιρα κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen plasma, FFP), κρυοίζημα, προθρομβινικό σύμπλεγμα (Prothrombin Complex Contertrate, PCC), ενεργοποιημένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (Activated Prothrombin Complex Contertrate, aPCC), συμπυκνωμένο ινωδογόνο] καθώς και τα συμπυκνωμένα αιμοπετάλια που παρέχονται από τις αιμοδοσίες, αλλά και φαρμακευτικούς παράγοντες όπως η πρωταμίνη, η βιταμίνη K, η δεσμοπρεσσίνη (DDAVP), το τρανεξαμικό οξύ και ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγων VII (r-FVIIa).

Το FFP παρασκευάζεται από το ολικό αίμα μετά από φυγοκέντρηση και πρέπει να καταψυχθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την συλλογή του με σύστημα που εξασφαλίζει την πλήρη κατάψυξη του παραγώγου σε θερμοκρασία μικρότερη των –30°C μέσα σε μια ώρα.(3) Περιέχει φυσιολογικά επίπεδα όλων των σταθερών

παραγόντων πήξης, λευκωματίνη, ανοσοσφαιρίνες και τουλάχιστον το 70% της αρχικής ποσότητας του παράγοντα VIII (FVIII). Η χορήγηση του FFP ενδείκνυται σε έλλειψη πολλών παραγόντων πήξης που συνοδεύεται από σοβαρή αιμορραγία ή και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), σε έλλειψη μεμονωμένων παραγόντων πήξης όταν δεν υπάρχει προϊόν που είναι ασφαλές για την μετάδοση ιών (αφορά τον FV), καθώς και σε αντικατάσταση πλάσματος σε ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Ως εκ τούτου μπορεί να χορηγηθεί για την αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων, δεδομένου ότι αυτά ανάλογα με το είδος προκαλούν ανεπάρκεια παραγόντων πήξης. Για την χορήγησή του πρέπει να είναι γνωστή η ομάδα αίματος του ασθενούς, απαιτείται απόψυξη του παραγώγου, ο χρόνος χορήγησής του ανέρχεται σε 30-40 λεπτά, ενώ η συνήθως χορηγούμενη δόση είναι από 10-15 έως 30ml /Kg. Σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του FFP είναι η μετάδοση λοιμώξεων, οξεία πνευμονική βλάβη που συνδέεται με τη μετάγγιση (σύνδρομο TRALI), και η υπερφόρτωση κυκλοφορίας ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα, που εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά στους οποίους χορηγείται FFP για αναστροφή της δράσης τους. Αντίθετα οι προαιμοστατικοί παράγοντες (PCC, aPCC, r-FVIIa) που έχουν στόχο την αύξηση παραγωγής θρομβίνης, περιέχουν μεγάλη ποσότητα παραγόντων πήξης σε μικρό όγκο, οπότε αποφεύγεται ο κίνδυνος υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας που υπάρχει με το FFP. Όμως συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χορηγούνται για την αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων.

Το PCC (BERIPLEX και Octaplex) παράγεται από τη βιομηχανική κλασματοποίηση του ανθρώπινου πλάσματος και περιέχει τους εξαρτώμενους από τη βιταμίνη K παράγοντες πήξης II, VII, IX, και X, καθώς και τους ανασταλτές της πήξης πρωτεΐνη C και S (PC, PS).(2) Το PCC φέρει έγκριση μόνο για τη θεραπεία συγγενούς ανεπάρκειας παραγόντων πήξης και για την αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών (Grade 1B).(8),(9),(10) Η απαιτούμενη δόση υπολογίζεται σύμφωνα με αλγόριθμο που βασίζεται στο βάρος του ασθενούς, την μετρούμενη τιμή INR και την τιμή στόχο του INR για τον συγκεκριμένο ασθενή. Ο αλγόριθμος ποικίλει ανάλογα με το σκεύασμα. Διάλυμα περίπου 60 ml PCC ισοδυναμεί με 1500 ml FFP. Εκτός από το PCC υπάρχει και το aPCC (FEIBA και Autoplex-T) το οποίο περιέχει ενεργοποιημένο FVII (FVIIa), γι' αυτό και συνδέεται με μεγαλύτερες θρομβωτικές επιπλοκές και δεν χορηγείται για την αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών.

Ο r-FVIIa οδηγεί στην αύξηση παραγωγής θρομβίνης μέσω του ιστικού παράγοντα (TF) και της εξωγενούς οδού της πήξης, αλλά και με ανεξάρτητο μηχανισμό από τον TF (συνδεδεμένος στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων επιτυγχάνει παραγωγή FXa).(2) Ο ανεξάρτητο από τον TF αυτός μηχανισμός είναι και ο σημαντικότερος γιατί η οδός αυτή δεν αναστέλλεται από τον ανασταλτή της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI) ή από αντισώματα έναντι FVIII ή FIX, επιτυγχάνεται η παραγωγή ικανής ποσότητας θρομβίνης χωρίς την ανάγκη συμμετοχής της ενδογενούς οδού (FVIII, FIX, FXI), ενώ η εντοπισμένη δράση του στην επιφάνεια των ΑΜΠ ελαττώνει τον κίνδυνο συστηματικής παραγωγής θρομβίνης. Οι εγκεκριμένες χρήσεις r-FVIIa η συγγενής και επίκτητη αιμορροφιλία A και B με ανασταλτές, η συγγενής έκπτωση FVII και η

θρομβασθένεια Glanzmann. Επιπλέον είναι συχνή η μη εγκεκριμένη χρήση του (off-label) σε απειλητικές για την ζωή αιμορραγίες όπως σε: καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, μεταμόσχευση ήπατος, νευροχειρουργικές επεμβάσεις, τραύμα, καθώς και στην αναστροφή δράσης αντιπηκτικών. Στις περιπτώσεις αυτές η χρήση του συνδέεται με αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικών αρτηριακών επεισοδίων (5.5% vs 3.2%; $P=0.03$) ειδικότερα σε ηλικιωμένους >65 ετών ή/και σε ασθενείς που έλαβαν μεγάλη δόση >120μg/kg.

Αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων επί αιμορραγίας

Για την αναστροφή της δράσης θεραπευτικών δόσεων κλασσικής ηπαρίνης (UFH) σε συνεχή IV χορήγηση, στις περισσότερες περιπτώσεις αρκεί η διακοπή της χορήγησης λόγω του μικρού χρόνου υποδιπλασιασμού της ($t_{1/2}$) που ανέρχεται σε 45-90 λεπτά.(8) Ενίοτε ενδέχεται να παραταθεί λόγω ιδιοσυστασιακών διαφορών. Σε επείγουσες καταστάσεις χορηγείται θειϊκή πρωταμίνη, που αναστέλλει τη δράση της UFH σχηματίζοντας ανενεργό άλας. 1mg πρωταμίνης αναστέλλει 80-100IU ηπαρίνης. Η δόση της πρωταμίνης υπολογίζεται από την ποσότητα της ηπαρίνης που χορηγήθηκε το τελευταίο 2ωρο. Η πρωταμίνη έχει $t_{1/2}$ 7 λεπτά, μπορεί να χρειασθεί να παραταθεί η χορήγησή της ιδιαίτερα στην υποδόρια χορήγηση της ηπαρίνης, ενώ μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις γι' αυτό πρέπει να εγχέεται βραδέως και με ρυθμός έγχυσης <5mg/min. Η δραστηριότητά της όπως και η αναστολή της δράσης της ηπαρίνης εκτιμάται με τον aAPTT.

Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την αντι-Xa/ αντιII δραστηριότητα και λιγότερο ως προς τον $t_{1/2}$, ο οποίος γενικώς είναι περίπου 4 ώρες. Η πρωταμίνη αναστέλλει το 60% των LMWH. Αν η χορήγηση της LMWH έγινε το τελευταίο 8ωρο και απαιτείται επείγουσα αναστολή της δράσης της δίνεται 1mg πρωταμίνης ανά 100 μονάδες αντι-Xa δραστηριότητας. Αν δεν έχει αποτέλεσμα μπορεί να χορηγηθούν επιπλέον 0,5mg ανά 100U anti-Xa. Αν η τελευταία χορήγηση ήταν >8 ώρες μειώνεται η δόση της πρωταμίνης. Σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες μπορεί να χορηγηθεί rFVIIa με αμφίβολα αποτελέσματα. Το Fontaparinux είναι συνθετικός πεντασακχαρίτης, έμμεσος αναστολέας Xa με μακρό $t_{1/2}$ (17-21 ώρες), για τον οποίο δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Ο r-FVIIa μπορεί να διορθώσει μερικώς την αιμόσταση και να χορηγηθεί σε κριτική για τη ζωή αιμορραγία.

Η κύρια επιπλοκή των κουμαρινικών παραγώγων ή αντιβιταμινών K (ABK) είναι η αιμορραγία. Η επίπτωση της μείζονος αιμορραγίας κυμαίνεται από 0,5 έως 4,2%/έτος. Η εμφάνισή της εξαρτάται από την ένταση της αντιπηκτικής αγωγής, έτσι ώστε σε τιμές INR >4-5 να αυξάνει δραματικά ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας, ενώ μείζονα αιμορραγία παρατηρείται περίπου στο 4% των ασθενών με INR>6 που αντιμετωπίζονται μόνο με διακοπή του φαρμάκου. Επιπλέον παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας είναι η ηλικία (ιδιαίτερα > 75 ετών), το ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας, η σοβαρή καρδιακή νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η

νεφρική ανεπάρκεια, ο αλκοολισμός και η ηπατική νόσος, ενώ η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης και εγκεφαλικής αγγειακής νόσου αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας. Σημαντική θεωρείται επίσης η ύπαρξη των πολυμορφισμών CYP2C9*2 και CYP3C9*3 του ενζύμου CYP2C9, ενώ επιπρόσθετα αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με ΕΒΦΘ κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών της θεραπείας ή που λαμβάνουν συγχρόνως και αντιαμοπεταλιακά φάρμακα ή φάρμακα που παρεμβαίνουν στη φαρμακοκινητική των ΑΒΚ. Ως σοβαρές ή/και απειλητικές για τη ζωή αιμορραγία θεωρούνται η εγκεφαλική, η ενδοφθάλμια, η ενδοπνευμονική, και η περικαρδιακή αιμορραγία, καθώς και τα σύνδρομα διαμερίσματος, η αιμορραγία πεπτικού, η σοβαρή περιεγχειρητική αιμορραγία και το αιμορραγικό shock. Κατά την αντιμετώπιση των ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή που αιμορραγούν ή αυτών που υποβάλλονται σε χειρουργικούς χειρισμούς, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ότι οι ΑΒΚ έχουν μακρύ χρόνο ζωής και όταν το INR είναι εντός θεραπευτικών επιπέδων (2-3) χρειάζεται 2-5 μέρες διακοπή των αντιπηκτικών. Η θεραπευτική τακτική είναι συνάρτηση της κλινικής εικόνας και του INR. Για τις επεμβατικές διαδικασίες εξαρτάται από το επείγον της επέμβασης και για τις αιμορραγίες από την σοβαρότητα και την εντόπιση της. Η χορήγηση βιταμίνης Κ από το στόμα διορθώνει το INR σε 24 ώρες ενώ η IV χορήγηση σε 4-6 ώρες. Ως εκ τούτου σε μεγάλη αιμορραγία καθώς και υπερεπείγον χειρουργείο, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες του 9^{ου} ACCP, συνιστάται η χορήγηση PCC (που περιέχει και τους τέσσερις βιταμινοεξαρτώμενους παράγοντες) σε δόση 25-50 U/kg και βιταμίνης Κ 5mg IV, (Grade 1B). FFP σε δόση 10-30ml/kg χορηγείται μόνο στη περίπτωση έλλειψης PCC (Grade 1B, PCC vs FFP Grade 2C). Η χορήγηση PCC μπορεί να επαναληφθεί μετά 8ωρο, ανάλογα με την τιμή INR. Όταν η επέμβαση μπορεί να καθυστερήσει 6-12 ώρες χορηγείται βιταμίνη Κ IV.(8),(9),(10)

Τα νέα αντιπηκτικά από του στόματος αναστέλλουν συγκεκριμένους παράγοντες πήξης (τον ΙΙα το Dabigatran, και τον Χα το Rivaroxaban και Apixaban). Για την ειδική αναστολή της δράσης τους, η χορήγηση FFP δεν μπορεί να προσφέρει μεγάλη ποσότητα θρομβίνης και μάλλον δεν έχει θέση, αντίθετα η χορήγηση PCCs πιθανότατα έχει ρόλο μέσω της χορήγησης υπερθεραπευτικών δόσεων παραγόντων.(11) Εάν η λήψη του αντιπηκτικού έχει γίνει τις τελευταίες 2ώρες, οι πλύσεις στομάχου με ενεργό άνθρακα (30-50 g) μπορεί να επιφέρουν αναστολή της περαιτέρω απορρόφησης (Grade 2C), ενώ για το Dabigatran φαίνεται ότι έχει θέση και η αιμοκάθαρση, διότι ο συγκεκριμένος παράγοντας δεν συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, (Grade 2C). Ειδικότερα για το Dabigatran από τις μελέτες φάσης ΙΙΙ φαίνεται ότι ο ετήσιος κίνδυνος μεγάλης αιμορραγίας στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή κυμαίνεται από 2,7-3,2%. Προς το παρόν δεν υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο για το Dabigatran, ωστόσο τα πρώτα αποτελέσματα από το υπό μελέτη μονοκλωνικό Dabi-Fab είναι ελπιδοφόρα.(12) Σε αιμορραγίες επικίνδυνες για τη ζωή μπορούν να χορηγηθούν οι αιμοστατικοί παράγοντες PCC, rFVIIa και το aPCC (Grade 2C), με προτιμότερη τη χορήγηση του aPCC σε δόση 50-80U/kg.(9) Για επείγοντα χειρουργεία είναι πιο ασφαλής η αναβολή του χειρουργείου για 12-24 ώρες τουλάχιστον, εφ' όσον είναι δυνατόν, και αν όχι είναι προτιμότερο να γίνει η επέμβαση χωρίς χορήγηση αιμοστατικών, τα οποία θα χορηγηθούν επί αιμορραγίας.

Το Rivaroxaban και το Apixaban συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και έτσι η αιμοδιάλυση δεν έχει αποτέλεσμα. Τα πρώτα μέτρα είναι η διακοπή του φαρμάκου, τα τοπικά αιμοστατικά μέτρα και η διατήρηση των ζωτικών σημείων. Η χορήγηση αιμοστατικών παραγόντων PCC, rFVIIa aPCC αναστέλλουν μερικώς τη δράση τους με προτιμότερη τη χορήγηση του PCC, (Grade 2C).(9),(10) Για επείγουσες επεμβάσεις η αναβολή του χειρουργείου για τουλάχιστον 12-24 ώρες είναι πιο ασφαλής. Τέλος σημαντικό είναι να γνωρίζουμε ότι από τον εργαστηριακό έλεγχο των δοκιμασιών της αιμόσταση για το Dabigatran οι φυσιολογικοί aPTT και TT δηλώνουν απουσία φαρμάκου, φυσιολογικός aPTT και αυξημένος TT δηλώνει παρουσία φαρμάκου, ενώ μεγάλη αύξηση τόσο aPTT (πάνω από 2-3 φορές) τόσο και του TT δηλώνουν αυξημένα επίπεδα φαρμάκου. Αντίστοιχα για το Rivaroxaban η παράταση του PT πάνω από 2-3φορές δηλώνει επίσης αυξημένα επίπεδα φαρμάκου.

Αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων επί αιμορραγίας

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιαιμοπεταλιακά είναι η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη, τα οποία προκαλούν μη αναστρέψιμη αναστολή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, γι' αυτό σε περίπτωση αιμορραγίας ο μόνος τρόπος αντιμετώπισης είναι η μετάγγιση ΑΜΠ. Τα συμπυκνωμένα ΑΜΠ που παρέχονται από τις Υπηρεσίες Αιμοδοσίας, είναι τα ΑΜΠ ανάκτησης που προέρχονται από τυχαίους δότες ολικού αίματος (RDP) και περιέχουν $45-85 \times 10^9$ αιμοπετάλια σε 50-60 ml πλάσματος, και τα ΑΜΠ αφαίρεσης που προέρχονται από ένα δότη και λαμβάνονται με ειδικό μηχάνημα αιμοπεταλιοαφαίρεσης (SDP) και συνήθως κάθε ασκός περιέχει περίπου 3×10^{11} αιμοπετάλια. Οι δύο αυτοί τύποι ΑΜΠ είναι λειτουργικά ισοδύναμοι και διαφέρουν ως προς τον αριθμό ΑΜΠ που περιέχουν (η «δόση ενήλικα» αντιστοιχεί σε 4-6 μονάδες RDP ή 1 SDP).

Σε ασθενή που αιμορραγεί και λαμβάνει ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εκτός από τη διακοπή του αντιαιμοπεταλιακού συνιστάται η μετάγγιση ενός ασκού SDP ή 4-6 μονάδων RDP ($>3 \times 10^{11}$ ΑΜΠ), που θα παρέχουν πάνω από 50×10^9 /L λειτουργικά αιμοπετάλια. Εναλλακτικά (σε Μάρτυρες Ιεχωβά) ή επιπρόσθετα συνιστάται η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης (DDAVP) 0,3 mg/kg αργά ενδοφλέβια κάθε 12 ώρες, με μέγιστο τις 6 δόσεις λόγω κινδύνου ανάπτυξης ταχυφυλαξίας. Η δεσμοπρεσσίνη βελτιώνει έμμεσα την αιμοπεταλιακή λειτουργία με την απελευθέρωση πολυμερών του FvW από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σε ασθενή που παρουσιάζει ενδοκράνια αιμορραγία συνιστάται η μετάγγιση δύο ασκών SDP ή 8-10 μονάδων RDP ($>3 \times 10^{11}$ ΑΜΠ) που θα παρέχουν πάνω από 100×10^9 /L λειτουργικά ΑΜΠ. Σε ασθενή με απειλητική για τη ζωή αιμορραγία εκτός από τη μετάγγιση ΑΜΠ μπορεί να χορηγηθεί και r-FVIIa, που βελτιώνει την αιμοπεταλιακή λειτουργία με αύξηση της γένεσης θρομβίνης στην αιμοπεταλιακή επιφάνεια (σε δόση 10-15 mg/kg). Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επείγουσα επέμβαση και λαμβάνουν ασπιρίνη δεν απαιτείται προφυλακτική μετάγγιση ΑΜΠ, εκτός αν πρόκειται για επείγουσα νευροχειρουργική ή οφθαλμολογική επέμβαση, όπου χορηγείται μετάγγιση 1 μονάδας SDP. Σε επείγουσα επέμβαση σε ασθενείς που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη ή άλλους αναστολείς του ADP υποδοχέα (P2Y12) και θα

υποβληθούν σε επισκληρίδιο αναισθησία χορηγείται μετάγγιση 1 μονάδας SDP. Σε επείγουσα επέμβαση με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη χορηγείται 1 μονάδα SDP ενώ για νευροχειρουργική, οφθαλμολογική επέμβαση ή ενδοκράνια αιμορραγία χορηγούνται 2 μονάδες SDP

Ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα που λαμβάνουν αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa (Abciximab, Eptifibatide και Tirofiban) και υποβάλλονται σε στεφανιαία επέμβαση, σε περίπτωση αθρόας αιμορραγίας μετά την αναστροφή της δράσης της ηπαρίνης και τη χορήγηση πρωταμίνης, χορηγείται 1 μονάδα SDP. Μετά τη διακοπή του Abciximab η συσσώρευση των ΑΜΠ επιστρέφει στα αρχικά επίπεδα σε 12-36 ώρες, ενώ μικρή ποσότητα του φαρμάκου μπορεί να ανιχνευθεί μεταξύ των κυκλοφορούντων ΑΜΠ έως και 14 ημέρες μετά. Μετά τη διακοπή του Eptifibatide και του Tirofiban η συσσώρευση επιστρέφει στα αρχικά επίπεδα σε 30 λεπτά έως 4 ώρες μετά. Σε περίπτωση που υπάρχει βαριά θρομβοπενία και αιμορραγία τότε απαιτείται μετάγγιση αιμοπεταλίων. Ο κίνδυνος θρομβοπενίας είναι μεγαλύτερος με το Abciximab. Η εμφάνισή της ποικίλει από 1 ώρα έως και μερικές μέρες μετά τη χορήγηση του ανταγωνιστή. Συνιστάται παρακολούθηση του αριθμού των ΑΜΠ 2 ώρες μετά τη χορήγηση και στη συνέχεια καθημερινά. Ο αριθμός των ΑΜΠ πρέπει να ελέγχεται στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος γιατί υπάρχει κίνδυνος ψευδοθρομβοπενίας. Συνιστάται διακοπή του φαρμάκου και αν κρίνεται αναγκαίο μετάγγιση ΑΜΠ. Η θρομβοπενία αυτού του τύπου συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα κορτικοειδή.

Επιλεγμένη βιβλιογραφία

1. Makris M, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. Br J Haematol 2013;160:35-46.
2. Meißner A, Schlenke P. Massive Bleeding and Massive Transfusion. Transfus Med Hemother 2012;39:73-84.
3. Κατευθυντήριες Οδηγίες Μετάγγισης Αίματος και παραγώγων του. Τμήμα Αιμοδοσίας-Αφαίρεσης της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, Αθήνα 2010. (www.eae.gr).
4. Hébert PC, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1999;340:409-17.
5. Carson JL, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2012 Apr 18;4:CD002042.
6. Liunbruno G, et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells. Blood Transfus 2009;7:49-64.
7. Retter A, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. Br J Haematol 2013;160:445-64.

8. Guyatt GH, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:7S-47S.
9. Kozek-Langenecker SA, et al. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013; 30:270–382.
10. Spahn DR, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Critical Care 2013, 17:R76
11. Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. J Thromb Thrombolysis 2013;35:391-8.
12. Felix Schiele F, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood 2013;121(18):3554-62.

Διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά κατά την περιεγχειρητική περίοδο

Ηρακλής Κατσούλης

Χειρουργός

Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

Fellow of the European Board of Surgery

Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ

Γ.Α.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

Μηχανισμός δράσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά (ακενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη) είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA).

Φυσιολογικά η βιταμίνη Κ συμμετέχει στη σύνθεση και στην ενεργοποίηση των βασικών παραγόντων της πήξης (II, VII, IX και X), καθώς και των πρωτεϊνών C και S. Η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ ελαττώνει την παραγωγή των παραγόντων αυτών.

Ενδείξεις χορήγησης των κουμαρινικών αντιπηκτικών

Κολπική μαρμαρυγή

Συνθετικές καρδιακές βαλβίδες

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Η προφύλαξη έναντι ΑΕΕ και θρομβοεμβολικής νόσου έχει καθιερωθεί και ως εκ τούτου η χειρουργική σε άτομα που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι πλέον ένα σύνηθες σενάριο. Στη Βόρειο Αμερική γίνονται 250.000 επεμβάσεις ετησίως σε τέτοιους ασθενείς [1].

Προβλήματα με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά

Τα συνήθη προβλήματα με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι η απρόβλεπτη δραστηριότητα, το στενό θεραπευτικό τους εύρος, η ανάγκη για συχνές μετρήσεις του INR (international normalized ratio) με επακόλουθες συνεχείς αυξομειώσεις της δόσης, οι αλληλεπιδράσεις με φάρμακα και τροφές, η βραδεία έναρξη της δράσης και

η βραδεία αποκατάσταση της πηκτικότητας μετά από τη διακοπή τους. Εναλλακτικά, τα τελευταία λίγα χρόνια χρησιμοποιούνται από του στόματος αντιθρομβωτικά φάρμακα με στόχο τον παράγοντα Χα και τον παράγοντα IIa (θρομβίνη) του μηχανισμού της πήξης.

Στάθμιση κινδύνου

Η περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή, οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε **προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις**, χαρακτηρίζεται από τη **στάθμιση** του κινδύνου εμφάνισης **θρομβοεμβολικών επιπλοκών** (πίνακας 1) έναντι του κινδύνου εγχειρητικής **αιμορραγίας** (πίνακας 2) [1-4]

Πίνακας 1: Διαβάθμιση θρομβοεμβολικού κινδύνου

Θρομβοεμβολικός κίνδυνος	Ένδειξη χορήγησης κουμαρινικού αντιπηκτικού		
	Μηχανική Καρδιακή Βαλβίδα	Κολπική Μαρμαρυγή	Φλεβοθρόμβωση
Υψηλός (>10%/έτος)	Κάθε τύπος μιτροειδούς βαλβίδας Αορτική βαλβίδα κλωβού-σφαίρας ή μονού δίσκου Πρόσφατο (< 6 μήνες) ΑΕΕ ή ΠΙΕ	CHADS ₂ score 5 ή 6 Πρόσφατο (< 3μήνες) ΑΕΕ ή ΠΙΕ Ρευματική βαλβιδοπάθεια	Πρόσφατη (<3 μήνες) φλεβοθρόμβωση Σοβαρή θρομβοφιλία (π.χ. έλλειψη πρωτεϊνών C, S, αντιθρομβίνης, ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, πολλαπλές ανωμαλίες)
Μέτριος (5-10%/έτος)	Δίφυλλη αορτική βαλβίδα και ένα από τα εξής: κολπική μαρμαρυγή, ιστορικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ, υπέρταση, ΣΔ, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηλικία > 75 έτη	CHADS ₂ score 3 ή 4	Φλεβοθρόμβωση (3-12 μήνες) Μη σοβαρή θρομβοφιλία (π.χ. ετερόζυγος μετάλλαξη παράγοντα V Leiden ή προθρομβίνης) Υποτροπιάζουσα φλεβοθρόμβωση Ενεργός καρκίνος (θεραπεία <6 μηνών, παρηγορητική αγωγή)
Χαμηλός (<5%/έτος)	Δίφυλλη αορτική βαλβίδα χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	CHADS ₂ score 0 με 2 (απουσία ΑΕΕ ή ΠΙΕ)	Φλεβοθρόμβωση > 12 μήνες χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου

CHADS₂ score = συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (1), υπέρταση (1), ηλικία ≥ 75 έτη (1), ΣΔ (1), ΑΕΕ ή ΠΙΕ (2)

Πίνακας 2: Διαβάθμιση κινδύνου αιμορραγίας

Κίνδυνος αιμορραγίας	Επέμβαση	Μετεγχειρητικά αντιπηκτικά	
		Κουμαρινικά	ΗΧΜΒ
Πολύ υψηλός κίνδυνος	Ενδοκράνιες επεμβάσεις Επεμβάσεις ΣΣ Αορτοστεφανιαία παράκαμψη Αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας	Πρώτη ή δεύτερη ημέρα	>72 ώρες μετεγχειρητικά ή ακόμη και καθόλου
Υψηλός κίνδυνος	Μείζων αγγειοχειρουργική επέμβαση Ηπατεκτομές, παγκρεατεκτομές, σπληνεκτομή Τοποθέτηση βηματοδότη/απινιδωτή Προστατεκτομή/Εκτομή όγκου ουροδόχου κύστης Πνευμονεκτομές Επεμβάσεις αντικατάστασης ισχίου-γόνατος Εκτεταμένες επεμβάσεις πλαστικής χειρουργικής Γαστρεντερικές αναστομώσεις Εκτομή πολύποδος (>1-2 εκ.) Νεφρική, προστατική βιοψία Κωνοειδής τραχηλική βιοψία	Το βράδυ της επέμβασης	24 με 48 ώρες μετεγχειρητικά
Μέτριος κίνδυνος	Άλλες ενδοκοιλιακές, ενδοθωρακικές, ορθοπαιδικές επεμβάσεις Οδοντική χειρουργική	Το βράδυ της επέμβασης	24 με 48 ώρες μετεγχειρητικά
Χαμηλός κίνδυνος	Επέμβαση καταρράκτη, δερματικές επεμβάσεις, αποκατάσταση βουβωνοκήλης, απλή εξαγωγή οδόντος	Το βράδυ της επέμβασης	24 ώρες μετεγχειρητικά

Κατευθυντήριες οδηγίες περιεγχειρητικής διαχείρισης ασθενών που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά [1-4]

Σε περιπτώσεις υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου χρειάζεται **περιεγχειρητική αντικατάσταση (“bridging”)** των κουμαρινικών αντιπηκτικών με **θεραπευτική δόση** ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) υποδορίως ή κλασικής ηπαρίνης ενδοφλεβίως όταν το INR βρίσκεται εκτός θεραπευτικού εύρους. Σε περιπτώσεις χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου δε χρειάζεται περιεγχειρητική αντικατάσταση των κουμαρινικών, ενώ σε περιπτώσεις μετρίου κινδύνου **η απόφαση εξαστομικεύεται αφού γίνει στάθμιση έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (2C)**.

Η χρήση ΗΧΜΒ έχει επικρατήσει διότι είναι περισσότερο πρακτική (υποδόρια χορήγηση, δόση που ρυθμίζεται αναλόγως του βάρους του ασθενούς, χωρίς ανάγκη τακτικής εργαστηριακής παρακολούθησης της αντιπηκτικής δράσης) και έχει χαμηλότερο κόστος [2].

Προεγχειρητική διαχείριση

Σε ασθενείς με INR μεταξύ 2 και 3, το κουμαρινικό αντιπηκτικό πρέπει να διακόπτεται 5 ημέρες πριν το χειρουργείο (1C).

Σε ασθενείς με INR > 3, το κουμαρινικό αντιπηκτικό πρέπει να διακόπτεται 6 ημέρες πριν το χειρουργείο. Να μετράται το INR την παραμονή του χειρουργείου και εάν παραμένει υψηλό να χορηγείται βιταμίνη Κ. Ασθενείς με INR ≥ 1.5 έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να χορούνται 1-2 mg vit K από το στόμα και να μετρείται εκ νέου το INR το πρωί της χειρουργικής επέμβασης.

Σε ασθενείς που θα λαμβάνουν θεραπευτική δόση ΗΧΜΒ, η έναρξη να γίνεται 2 ημέρες μετά τη διακοπή του κουμαρινικού αντιπηκτικού και η τελευταία δόση 24 ώρες προ του χειρουργείου (2C).

Σε ασθενείς που θα λαμβάνουν θεραπευτική δόση κλασικής ηπαρίνης, χρειάζεται εισαγωγή στο Νοσοκομείο και έναρξη ενδοφλέβιας χορήγησής της την επόμενη της διακοπής του κουμαρινικού αντιπηκτικού. Η διακοπή της χορήγησης να γίνεται τουλάχιστον 4 με 6 ώρες προεγχειρητικά (2C).

Μετεγχειρητική διαχείριση

Έναρξη του κουμαρινικού αντιπηκτικού στη συνήθη δόση 12 με 24 ώρες μετεγχειρητικά (το βράδυ ή το επόμενο πρωί), εφόσον υπάρχει επαρκής αιμόσταση (2C).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική δόση ΗΧΜΒ και υποβάλλονται σε επέμβαση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, η επαναχορήγησή της να γίνεται 48 με 72 ώρες μετεγχειρητικά εφόσον δεν έχει υπάρξει μετεγχειρητική αιμορραγία (2C).

Ακολούθως τα δύο φάρμακα χορηγούνται παράλληλα έως ότου το INR αποκατασταθεί στα επιθυμητά επίπεδα οπότε διακόπτεται η χορήγηση της ηπαρίνης.

Οι παραπάνω κατευθυντήριες οδηγίες στηρίζονται σε μη τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση εγείρει ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της περιεγχειρητικής αντικατάστασης των κουμαρινικών αντιπηκτικών με ΗΧΜΒ [5]. Περιέλαβε 34 μελέτες με περισσότερους από 12000 ασθενείς εκ των οποίων οι 7118 έλαβαν περιεγχειρητικά ΗΧΜΒ. Σημειώθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών στους

ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικές δόσεις ΗΧΜΒ. Η διαφορά του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν σημαντική. Ενδιαφέρον είναι ότι μεταξύ θεραπευτικής και προφυλακτικής δόσης ΗΧΜΒ δε βρέθηκε διαφορά σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η μελέτη επιβάλλει προσοχή στη χρήση περιεγχειρητικής αντικατάστασης των κουμαρινικών αντιπηκτικών με ΗΧΜΒ σε ασθενείς μετρίου θρομβοεμβολικού κινδύνου.

Επισκληρίδιος/ραχιαία αναισθησία και αντιπηκτικά

Η τοποθέτηση επισκληριδίου καθετήρα πριν από την έναρξη προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης είναι ασφαλής εφόσον έχουν διακοπεί έγκαιρα τα αντιθρομβωτικά φάρμακα και ο ασθενής έχει INR < 1.5. Η αφαίρεση του καθετήρα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 12 ώρες μετά από χορήγηση ΧΜΒΗ, όταν η αντιπηκτική δράση της είναι χαμηλή. Η επόμενη δόση πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 6 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών, στους οποίους πρέπει να ξαναρχίσει η αντιπηκτική αγωγή, αντενδείκνυται η συνέχιση της επισκληριδίου αναλγησίας μετεγχειρητικά πέραν του 24ώρου.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η χορήγηση ΗΧΜΒ και μάλιστα σε θεραπευτικές δόσεις πρέπει να αποφεύγεται διότι η κάθαρσή τους είναι αποκλειστικά νεφρική και από τη συγκέντρωσή τους μπορεί να προκληθούν αιμορραγικές επιπλοκές. Η κλασική ηπαρίνη, όπως άλλωστε και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, δεν έχει σημαντική νεφρική κάθαρση και πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <40 mL/min).

Σε ασθενείς με ιστορικό HIT (heparin induced thrombocytopenia) πρέπει να αποφεύγεται κάθε ηπαρίνη και προτείνεται η χρήση δαναπαροϊδικού νατρίου, αντιπηκτικού που δρά αναστέλλοντας τον παράγοντα Χα.

Η συμβολή του χειρουργού

Ο χειρουργός μπορεί να συμβάλει στην καλή έκβαση τέτοιων ασθενών με τους εξής τρόπους:

Εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών για την περιεγχειρητική διαχείριση των αντιπηκτικών και ιδιαίτερη προσοχή στους παράγοντες (παθολογία και είδος επέμβασης) που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.

Προσεκτικοί χειρισμοί, ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, χρήση αιμοστατικών συσκευών και αιμοστατικών υλικών.

Στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση για αντιμετώπιση τυχόν αιμορραγίας αλλά και υψηλός βαθμός υποψίας θρομβοεμβολικού επεισοδίου.

Αντιμετώπιση αιμορραγίας

Σε ασθενείς που αιμορραγούν μετεγχειρητικά, τα αντιπηκτικά σταματούν έως ότου επισχεθεί η αιμορραγία .

Σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία και παρατεταμένο INR η αναστροφή πρέπει να γίνει με 25–50 U/kg PCC (prothrombin complex concentrate) και 5 mg vit K ενδοφλεβίως (1B) [6]. Εάν δεν υπάρχει PCC μπορεί να χορηγηθεί FFP (fresh frozen plasma). Σε ηπιότερη αιμορραγία η αναστροφή του INR πρέπει να γίνεται με 1-3 mg vit K ενδοφλεβίως (1B).

Η αντιπηκτική δράση της κλασικής ηπαρίνης εξουδετερώνεται με θειϊκή πρωταμίνη (1 mg ανά 80-100 IU με ρυθμό < 5 mg/min).

Η θειϊκή πρωταμίνη εξουδετερώνει μερικώς και την αντιπηκτική δράση των ΗΧΜΒ (1 mg ανά 100 αντι-Χα μονάδες). Εάν η δόση αυτή δεν είναι αποτελεσματική μπορεί να χορηγηθούν επιπλέον 0.5 mg ανά 100 αντι-Χα μονάδες ΗΧΜΒ (**2C**). Εάν, παρά τη χορήγηση θειϊκής πρωταμίνης, συνεχίζεται απειλητική για τη ζωή αιμορραγία και τα χρονικά πλαίσια υποδηλώνουν υπολειμματική δράση ΗΧΜΒ τότε μπορεί να χορηγηθεί ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VII (rFVIIa) (**2C**).

Εάν η αιμορραγία δεν οφείλεται σε αντιπηκτικά και επισχεθεί άμεσα π.χ. αιμορραγούν αγγείο που απολιώνεται, τότε τα αντιπηκτικά μπορεί να επαναχορηγηθούν εντός 48 ωρών.

Αντίθετα, εάν η αιμορραγική επιπλοκή δεν είναι εύκολο να επισχεθεί άμεσα και υπάρχει κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας, τότε η χορήγηση αντιπηκτικών πρέπει να καθυστερήσει για όσο διάστημα χρειαστεί (π.χ. αιμορραγούν πεπτικό έλκος, δύο ή και περισσότερες εβδομάδες έως ότου επουλωθεί με αντιελκωτική αγωγή).

Συμπεράσματα

Κύριο μέλημα του χειρουργού πρέπει να είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας αλλά ταυτόχρονα πρέπει να αποφεύγονται οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές.

Η χορήγηση ηπαρίνης, ιδιαιτέρως σε θεραπευτικές δόσεις, πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς μετρίου θρομβοεμβολικού κινδύνου που υποβάλλονται σε επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

Η διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά κατά την περιεγχειρητική περίοδο είναι περίπλοκη. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δε στηρίζονται σε ισχυρή τεκμηρίωση και χρειάζονται τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες για να καθορίσουν το ρόλο της περιεγχειρητικής αντικατάστασης των κουμαρινικών αντιπηκτικών με ηπαρίνη.

Βιβλιογραφία

1. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. 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.
2. Jaffer AK. Perioperative management of warfarin and antiplatelet therapy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009; 76:S37-S44.
3. Spyropoulos AC and Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120: 2954-2962.
4. McKenzie JL, Douglas G, Bazargan A. Perioperative management of anticoagulation in elective surgery. *ANZ Journal of Surgery* 2013; 83(11): 814-820.
5. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012; 126: 1630-9.
6. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol.* 2013 Jan;160(1):35-46.

**Διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν ασπιρίνη
και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες κατά την
περιεγχειρητική περίοδο**

Τσούγκος Ηλίας, MD PHD

Καρδιολόγος

Β' Καρδιολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
«ΑΤΤΙΚΟΝ»

Διεύθυνση συγγραφέα προς επικοινωνία:

Τσούγκος Ηλίας, MD, FESC

Αμφικτύονος 26,

Θησείο 11851

Τηλέφωνο οικίας: 210 3456031, κινητό: 6937086201

Email: tsougos@yahoo.com

Εισαγωγή:

Η αύξηση των ορίων ηλικίας καθώς και ο σύγχρονος τρόπος ζωής στις προηγμένες κοινωνίες οδηγεί όλο και μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με καρδιακή νόσο στις χειρουργικές αίθουσες. Η προϋπάρχουσα καρδιακή νόσος αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα περιεγχειρητικού κινδύνου σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση.

Ο περιεγχειρητικός χειρισμός ασθενών στους οποίους απαιτείται προσωρινή διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής, εξαιτίας χειρουργικής ή άλλης αιματηρής παρέμβασης, είναι ένα συχνό κλινικό πρόβλημα. Μεγάλος αριθμός ασθενών λαμβάνει αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, λόγω χρόνιας σταθερής στεφανιαίας νόσου, προσφάτου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή τοποθέτησης ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent). Εκτιμάται ότι περίπου 10% των ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα θα χρειασθεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή σε άλλη παρεμβατική ιατρική πράξη.

Η περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με καρδιοπάθεια που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις αυξάνει δραματικά. Η σωστή προεγχειρητική αξιολόγηση και προετοιμασία των ασθενών σε συνδυασμό με τον κατάλληλο σχεδιασμό τόσο του είδους της αναισθησίας όσο και της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να μειώσει σημαντικά τον περιεγχειρητικό κίνδυνο. Για τον ανωτέρω λόγο είναι αναγκαία η στενή συνεργασία καρδιολόγου χειρουργού και αναισθησιολόγου.

Εκτίμηση περιεγχειρητικού κινδύνου

Ο περιεγχειρητικός κίνδυνος αναφέρεται στην προεγχειρητική , τη διεγχειρητική και τη μετεγχειρητική περίοδο (άμεση και απώτερη). Από τις τρεις αυτές περιόδους η πλέον επικίνδυνη για την ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα (έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια ή επικίνδυνες αρρυθμίες) θεωρείται η μετεγχειρητική περίοδος.

Ο περιεγχειρητικός κίνδυνος εξαρτάται από τρεις κυρίως παράγοντες:

α) τη βαρύτητα και το είδος της υποκείμενης καρδιολογικής νόσου

β) τη βαρύτητα και το είδος της χειρουργικής επέμβασης, και

γ) συνυπάρχουσες νόσους ή καταστάσεις εκτός από την καρδιακή νόσο (προχωρημένη ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι, νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια ή χρόνια αποφρακτική ή περιοριστική πνευμονοπάθεια.

Οι επείγουσες επεμβάσεις αποτελούν ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου γιατί κατά κανόνα δεν υπάρχει χρόνος για λεπτομερή εκτίμηση και κατάλληλη φαρμακευτική ή παρεμβατική προετοιμασία του ασθενούς.

Ιδιαίτερα στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή τα πρακτικά ερωτήματα που τίθενται είναι τρία:

1. Μπορεί η επέμβαση να γίνει χωρίς διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής και ποιος είναι ο αιμορραγικός κίνδυνος σε αυτήν την περίπτωση;
2. Μπορεί να διακοπεί η αντιθρομβωτική αγωγή και ποιος είναι ο κίνδυνος θρόμβωσης σε περίπτωση διακοπής της;
3. Υπάρχει κατάλληλη «γεφυρική» αγωγή;

Σκοπός του προεγχειρητικού καρδιολογικού ελέγχου δεν είναι η απόλυτη διευκρίνιση του καρδιολογικού προβλήματος αλλά η διευκρίνιση του στο βαθμό που αυτό εξυπηρετεί τις ανάγκες της χειρουργικής επέμβασης σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο (εκτίμηση περιεγχειρητικού κινδύνου και ενημέρωση του ασθενούς, αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής αν κριθεί αναγκαίο, επιλογή κατάλληλου είδους αναισθησίας ή χειρουργικής επέμβασης, επιλογή μετεγχειρητικής νοσηλείας του ασθενούς σε κοινό θάλαμο, σε ΜΑΦ ή ΜΕΘ).

Αντιαιμοπεταλιακή – Αντιθρομβωτική αγωγή

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία προστατεύει τον ασθενή από τον κίνδυνο της περιεγχειρητικής θρομβώσεως ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τον κίνδυνο της περιεγχειρητικής αιμορραγίας. Αυτό συμβαίνει κυρίως όταν ο ασθενής λαμβάνει ταυτόχρονα δύο αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες όπως στην περίπτωση της θεραπείας με λήψη κλοπιδογρέλης σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Οι συνηθέστερες ενδείξεις για χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη ή συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ή άλλης θειενοπυριδίνης) είναι η πρωτογενής ή η δευτερογενής πρόληψη για έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και η πρόληψη θρόμβωσης ενδοστεφανιαίου stent, είτε γυμνού (bare metal stent - BMS) είτε φαρμακοεκλύοντος (drug eluting stent - DES). Σημειώνεται ιδιαίτερα ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης ενός stent στην πρώιμη περίοδο μετά την εμφύτευση (που για τα DES είναι ίσως και πέραν του έτους) είναι ιδιαίτερα υψηλός και σχετίζεται με εξαιρετικά αυξημένη πιθανότητα εμφράγματος ή θανάτου. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε 40 ασθενείς με πρόσφατη εμφύτευση stent, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για εξωκαρδιακή αιτία, καταγράφηκαν στη μετεγχειρητική περίοδο 8 θάνατοι, οι οποίοι σχετίστηκαν με τη διακοπή της κλοπιδογρέλης.

Αν διακοπεί η χορήγηση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας προεγχειρητικά ο κίνδυνος της αιμορραγίας ελαττώνεται αλλά αυτό αυξάνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επιπλοκών λόγω θρομβώσεως.

Δεν υπάρχουν πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες που να αναφέρονται στον χειρισμό ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργικές παρεμβάσεις και λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Αλλά η μελέτη PRAGUE 14 ρίχνει φως στο δίλημμα των χειρουργών σχετικά με το βέλτιστο χρόνο διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής σε καρδιολογικούς ασθενείς πριν από το χειρουργείο. Συμπεριέλαβε 1200 καρδιολογικούς ασθενείς, μέσης ηλικίας 74 ετών οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε χειρουργείο μη καρδιακής αιτιολογίας τα έτη 2011 έως 2013. Η πλειοψηφία των ασθενών (83,7%) ελάμβαναν αντιθρομβωτική αγωγή εντός του μήνα πριν το χειρουργείο με το πιο συνηθισμένο φάρμακο να είναι η ασπιρίνη (53,3%), ακολουθούμενη

από τη βαρφαρίνη (23,4%), τα θειενοπυριδινικά ανάλογα (τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη, 1,7%) τη δαμπιγατράνη (0,3%) και τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (5%)

Η ασπιρίνη διεκόπη για 7 ημέρες κατά μέσον όρο προ του χειρουργείου, ενώ η βαρφαρίνη και οι θειενοπυριδίνες για 8 και 4 μέρες αντίστοιχα. Η μελέτη δεν επέβαλε συγκεκριμένης διάρκειας διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής. Ήταν απόφαση του εκάστοτε θεράποντος ιατρού, γι' αυτό και υπήρχε ένα ευρύ φάσμα διακοπής από 0 έως 10 ημέρες διακοπής προ του χειρουργείου. Η μελέτη έδειξε ότι οι περιεγχειρητικές καρδιαγγειακές επιπλοκές ανήλθαν στο 7,6% των ασθενών ενώ η περιεγχειρητική αιμορραγία στο 13,3%.

Τριάντα πέντε από του ενενήντα ασθενείς (37,4%) με περιεγχειρητικές καρδιαγγειακές επιπλοκές κατέληξαν, σε αντίθεση με μόλις 2 θανάτους απ' τους 159 ασθενείς (ποσοστό 1,26%) με περιεγχειρητικές αιμορραγικές επιπλοκές.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση αποκάλυψε ότι παραδόξως, η διάρκεια διακοπής της ασπιρίνης πριν το χειρουργείο δεν προδικάζει ούτε τις καρδιαγγειακές ούτε τις αιμορραγικές περιεγχειρητικές επιπλοκές. Αντίθετα, ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για περιεγχειρητικές αιμορραγικές επιπλοκές ήταν ο υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων και η παρουσία προσθετικής βαλβίδας, ενώ ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για περιεγχειρητικές καρδιαγγειακές επιπλοκές ήταν η ηλικία, η προεγχειρητική αναιμία, το ιστορικό προηγούμενης αγγειοπλαστικής, το ιστορικό χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, η γενική έναντι άλλου τύπου αναισθησίας και το επείγον έναντι του προγραμματισμένου χειρουργείου.

Η υποδόρια ηπαρίνη θα μπορούσε να προφυλάξει τους καρδιαγγειακούς ασθενείς από την πιθανότητα θρομβώσεως των στεφανιαίων αγγείων. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής έδειξε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου προφύλαξε τους ασθενείς από την εκδήλωση θανατηφόρου περιεγχειρητικού εμφράγματος.

Συμπερασμα:

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι η διακοπή της προεγχειρητικής αντιθρομβωτικής αγωγής θα πρέπει να παραμείνει στη διάρκεια της μιας εβδομάδας όπως συστήνεται ήδη. Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να στηρίζουν την αλλαγή της παραδοσιακής προσέγγισης της διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής μια εβδομάδα πριν το χειρουργείο. Πριν διακοπεί η αντιθρομβωτική αγωγή ελέγχουμε σε ποια ομάδα κινδύνου ανήκει ο ασθενής.

- Εάν ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου χορηγούμε «γεφυρική» αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.
- Δε διακόπτουμε τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενή με πρόσφατη τοποθέτηση stent (12 μήνες για DES).
- Ο χρόνος επανέναρξης της αντιθρομβωτικής αγωγής εξαρτάται από την αιμόσταση αλλά και από τον κίνδυνο θρόμβωσης.

1. Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist Ahlberg N. Task Force Report: the legal implications of medical guidelines—a Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999;20:1152–1157.
2. Almanaseer Y, Mukherjee D, Kline-Rogers EM, Kesterson SK, Sonnad SS, Rogers B, Smith D, Furney S, Ernst R, McCort J, Eagle KA. Implementation of the ACC/AHA guidelines for preoperative cardiac risk assessment in a general medicine preoperative clinic: improving efficiency and preserving outcomes. *Cardiology* 2005;103:24–29.
3. Poldermans D, Hoeks SE, Feringa HH. Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1913–1924.
4. <http://www.prismant.nl/>. Ziekenhuisstatistiek—Verrichtingen. 2008, Prismant.
5. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction

of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043–1049.

6. Boersma E, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, Schinkel AF, van Santen M, Simoons ML, Thomson IR, Klein J, van Urk H, Poldermans D. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 2005;118:1134–1141.

7. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM, Schinkel AF, Thomson IR, Lansberg PJ, Fleisher LA, Klein J, van Urk H, Roelandt JR, Boersma E. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107:1848–1851.

8. Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, Neskovic AN, Paelinck B, Rocci G, van Dortmont L, Durazzo AES, van de Ven LLM, van Sambeek MRHM. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:964–969

Περιεγχειρητική χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους

Παναγιώτης Α. Κληρίδης
Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος
Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

Εισαγωγή

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕ) είναι συχνή επιπλοκή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις. Η πνευμονική εμβολή είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς, η οποία μπορεί να προληφθεί. Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΦΘΕ στους χειρουργικούς ασθενείς καθορίζεται από το συνδυασμό ενδογενών προδιαθεσικών παραγόντων του ασθενούς (πίνακας 1) και του είδους της επέμβασης (πίνακας 2).¹ Χωρίς προφύλαξη το ποσοστό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης κυμαίνεται μεταξύ 10-40% σε ασθενείς γενικής χειρουργικής και 40-60% σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις.² Η πνευμονική εμβολή ευθύνεται για το 20% των θανάτων που συμβαίνουν μετεγχειρητικά σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη και για το 1% των θανάτων που συμβαίνουν κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.³

Τα διαθέσιμα αντιθρομβωτικά φάρμακα είναι τα ακόλουθα: η μη κλασματική ηπαρίνη (ΜΚΗ), οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) (bemiparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, tinzaparin), οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (acenocumarol, warfarin), οι εκλεκτικοί αναστολείς του παράγοντα Χα (Fondaparinux, Rivaroxaban) και οι εκλεκτικοί αναστολείς της θρομβίνης (Dabigatran). Τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης είναι οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης των κάτω άκρων (Graduated Compression Stockings - GCS), οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης με αέρα των κάτω άκρων (Intermittent Pneumatic Compression - IPC) και οι αεροθάλαμοι συμπίεσης των κάτω άκρων.³

Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) και Fondaparinux

Οι ΗΧΜΒ παρασκευάζονται με διαφορετική μέθοδο αποπολυμερισμού της κλασικής ηπαρίνης και διαφέρουν ως προς τη χημική σύσταση, το μοριακό βάρος, τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητές τους και το λόγο anti-Χα/anti-IIa δραστηριότητας. Η αποτελεσματική και ασφαλής δόση των ΗΧΜΒ για την προφύλαξη και τη θεραπεία από τη ΦΘΕ και η διάρκεια χορήγησης τους προσδιορίζονται από κλινικές μελέτες και για την κάθε μία από αυτές ξεχωριστά. Για το λόγο αυτό οι ΗΧΜΒ δεν θεωρούνται “ανταλλάξιμες” μεταξύ τους. Κατά συνέπεια, οι δόσεις και η διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης σε κάθε περίπτωση είναι αυτές που προτείνονται από τους κατασκευαστές και για τις οποίες υπάρχει έγκριση από τις αρχές δημόσιας υγείας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.³

Ο συνθετικός πεντασακχαρίτης (fondaparinux) είναι ένα συνθετικό μεθοξυ-παράγωγο του φυσικού πεντασακχαρίτη και δρα ως εκλεκτικός αναστολέας του παράγοντα Χα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 17 ώρες και δεν εξαρτάται

από τη χορηγούμενη δόση, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγηση μιας ημερήσιας υποδόριας ένεσης τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης. Η κάθαρση του γίνεται αποκλειστικά από τους νεφρούς. Στους ηλικιωμένους, όπου η κάθαρση κρεατινίνης είναι ελαττωμένη, ο χρόνος ημίσειας ζωής του fondaparinux μπορεί να είναι παρατεταμένος.³

Πίνακας 1. Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου ΦΘΕ

Ηλικία	Μείζον τραύμα ή χειρουργείο
Παχυσαρκία	Χειρουργείο σε ισχίο, πύελο, κάτω άκρα
Προηγούμενη ΦΘΕ	Φλεβική ανεπάρκεια
Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα	Εγκυμοσύνη
Θρομβοφιλία	Αντισυλληπτικά
Κακοήθεια	Καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια
Θεραπεία καρκίνου (ορμονική, χημειοθεραπεία, ακτινοβολία)	Οξεία παθολογική νόσος
Παράλυση κάτω άκρων	Καθετηριασμός κεντρικής φλέβας
Ακινησία	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Νεφρωσικό σύνδρομο	Λοίμωξη
	Κάπνισμα

The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 340S

Πίνακας 2. Ποιοι χειρουργικοί ασθενείς χωρίς προφύλαξη βρίσκονται σε κίνδυνο ΦΘΕ

Χαμηλού κινδύνου	Μετρίου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου
Έλασσον χειρουργείο σε ασθενή <40 ετών χωρίς κλινικούς παράγοντες κινδύνου	Χειρουργείο σε ασθενή 40-60 ετών χωρίς κλινικούς παράγοντες κινδύνου	Χειρουργείο σε ασθενή 40 -60 ετών με επιπλέον παράγοντες κινδύνου (προηγηθείσα ΦΘΕ , καρκίνος, υπερπηκτική κατάσταση)	Μείζον χειρουργείο σε ασθενή με <u>πολλαπλούς</u> παράγοντες κινδύνου (>40 ετών, προηγηθείσα ΦΘΕ, καρκίνος)
	Μείζον χειρουργείο σε ασθενή <40 ετών χωρίς παράγοντες κινδύνου	Χειρουργείο σε ασθενή >60 ετών με ή χωρίς παράγοντες κινδύνου	Εκλεκτικό μείζον ορθοπεδικό χειρουργείο, κάταγμα ισχίου, κάκωση σπονδυλικής στήλης, πολλαπλό τραύμα.
	Έλασσον χειρουργείο σε ασθενή με παράγοντες κινδύνου		

The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 341S

Μη ορθοπεδικές επεμβάσεις

Σ' αυτή την κατηγορία ασθενών, σύμφωνα με την 9^η αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών από την American College of Chest Physicians,⁴ όταν ο κίνδυνος ΦΘΕ είναι πολύ χαμηλός (<0.5%) δε συνιστάται η χρήση φαρμακευτικών (κλάση 1B) ή

μηχανικών (κλάση 2C) μέσω παρά μόνο η γρήγορη κινητοποίηση, ενώ προτείνεται η χρήση μηχανικών μέσων (κυρίως IPC) όταν ο κίνδυνος είναι χαμηλός ($\approx 1.5\%$) (κλάση 2C).

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε μέτριο κίνδυνο για ΦΘΕ ($\approx 3\%$) και δεν έχουν μεγάλο κίνδυνο αιμορραγίας συνιστάται η χρήση ΗΧΜΒ (κλάση 2B), χαμηλές δόσεις ΜΚΗ (κλάση 2B) ή μηχανική προφύλαξη με IPC (κλάση 2C).

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΦΘΕ ($\approx 6\%$) χωρίς μεγάλο κίνδυνο αιμορραγίας συνιστάται η χρήση ΗΧΜΒ (κλάση 1B) ή χαμηλών δόσεων ΜΚΗ (κλάση 1B). Σε αυτή την κατηγορία συνιστάται να προστίθενται στα φαρμακευτικά μέτρα και μέτρα μηχανικής προφύλαξης με IPC ή ελαστικές κάλτσες (κλάση 2C).

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ΦΘΕ και υποβάλλονται σε επεμβάσεις στην κοιλία λόγω καρκίνου συνιστάται η παρατεταμένη μετεγχειρητική χορήγηση ΗΧΜΒ για 4 εβδομάδες (κλάση 1B).

Στους ασθενείς που βρίσκονται σε μέτριο ή υψηλό κίνδυνο ΦΘΕ και υπάρχει μεγάλος κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας συνιστάται η χρήση μηχανικής προφύλαξης, κυρίως με IPC, μέχρι ο κίνδυνος αιμορραγίας να μειωθεί και να γίνει προσθήκη φαρμακευτικών μέσων (κλάση 2C).

Δε συνιστάται η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα για προληπτικούς λόγους (κλάση 2C) ούτε ο προληπτικός έλεγχος με υπερηχογράφημα Doppler αγγείων (κλάση 1B).

Σύμφωνα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) «Για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου» του 2009,³ οι δόσεις των ΗΧΜΒ για τις επεμβάσεις υψηλού κινδύνου για ΦΘΕ είναι: Enoxaparin 40 mg (4000 anti-Xa IU)/ημέρα, Dalteparin 5000 anti-Xa IU/mg / ημέρα, Tinzaparin 4500 anti-Xa IU/mg ημέρα, Nadroparin 2850 anti-Xa IU (0.3 ml) / ημέρα, Bemiparin 3500 anti-Xa IU/ημέρα, Fondaparinux 2,5 mg / ημέρα. Για τις επεμβάσεις μετρίου κινδύνου οι δόσεις είναι: Enoxaparin 20 mg (2000 anti-Xa IU)/ημέρα, Dalteparin 2500 anti-Xa IU/mg ημέρα, Tinzaparin 3500 anti-Xa IU/mg ημέρα, Nadroparin 2850 anti-Xa IU (0.3 ml) / ημέρα, Bemiparin 2500 anti-Xa IU/ημέρα.

Ορθοπεδικές επεμβάσεις

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις, όπως η ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος και το κάταγμα ισχίου, βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ΦΘΕ. Παρά τη χρήση προφύλαξης, η συχνότητα κλινικά εμφανούς ΦΘΕ παραμένει περίπου 3%. Η ΦΘΕ είναι η συχνότερη αιτία επανεισαγωγής στο νοσοκομείο μετά από αρθροπλαστική του ισχίου.¹

Οι νεώτερες κατευθυντήριες οδηγίες από την American College of Chest Physicians (9^η αναθεώρηση)⁵ είναι οι ακόλουθες:

Ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος: Συνιστάται η χορήγηση για ελάχιστο διάστημα 10-14 ημέρες ΗΧΜΒ, fondaparinux, arixaban, dabigatran, rivaroxaban, ΜΚΗ, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, ασπιρίνη (κλάση 1B) ή συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης με αέρα των κάτω άκρων (IPC) (κλάση 1C). Σε αυτή την κατηγορία ασθενών ανεξάρτητα από τη χρήση ή όχι IPC και τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται να προτιμούνται οι ΗΧΜΒ έναντι των υπολοίπων εναλλακτικών θεραπειών.

Κάταγμα ισχίου: Συνιστάται η χορήγηση για ελάχιστο διάστημα 10-14 ημέρες ΗΧΜΒ, fondaparinux, ΜΚΗ, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, ασπιρίνη (κλάση 1B) ή συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης με αέρα των κάτω άκρων (IPC) (κλάση 1C). Σε αυτή την κατηγορία

ασθενών ανεξάρτητα από τη χρήση ή όχι IPC και τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται να προτιμούνται οι ΗΧΜΒ έναντι των υπολοίπων εναλλακτικών θεραπειών.

Σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις (ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος και κάταγμα ισχίου) όταν χορηγούνται ΗΧΜΒ συνιστάται να αρχίζει η χορήγηση 12 ή περισσότερες ώρες προεγχειρητικά ή 12 ή περισσότερες ώρες μετεγχειρητικά (κλάση 1B).

Σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις συνιστάται παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη μέχρι και 35 ημέρες μετά την επέμβαση αντί για 10-14 ημέρες (κλάση 2B). Κατά τη διάρκεια της ενδοноσοκομειακής νοσηλείας συνιστάται η χρήση διπλής προφύλαξης με αντιθρομβωτικό παράγοντα και IPC (κλάση 2C).

Σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις όταν ο ασθενής δεν συνεργάζεται για τη χρήση IPC ή τη χορήγηση υποδόριων ενέσεων συνιστάται η χορήγηση arixaban ή dabigatran, (εναλλακτικά rivaroxaban ή ανταγωνιστών βιταμίνης Κ) έναντι εναλλακτικών μορφών προφύλαξης (κλάση 1B).

Δε συνιστάται η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα για προληπτικούς λόγους σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή αντένδειξη στη χορήγηση αντιθρομβωτικού παράγοντα και μηχανικών μέσων προφύλαξης (κλάση 2C).

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν συνιστάται ως ρουτίνα ο έλεγχος με υπερηχογράφημα Doppler αγγείων πριν από το εξιτήριο (κλάση 1B).

Δε συνιστάται θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με τραυματισμούς του άκρου ποδός όπου απαιτείται ακινητοποίηση (κλάση 2C) ούτε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροσκόπηση χωρίς ιστορικό προηγηθείσας ΦΘΕ (κλάση 2C).⁵

Σύμφωνα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) «Για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου» του 2009,³ οι δόσεις των ΗΧΜΒ για τις επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής του ισχίου και γόνατος και για την αποκατάσταση κατάγματος είναι: Enoxaparin 40 mg (4000 anti-Xa IU)/ημέρα ή 30 mg (ε000 anti-Xa IU)/2 φορές την ημέρα (έναρξη 12 ώρες πριν την επέμβαση ή 12-24 ώρες μετά την επέμβαση), Dalteparin 5000 anti-Xa IU/mg /ημέρα (έναρξη 12 ώρες πριν την επέμβαση και η επόμενη δόση μετά από 24 ώρες), Tinzaparin 4500 anti-Xa IU/mg ημέρα (έναρξη 12 ώρες πριν την επέμβαση), Nadroparin 57 anti-Xa IU/Kg ημερησίως (38 anti-Xa IU/Kg 12 ώρες πριν την επέμβαση και η επόμενη δόση χορηγείται 12 ώρες μετά την επέμβαση και συνεχίζεται 2 φορές την ημέρα μέχρι την 3^η μετεγχειρητική ημέρα. Από την 4^η ημέρα χορηγούνται 57 anti-Xa IU/Kg ημερησίως), Bemiparin 3500 anti-Xa IU/ημέρα, Fondaparinux 2,5 mg / ημέρα (6-8 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης).

Περιοχική (ραχιαία, επισκληρίδιος ή συνδυασμένη) αναισθησία / αναλγησία και θρομβοπροφύλαξη³

Η περιοχική αναισθησία / αναλγησία είναι ασφαλής σε ασθενείς, στους οποίους χορηγούνται αντιθρομβωτικά φάρμακα, εφόσον λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα προφύλαξης. Πρέπει να τηρούνται ασφαλή διαστήματα από τη χορήγηση του αντιθρομβωτικού φαρμάκου έως τη διενέργεια της περιοχικής αναισθητικής τεχνικής λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου.

Η ασφάλεια της τεχνικής για τους ασθενείς, στους οποίους χορηγείται αντιθρομβωτική αγωγή, εξαρτάται από την ολική ημερήσια δόση του

αντιθρομβωτικού φαρμάκου, τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του, το συγχρονισμό του χρόνου χορήγησης του φαρμάκου πριν την περιοχική τεχνική και των δόσεων που θα ακολουθήσουν μετά το πέρας της.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία επισκληριδίου αιματώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή είναι:

1. Υποκείμενες διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού.
2. Σοβαρή θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 50.000/ μl).
3. Τραυματική εισαγωγή της ενδορραχιαίας βελόνας ή του επισκληριδίου καθετήρα και επαναλαμβανόμενες προσπάθειες για εισαγωγή του καθετήρα.
4. Επιστροφή αίματος μέσα στον επισκληρίδιο καθετήρα κατά τη διάρκεια της τοποθέτησής του ή αργότερα.
5. Υπερδοσολογία των αντιθρομβωτικών φαρμάκων.
6. Νεφρική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα αδυναμία κάθαρσης και απέκκρισης των φαρμάκων (στην περίπτωση των ΗΧΜΒ και του fondaparinux) και αυξημένη αντιπηκτική δραστηριότητα.
7. Συγχορήγηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων π.χ. πέρασμα από ΜΚΗ ή ΗΧΜΒ ή fondaparinux σε ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ή συγχορήγηση των αντιθρομβωτικών με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα οποία προκαλούν αναστολή της αιμοπεταλιακής λειτουργίας (π.χ. ibuprophen).
8. Ανατομικές ανωμαλίες του σπονδυλικού σωλήνα.

Πίνακας 3. Χειρισμός ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή και χορηγείται περιοχική αναισθησία

Τύπος αντιθρομβωτικής αγωγής	Τελευταία δόση πριν την αναισθησία	Πρώτη δόση μετά την αναισθησία	Τελευταία δόση πριν αφαιρεθεί ο επισκληρίδιος καθετήρας	Πρώτη δόση αφού αφαιρεθεί ο επισκληρίδιος καθετήρας
Προφυλακτική δόση ΗΧΜΒ [#]	12 ώρες	6 ώρες	12 ώρες	6 ώρες
Θεραπευτική δόση ΗΧΜΒ	24 ώρες	6 ώρες	12 ώρες	6 ώρες

Fondaparinux	36 ώρες	6 ώρες	36 ώρες	12 ώρες
ΜΚΗ*	4 ώρες	1 ώρα	4 ώρες	1 ώρα
Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ	3-5 ημέρες και INR < 1.5	Δεν συνιστάται η χρησιμοποίησή τους κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Συνιστάται γεφύρωση με ΗΧΜΒ		

Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους, * Μη Κλασματική Ηπαρίνη

ΕΟΦ. Θεραπευτικά πρωτόκολλα για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Σεπτέμβριος 2009.

Θρομβοπενία λόγω χορήγησης ηπαρίνης

Η χορήγηση ηπαρίνης, κλασικής ή ΗΧΜΒ μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή επιπλοκή, την ανοσολογικής αιτιολογίας θρομβοπενία (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT type II) σε ποσοστό 0,5-2%. Σε αντίθεση με άλλες θρομβοπενίες φαρμακευτικής αιτιολογίας, δεν προκαλεί αιμορραγία, αλλά αντίθετα προκαλεί θρόμβωση και πρέπει να διακρίνεται αυτές. Σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Η HIT οφείλεται στη δημιουργία αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος της ηπαρίνης με τον παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (platelet factor 4, PF4). Ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε μορφή θεραπείας με ηπαρίνη και παρουσιάζουν μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, ανεξήγητες θρομβώσεις ή αντιπηκτική αντίσταση στη χορήγηση ηπαρίνης θα πρέπει να εξετάζονται για πιθανή ύπαρξη αυτών των αντισωμάτων. Σε περίπτωση ύπαρξης των αντισωμάτων αυτών, πρέπει να γίνεται άμεσα διακοπή κάθε είδους ηπαρίνης και έναρξη χορήγησης εναλλακτικών αντιπηκτικών φαρμάκων, όπως είναι οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (direct thrombin inhibitors, DTIs). Η πρώιμη διάγνωση της HIT τύπου II φαίνεται ότι συμβάλλει σε καλύτερο αποτέλεσμα, γι' αυτό σε όλους τους ασθενείς υπό ηπαρίνη πρέπει να ελέγχεται τακτικά ο αριθμός των αιμοπεταλίων.⁶ Σε όλους τους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ενδοφλέβια ή υποδόρια ηπαρίνη (ΜΚΗ ή ΗΧΜΒ) για οποιοδήποτε λόγο και σε οποιαδήποτε δόση πρέπει να γίνεται μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη χορήγησης ηπαρίνης. Η επόμενη μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων συνιστάται να γίνεται την 5η ημέρα από την έναρξη της χορήγησης ΜΚΗ ή ΗΧΜΒ. Για τις πρώτες 14 ημέρες χορήγησης ηπαρίνης, η μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων θα πρέπει να γίνεται κάθε δεύτερη μέρα για τους ασθενείς που λαμβάνουν ΗΧΜΒ και καθημερινά, αν λαμβάνουν ΜΚΗ ή όταν ο κίνδυνος εμφάνισης HIT είναι υψηλός. Για τις επόμενες 15 ημέρες η μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων θα πρέπει να γίνεται μία φορά την εβδομάδα. Όταν υπάρχει μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων > 40% από την αρχική τιμή (χωρίς απαραίτητα να υπάρχει θρομβοπενία) θα πρέπει η HIT να μπαίνει στη διαφορική διάγνωση. Ο εργαστηριακός έλεγχος για τη διάγνωση της HIT θα πρέπει να διενεργείται, όταν υπάρχει ισχυρή υποψία για HIT, η οποία βασίζεται είτε στην κινητική του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά την έναρξη της θεραπείας ή/και στην

κλινική εκδήλωση θρόμβωσης (φλεβικής ή αρτηριακής) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ηπαρίνη. Οι εργαστηριακές εξετάσεις χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης, αλλά τα αρνητικά αποτελέσματα δεν αποκλείουν τη διάγνωση της HIT. Είναι χρήσιμο να διενεργείται ένας συνδυασμός εργαστηριακών εξετάσεων (λειτουργικών και ανοσολογικών) και να επαναλαμβάνονται μετά από διάστημα κάποιων ημερών. Η αντιμετώπιση των ασθενών με HIT απαιτεί συνεργασία κλινικών γιατρών και ειδικών αιματολόγων. Ένας ασθενής με HIT πρέπει να θεωρείται ασθενής σε κρίσιμη κατάσταση. Σε ύπαρξη κλινικής υποψίας για HIT θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση ηπαρίνης.³

Βιβλιογραφία

1. Agnelli G. Prevention of Venous Thromboembolism in Surgical Patients. *Circulation*. 2004; 110: IV-4-IV-12.
2. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 339S.
3. Γεροτζιάφας ΓΘ, Βέμμος Κ, Τσελέπης Α. ΕΟΦ. Θεραπευτικά πρωτόκολλα για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Σεπτέμβριος 2009.
4. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention VTE in nonorthopedic surgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e227S-e277S.
5. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e278S-e325S.

6. Κουκουμπάνη Τ, Παπανικολάου Ι, Προβατά Α. Θρομβοκυτταροπενία λόγω χορήγησης ηπαρίνης. Πνεύμων 2005, 18(2):184-189