

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

## ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Κωνσταντίνιδης Σ.<sup>1</sup>, Βιάζης Ν.<sup>2</sup>, Γεωργόπουλος Σ.Δ.<sup>3</sup>, Γεωργόπουλος Σ.Η.<sup>4</sup>, Ζαγοραΐος Ν.<sup>5</sup>, Ζωγράφος Γ.<sup>6</sup>, Κλήμη Π.<sup>7</sup>, Κούκη Π.<sup>8</sup>, Κωστελίδου Θ.<sup>9</sup>, Μπέκος Β.<sup>10</sup>, Μυριανθεύς Π.<sup>11</sup>, Νομικού Ε.<sup>12</sup>, Παπάς Θ.<sup>13</sup>, Σαφούρης Α.<sup>14</sup>, Σουρμελής Σ.<sup>15</sup>, Τούτουζας Κ.<sup>16</sup>, Τσιβγούλης Γ.<sup>17</sup>, Φούσας Σ.<sup>18</sup>, Τσιούφης Κ.<sup>19</sup>

<sup>1</sup> Καρδιολογική Κλιν. Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

<sup>2</sup> Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

<sup>3</sup> Γαστρεντερολογική Κλιν, Ιατρικό Κέντρο Παλαιού Φαλήρου

<sup>4</sup> Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Λαϊκό»

<sup>5</sup> Νοσοκομείο Ευρωκλινική Αθηνών

<sup>6</sup> Χειρουργικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών Γ. Γεννηματάς

<sup>7</sup> Αναισθησιολογικό Τμήμα Νοσοκ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

<sup>8</sup> Αναισθησιολογικό Τμήμα Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας, Πειραιάς

<sup>9</sup> Τμήμα Αιμοδοσίας - Κλινικής Αιματολογίας - Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

<sup>10</sup> ΜΕΘ Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

<sup>11</sup> ΜΕΘ Νοσοκομείου Αγ. Αναργύρων Αττικής

<sup>12</sup> Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών

<sup>13</sup> Αγγειοχειρουργικό Τμήμα, Νοσοκομείο Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

<sup>14</sup> Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο και Ιδιωτικό Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν

<sup>15</sup> Β' Ορθοπαιδική Κλινική Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»

<sup>16</sup> Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

<sup>17</sup> Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο

<sup>18</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, Τζάνειο Νοσοκομείο, Πειραιάς

<sup>19</sup> Α' Παν/κή Καρδιολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

### Περίληψη

Η αντιπηκτική αγωγή είναι απόλυτα απαραίτητη για τη πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε μεγάλο αριθμό ασθενών, ιδιαίτερα αυτών με κοιλιακή μαρμαρυγή ή μετά από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Αναπόφευκτα όμως αυξάνει και τον κίνδυνο σοβαρών αιμορραγιών που μπορεί να αποβούν απειλητικές και για τη ζωή ακόμη των ασθενών. Με την έγκριση και ολοένα αυξανόμενη χρήση στην κλινική πράξη νέων, ανεξάρτητων από τη βιταμίνη Κ από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων που αναστέλλουν άμεσα τη θρομβίνη ή τον παράγοντα Χ της πήξης, καθίσταται επιτακτική η συμφωνία και ο συντονισμός όλων των ιατρικών ειδικοτήτων που εμπλέκονται στη διαχείριση αιμορραγικών επεισοδίων, ώστε να προκύψουν συγκεκριμένες, πρακτικές οδηγίες/συστάσεις και αλγόριθμοι αντιμετώπισης. Στο πρώτο μέρος του παρόντος κειμένου ομοφωνίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και οχτώ επιστημονικών εταιρειών που σχετίζονται με την αντιμετώπιση των αιμορραγιών ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά γίνεται αναφορά στα γενικά βήματα που αποσκοπούν στον έλεγχο της αιμορραγίας και τη σταθεροποίηση του ασθενούς καθώς και στα συνοδά εξειδικευμένα μέτρα ανάλογα με την κλινική βαρύτητα και τον εντοπισμό αυτής και σε εξάρτηση από τον αντιπηκτικό παράγοντα που λαμβάνει ο ασθενής. Ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται στη σωστή και ηλελογισμένη χρήση των παραγόντων αναστροφής ή «αντιδότην» των νέων από του στόματος αντιπηκτικών. Περαιτέρω εξειδικευμένες συστάσεις παρέχονται για ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία, τους πολυτραυματίες, τους ασθενείς που αιμορραγούν από το γαστρεντερικό σύστημα και τους καρδιολογικούς ασθενείς υπό συνδυασμένη αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Το δεύτερο μέρος του κειμένου ομοφωνίας παρέχει οδηγίες για την εκτίμηση και διαχείριση του περιεχειρητικού αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή, τόσο σε επείγουσες όσο και σε προγραμματισμένες επεμβάσεις στη γενική χειρουργική, τη χειρουργική των αγγείων καθώς και σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για θρομβολυτική θεραπεία.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Αντιπηξία, αιμορραγία, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, νέα από του στόματος αντιπηκτικά, άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά, παράγοντες αναστροφής, περιεχειρητική διαχείριση

## GUIDELINES

# GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HAEMORRHAGE IN PATIENTS WHO ARE UNDER P.O.S ANTICOAGULANT THERAPY

Konstantinidis S.<sup>1</sup>, Viazis N.<sup>2</sup>, Georgopoulos S.D.<sup>3</sup>, Georgopoulos S.H.<sup>4</sup>, Zagoraios N.<sup>5</sup>, Gografos G.<sup>6</sup>, Klimi P.<sup>7</sup>, Kouki P.<sup>8</sup>, Kostelidou Th.<sup>9</sup>, Bekos B.<sup>10</sup>, Myriantheis P.<sup>11</sup>, Nomikou E.<sup>12</sup>, Papas Th.<sup>13</sup>, Safouris A.<sup>14</sup>, Sourmelis S.<sup>15</sup>, Toutouzas K.<sup>16</sup>, Tsvigoulis G.<sup>17</sup>, Fousas S.<sup>18</sup>, Tsioufis K.<sup>19</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Department, Democritus University of Thrace

<sup>2</sup> Gastroenterology Department, General Hospital of Athens, Evangelismos

<sup>3</sup> Gastroenterology Clinic, P.Faliro Clinic, Athens Medical Center

<sup>4</sup> First Department of General Surgery, National and Kapodistrian University of Greece, General Hospital of Athens Laiko

<sup>5</sup> Euroclinic Athens Hospital

<sup>6</sup> Surgery Department, General Hospital of Athens, "G. Gennimatas"

<sup>7</sup> Anesthesiology Department, General Hospital of Athens, "Alexandra"

<sup>8</sup> Anesthesiology Department, General Hospital of Nikaia, Piraeus

<sup>9</sup> Department of Clinical Hematology-Hemostasis, Onassio Hospital

<sup>10</sup> Intensive Care Unit, Hellenic Navy Hospital

<sup>11</sup> Intensive Care Unit, "Agiou Anargyroi" Hospital

<sup>12</sup> Hippokrateion General Hospital of Athens

<sup>13</sup> Vascular Surgery Department, Red Cross Hospital, Athens

<sup>14</sup> 2nd Neurological Clinic-Attiko Hospital and Metropolitan Hospital of Athens

<sup>15</sup> 2nd Orthopaedics Clinic, Hygeia Hospital

<sup>16</sup> 1st Department of Propaedeutic Surgery, National and Kapodistrian University of Greece, Hippokrateion General Hospital of Athens

<sup>17</sup> 2nd Neurological Clinic, National and Kapodistrian University of Greece, Attiko Hospital

<sup>18</sup> Cardiology Department, Tzaneio General Hospital of Piraeus

<sup>19</sup> 1st Cardiology Department (or Clinic), National and Kapodistrian University of Greece, Hippokrateion General Hospital of Athens

## Abstract

Anticoagulation is essential for the prevention of thromboembolic events, particularly in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism. Unavoidably, anticoagulant treatment also increases the risk of major and potentially life-threatening bleeding events. The approval and increasing use of the 3 non-vitamin K-dependent oral anticoagulants, which directly inhibit thrombin or coagulation factor Xa, mandates the need for coordination and a consensus of all medical specialties involved in bleeding management, in order to provide clinicians with practical guidance and management algorithms. Beyond the first general measures aiming at controlling the hemorrhage and stabilizing the patient, specific management depends on the severity and localization of bleeding as well as the anticoagulant which the patient was receiving. Special emphasis is placed on the prevention of overuse and misuse of reversal agents for the new oral anticoagulants in emergency situations. Specific recommendations are provided for patients with intracranial or gastrointestinal bleeding, those with polytrauma, and patients under combined anticoagulant and antiplatelet treatment. The second part of the consensus document is dedicated to the assessment and management of the perioperative bleeding risk in both emergency and elective general surgery, vascular surgery, and in patients who are in need of thrombolytic treatment.

**Key words:** Anticoagulation, bleeding, vitamin K antagonists, new oral anticoagulants, direct oral anticoagulants, reversal agents, algorithms, perioperative management

## 1. Εισαγωγή

Η αντιπηκτική αγωγή είναι θεμελιώδους σημασίας για τη πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε μεγάλο αριθμό ασθενών, κυρίως αυτών με κοιλιακή μαρμαρυγή ή φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Από παθοφυσιολογικής πλευράς όμως, ο ίδιος ο μνη-

χανισμός δράσης της αντιπηκτικής αγωγής αυξάνει ταυτόχρονα και τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Με την αύξηση του μέσου όρου ζωής και τη συνοδό αύξηση της κοιλιακής μαρμαρυγής και των άλλων καταστάσεων που απαιτούν χρόνια αντιπηκτική αγωγή αυξάνεται και ο αριθμός των αιμορραγιών ποικίλης

βαρύτητας και εντόπισης. Η σωστή αντιμετώπιση της αιμορραγίας υπό αντιπηκτικά φάρμακα απαιτεί έναν εμπειριστάωμένο αλγόριθμο και τη συνεργασία πολλών ιατρικών ειδικοτήτων.

Στα πλαίσια αυτά η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία ανέλαβε τη πρωτοβουλία να απευθυνθεί σε όλες εκείνες τις Επιστημονικές Εταιρείες που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση των αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς υπό χρόνια λήψη από του στόματος αντιπηκτικών, ώστε να συμφωνήσουμε σε κοινές θέσεις χειρισμού αυτών των ασθενών προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα. Το παρόν κείμενο ομοφωνίας είναι καρπός αυτής της επίπονης αλληλάπολυ επικοινωνιακής συνεργασίας 9 Επιστημονικών Εταιρειών. Οι εκπρόσωποι των Εταιρειών αυτών, με βάση τη διεθνή αλληλογραφία αλληλά και τη δική τους εξειδίκευση και πείρα στη χορήγηση και διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής κατέληξαν, μετά από διεξοδική συζήτηση και ανταλλαγή απόψεων, στη συγγραφή του παρόντος κειμένου ομοφωνίας. Μετά τις γενικές αρχές αντιμετώπισης των αιμορραγιών παρουσιάζεται ένας πρακτικός αλγόριθμος για τη διαχείρισή τους σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ανάλογα με τη βαρύτητα του επεισοδίου. Έμφαση δίνεται στις ενδείξεις και αντενδείξεις των ήδη κυκλοφορούντων και αναμενόμενων παραγόντων αναστροφής των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών, αλληλά και στην ασφαλή φύλαξή τους και ορθολογική διαχείρισή τους στα νοσοκομεία. Σημαντική αναφορά γίνεται επίσης στην εξειδίκευση της αντιμετώπισης της αιμορραγίας ανάλογα με την εντόπισή της και στην επανένταξη της αντιπηκτικής αγωγής. Τέλος, παρέχονται κατευθύνσεις για τη περιεχειρητική διαχείριση του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου σε επείγουσες και προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις.

## 2. Αντιμετώπιση αιμορραγιών

### 2.1. Ταξινόμηση βαρύτητας αιμορραγιών

Υπάρχουν ποικίλα συστήματα ταξινόμησης που έχουν σχεδιαστεί για να χαρακτηρίσουν την βαρύτητα της αιμορραγίας, προερχόμενα κατά κύρια λόγο από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (1). Ευρύτερα αποδεκτά, με κλινική εφαρμογή, είναι τα παρακάτω:

*Κατάταξη της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society on Thrombosis and Haemostasis; ISTH)*

*Μείζων αιμορραγία σε μη χειρουργικούς ασθενείς:* Πληρούται τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια (2):

1. Θανατηφόρος αιμορραγία
2. Συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο (ενδοκρανιακή, ενδοραχιαία, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος)
3. Αιμορραγία που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 g/dL (1.24 mmol/L), ή οδηγεί

σε μετάγγιση δύο ή περισσότερων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

*Μείζων αιμορραγία σε χειρουργικούς ασθενείς:* Δύναται να πληρούται τουλάχιστον ένα από τα εξής επιπλέον κριτήρια (3):

1. Χειρουργική αιμορραγία η οποία είτε απαιτεί δεύτερη επέμβαση (ανοικτή, αρθροσκοπική, ενδοαγγειακή), είτε προκαλεί αίμαρθρο (επαρκούς μεγέθους ώστε να επηρεάσει την αποκατάσταση καθυστερώντας την κινητοποίηση), είτε προκαλεί καθυστέρηση στην επούλωση του τραύματος με αποτέλεσμα παρατεταμένη νοσηλεία ή εν τω βάθει λοίμωξη του τραύματος.
2. Χειρουργική αιμορραγία, απροσδόκητη και παρατεταμένη ή/και αρκετά μεγάλη ώστε να προκαλέσει αιμοδυναμική αστάθεια, όπως εκτιμάται από τους θεράποντες ιατρούς. Πρέπει να συνυπάρχει πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 2 g/dL (1.24 mmol/L), ή ένδειξη για μετάγγιση τουλάχιστον δύο μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών, με χρονική απόσταση έως 24 ωρών.

### Κλινικά σημαντική μη μείζων αιμορραγία

Όταν δεν πληρούνται τα κριτήρια της μείζονος αλληλά η αιμορραγία είναι κλινικά εμφανής και χρήζει κλινικής αντιμετώπισης, π.χ. χειρουργικής, με εισαγωγή στο νοσοκομείο, ή με αλληλά στην αντιθρομβωτική αγωγή (4).

*Κατάταξη GUSTO (Global Strategies for Opening Occluded Coronary Arteries)*

Κλινική ταξινόμηση της αιμορραγίας που βρίσκει εφαρμογή σε κλινικές μελέτες στην καρδιολογία (1).

*Σοβαρή/απειλητική για τη ζωή:* Αιμορραγία που προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια και χρειάζεται λήψη μέτρων ή ενδοκρανιακή αιμορραγία.

*Μέτριου βαθμού:* Αιμορραγία κατά την οποία απαιτείται μετάγγιση αίματος, αλληλά δεν προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια.

*Ήπια:* Κάθε αιμορραγία η οποία δεν πληρεί τα κριτήρια ούτε του μετρίου ούτε του σοβαρού βαθμού.

### 2.2. Γενικές αρχές αντιμετώπισης μείζονων/απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών

Η αιμορραγία ως συνέπεια τραύματος αποτελεί την αιτία για >35% των θανάτων των τραυματιών προ της εισαγωγής τους στο νοσοκομείο και >40% των θανάτων το πρώτο 24ωρο. Μία μεγάλη αιμορραγία είναι η αιτία μίας αλυσίδας απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών, όπως περαιτέρω διαταραχές ηκτικότητας, λοίμωξεις ή κυκλοφορική καταπληξία (shock), που πολλές φορές μπορεί να εμφανίζονται όλες μαζί ταυτόχρονα. Η εφαρμογή προφυλακτικής ή θεραπευτικής αντιθρομβωτικής αγωγής σε ολόένα και μεγαλύτερο ποσοστό πληθυσμού καθώς και η αύξηση των διαθέσιμων γι' αυτό τον σκοπό παρεντερικών και από του στόματος σκευασμάτων (ασπιρίνης και άλλων

αντιαιμοπεταλιακών, ηπαρίνης, άμεσων αναστολέων θρομβίνης ή του παράγοντα Χ της πήξης) αυξάνουν σημαντικά το κίνδυνο της αιμορραγίας.

Η διαχείριση της μείζονος αιμορραγίας (κατά την ISTH) και της σοβαρής/απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας (κατά GUSTO) περιλαμβάνει την έγκαιρη αναγνώριση της αιτίας της αιμορραγίας (π.χ. τραύμα, χειρουργική επέμβαση, διαταραχές πηκτικότητας) που άμεσα ακολουθείται από μέτρα περιορισμού της απώλειας αίματος και την αποκατάσταση αιμοδυναμικής σταθερότητας, με τελικό σκοπό την επαρκή αιμάτωση και ιστική οξυγόνωση ζωτικών οργάνων.

### Γενικά μέτρα προς αρχική αντιμετώπιση της αιμορραγίας

- Ελαχιστοποίηση του χρόνου από την διαπίστωση της αιμορραγίας (π.χ. τραύμα) μέχρι και την στιγμή αντιμετώπισης (π.χ. χειρουργείο).
- Εφαρμογή ελαστικής περιδέσης ως επιπλέον μέτρο σε περιπτώσεις απειλητικών για την ζωή εξωτερικών αιμορραγιών από τα άνω / κάτω άκρα του σώματος.
- Σε περιπτώσεις ασθενών με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, χωρίς κλινικά σημεία εγκεφαλαίου νορμοξαιμίας ( $90 \text{ mmHg} < PaO_2 < 100 \text{ mmHg}$ ) και νορμοκαπνίας ( $35 \text{ mmHg} < PaCO_2 < 40 \text{ mmHg}$ ).
- Ανάλογα με το ανατομικό σημείο της αιμορραγίας επιβάλλεται αρχικά ο απεικονιστικός έλεγχος, υπερηχογραφικά ή/και με αξονική τομογραφία, για διαπίστωση ελεύθερου περιτοναϊκού υγρού σε κακώσεις του κορμού, καθώς και επείγουσα χειρουργική διερεύνηση σε περίπτωση ύπαρξης ελεύθερου περιτοναϊκού υγρού με αιμοδυναμική αστάθεια. Ενδελεχής απεικονιστικός έλεγχος με αξονική τομογραφία πολλαπλών τομών μπορεί να γίνει μόλις σταθεροποιηθεί αιμοδυναμικά ο ασθενής.
- Ασθενείς σε αιμορραγική καταπληξία στους οποίους έχει εντοπισθεί η προέλευση της αιμορραγίας πρέπει να υποβληθούν σε άμεση χειρουργική επέμβαση πλήρους αποκατάστασης της βλάβης, εκτός και εάν τα αρχικά μέτρα αντιμετώπισης και σταθεροποίησης της αιμορραγίας έχουν αποδώσει.
- Δεν αρκεί ο αιματοκρίτης ως μόνος εργαστηριακός δείκτης παρακολούθησης της αιμορραγίας, ενώ προτείνεται να συμπεριλαμβάνεται η τιμή του γαλακτικού ανιόντος ή του ελλείματος βάσεως στην εκτίμηση και παρακολούθηση της βαρύτητας αιμορραγίας ως δείκτης μίας πιθανής επακόλουθης αιμορραγικής καταπληξίας.
- Προτείνεται επίσης η άμεση και επαναλαμβανόμενη συνδυασμένη μέτρηση ινωδογόνου, αιμοπεταλίων, χρόνου προθρομβίνης (PT), και χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) για την παρακολούθηση των διαταραχών της πηκτικότητας μετά από τραυματική ή περιεγχειρητική αιμορραγία.
- Επιπλέον παράμετροι των οποίων η παρακολούθη-

ση βοηθά στην εκτίμηση της επιτυχίας των λαμβανόμενων θεραπευτικών μέτρων είναι η μέτρηση της καρδιακής παροχής, οι μεταβολές του όγκου αίματος (μεταβολές όγκου παλμού και της διαφορικής πίεσης του αίματος), και ο κορεσμός του κεντρικού φλεβικού αίματος  $S_vO_2$ .

*Ενδοφλέβια υγρά, ινóτροπα φάρμακα και μεταγγίσεις, διαχείριση θερμοκρασίας.* Προτείνεται ως στόχος η διατήρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ 80-90 mmHg σε κάθε τραυματική αιμορραγία στην οποία έχει ελεγχθεί η αιτία της αιμορραγίας. Για τις περιπτώσεις ενδοκράνιας αιμορραγίας ο αναγνώστης παραπέμπεται στο επόμενο κεφάλαιο 2.3.

Επιβάλλεται έγκαιρη έναρξη χορήγησης κρυσταλλοειδών διαλυμάτων σε ασθενή με πτώση αρτηριακής πίεσης συνεπεία αιμορραγίας από τραύμα, με προσπάθεια αποφυγής υπότονων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Η χρήση των νεώτερων κολλοειδών διαλυμάτων, στις συνιστώμενες δόσεις, μπορεί να ακολουθήσει τα κρυσταλλοειδή. Αυτό ισχύει και για τη χρήση υπέρτονων διαλυμάτων στην αρχική φάση αντιμετώπισης σε διατιτραίνοντα τραύματα του κορμού με έντονη αιμοδυναμική αστάθεια.

Σε περίπτωση μη ικανοποιητικής αναταπόκρισης στην χορήγηση ενδοφλεβίων υγρών, όπως και στην περίπτωση δυσπραγίας του μυοκαρδίου, προτείνεται η χρήση ινóτροπων παραγόντων με σκοπό την διατήρηση των στόχων της αρτηριακής πίεσης.

Σε μαζική αιμορραγία χορηγούνται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) και συμπυκνωμένα ερυθρά σε αναλογία από 2:1 έως 1:2. FFP ενδείκνυται σε αιμορραγία α) εκσεσημασμένης μικροαγγειακής αιτιολογίας με τιμές χρόνου προθρομβίνης (PT) πάνω από 1,5 φορές την τιμή του μάρτυρα, ή INR ή χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) πάνω από το διπλάσιο της φυσιολογικής τιμής, β) από γνωστή ανεπάρκεια μεμονωμένου παράγοντα πήξης, γ) εκσεσημασμένη ανεπάρκεια πολλαπλών παραγόντων πήξης.

Σκοπός των *μεταγγίσεων* είναι η αύξηση της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς. Η απόφαση για μετάγγιση πρέπει να βασίζεται τόσο στην κλινική κατάσταση του ασθενούς όσο και στα εργαστηριακά αποτελέσματα. Η τιμή της αιμοσφαιρίνης σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα του ασθενούς (ηλικία, συνυπάρχοντα νοσήματα κυρίως του καρδιαγγειακού συστήματος και των νεφρών, χρόνια αναιμία ή οξεία αιμορραγία, τιμές οξυγόνου στο αρτηριακό ή και φλεβικό αίμα) καθορίζει την ανάγκη μετάγγισης αίματος. Η διατήρηση τιμών αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7-9 g/dL επιτυγχάνει την καλύτερη ιστική οξυγόνωση, ως παράγωγο της αιματικής παροχής και της περιεκτικότητας σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος.

Η μετάγγιση αίματος και παραγώγων σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται σε τεκμηριωμένες ενδείξεις (5) βελτιώνουν την ασφάλεια των ασθενών, εξοικονομούν πολύτιμα αποθέματα αίματος και

μειώνουν το οικονομικό κόστος. Για λεπτομερέστερες πληροφορίες και βοήθεια ο αναγνώστης παραπέμπεται στις επίκαιρες (2016).

*Συστάσεις της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας για την Περιεχειρητική Διαχείριση Ασθενών που Λαμβάνουν Αντιθρομβωτικούς Παράγοντες:* [http://anaesthesiology.gr/media/File/pdf/GL20160210\\_PERIEGXEIRITIKI\\_DIAXEIRISI\\_ASTHENON\\_POY\\_LAMBANOYN\\_ANTITHROMBOTIKOYS.pdf](http://anaesthesiology.gr/media/File/pdf/GL20160210_PERIEGXEIRITIKI_DIAXEIRISI_ASTHENON_POY_LAMBANOYN_ANTITHROMBOTIKOYS.pdf).

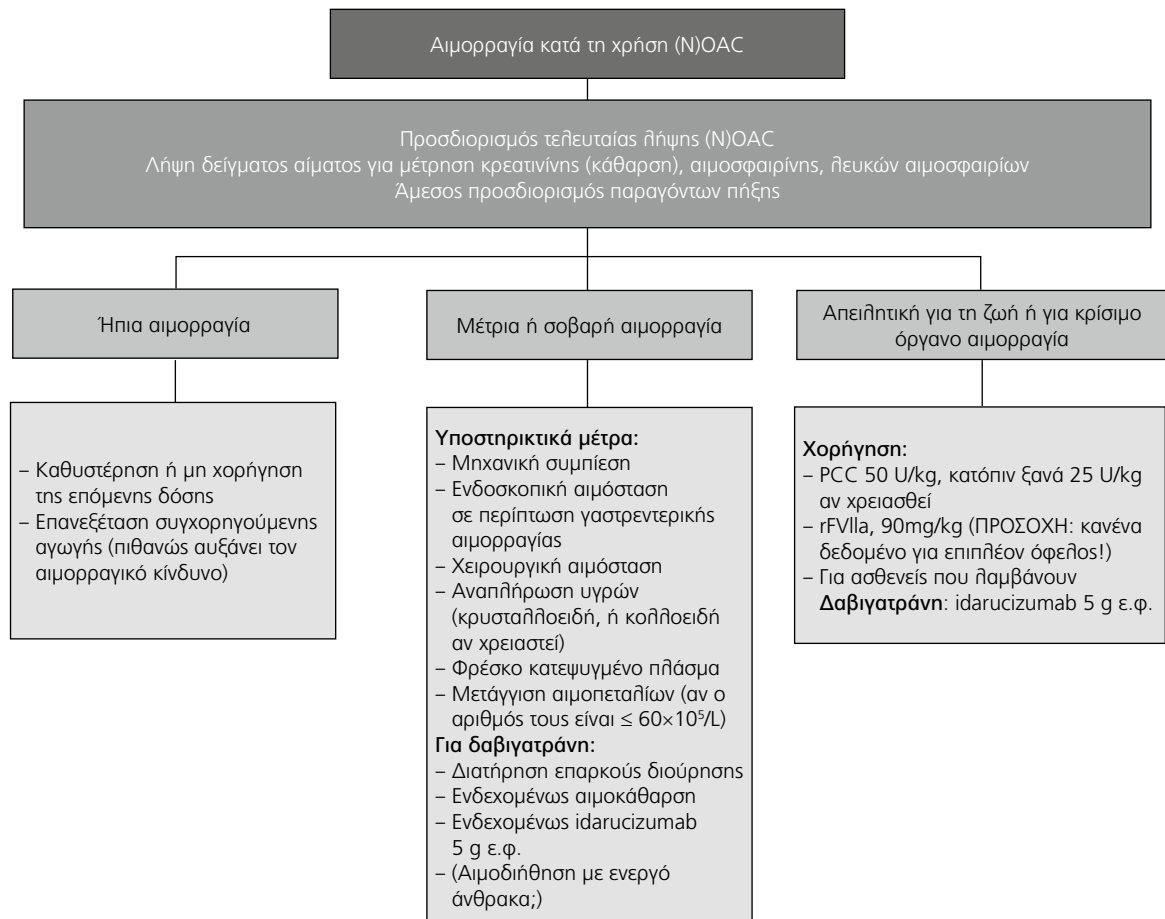
Με σκοπό την διατήρηση νορμοθερμίας οφείλουν να λαμβάνονται μέτρα μείωσης της απώλειας και διατήρηση φυσιολογικής θερμοκρασίας σώματος, ενώ προτείνεται η ήπια και ελεγχόμενη υποθερμία μέσα στις πρώτες 48 ώρες σε περιπτώσεις κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης.

### Εξειδικευμένη διαχείριση αιμορραγίας σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή

Τα προτεινόμενα μέτρα για τη διαχείριση της αιμορραγίας στον ασθενή που λαμβάνει από του στόματος αντιπηκτικά, είτε πρόκειται για ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (κουμαρινικά) είτε για άμεσους, μη εξαρτώμενους από τη βιταμίνη Κ αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα Χ (non-vitamin K-dependent oral anticoagulants - NOAC), συνοψίζονται στην Εικόνα 1. Οι συστάσεις αυτές βασίζονται στις επικαιροποιημένες (2015) Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6).

Τα *συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης* (prothrombin complex concentrates, PCC), τα ενεργοποιημένα PCC (FEIBA), και ο ανασυνδυασμένος

**Εικόνα 1.** Διαχείριση αιμορραγιών σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή από του στόματος ανάλογα με τη βαρύτητα του επεισοδίου. Προσαρμοσμένη από τις επικαιροποιημένες (2015) Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6).



ε.φ.: ενδοφλέβια, (N)OAC = (non vitamin K-dependent) oral anticoagulants(s), PCC = συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης.

παράγοντας πήξης VIIa (rFVIIa) μπορούν να χορηγηθούν ως «θεραπείες διάσωσης» σε απειλητικές και μη ελεγχόμενες με άλλο τρόπο αιμορραγίες. Τα PCC θωρούνται «κλασικοί» παράγοντες αναστροφής των κουμαρινικών αντιπηκτικών σε ασθενείς με σοβαρή/ απειλητική αιμορραγία. Συστήνεται να παρακολουθείται το ιονισμένο  $Ca^{2+}$  και να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα με χορήγηση αλάτων  $Ca^{2+}$ , ιδιαίτερα σε μαζική μετάγγιση αίματος. Τα PCC συστήνονται επίσης «κατ'επαγωγή» (με βάση πειραματικά μοντέλα ή μελέτες σε υγιείς εθελοντές, και παρά την έλλειψη κλινικών δεδομένων σε αιμορραγούντες ασθενείς), και μάλιστα στις ίδιες δόσεις, σε απειλητικές αιμορραγίες σε ασθενείς που λαμβάνουν νέα από του στόματος αντιπηκτικά, δηλαδή άμεσους αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα X (Εικόνα 1). Όσον αφορά τη χρήση ενεργοποιημένων PCC ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa, πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι αυτή επιφέρει κάποιο πρόσθετο κλινικό όφελος που να δικαιολογεί την πολύ υψηλή τιμή τους, και άρα γενικά πρέπει να αποφεύγεται.

*Τρανεξαμικό οξύ* 20-25 mg/kg βάρους σώματος μπορεί να χορηγηθεί σε αναμενόμενη σημαντική χειρουργική αιμορραγία, ενώ σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες χορηγείται bolus 1 gr ενδοφλέβια και συνεχίζει με έγχυση 1 g σε 8 ώρες, εάν είναι δυνατόν ακόμη και κατά τη διακομιδή προς το νοσοκομείο.

### **Παράγοντες αναστροφής για τα άμεσα, μη κουμαρινικά από του στόματος αντιπηκτικά**

Τρεις παράγοντες αναστροφής των νέων από του στόματος αντιπηκτικών (άμεσων αναστολέων της θρομβίνης ή του παράγοντα Xa) έχουν παρασκευασθεί και βρίσκονται σε διάφορα στάδια κλινικής αξιολόγησης.

Το *idarucizumab* (Praxbind®), το «αντίδοτο» της δαβιγατράνης, έχει ήδη εγκριθεί για χρήση και είναι διαθέσιμη στις Ηνωμένες Πολιτείες, στην Ευρώπη και στην Ελλάδα. Πρόκειται για τμήμα ανθρωποποιημένου (humanized) μονοκλωνικού αντισώματος (Fab) που δεσμεύεται με τη δαβιγατράνη με συγγένεια περίπου 300 φορές πιο ισχυρή από τη συγγένεια δέσμευσης της δαβιγατράνης στη θρομβίνη. Το *idarucizumab* δεσμεύεται εκλεκτικά και ειδικά με τη δαβιγατράνη και τους μεταβολίτες της και εξουδετερώνει την αντιπηκτική τους δράση. Τόσο το ίδιο το αντίσωμα όσο και τα συμπλέγματα *idarucizumab*-δαβιγατράνης απεκκρίνονται από τους νεφρούς, με χρόνο ημίσειας ζωής 45 min (επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας) μετά από ενδοφλέβια έγχυση του αντιδότη. Για λεπτομερή περιγραφή των ιδιοτήτων του *idarucizumab* ο αναγνώστης παραπέμπεται στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος και σε πρόσφατα άρθρα ανασκόπησης (7).

Μια προοπτική, ανοικτής επισήμανσης, μη τυχαιοποιημένη, μη ελεγχόμενη μελέτη (RE-VERSE-AD) είναι

υπό εξέλιξη για να διερευνηθεί τη θεραπεία ενήλικων ασθενών υπό δαβιγατράνη, οι οποίοι παρουσιάζονται με απειλητική για τη ζωή ή ανεξέλεγκτη αιμορραγία, ή που χρειάζονται επείγον χειρουργείο ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο είναι η μέγιστη ποσοστιαία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης εντός 4 ωρών μετά από τη χορήγηση *idarucizumab*, με βάση τον κεντρικό εργαστηριακό προσδιορισμό του χρόνου αραιωμένης θρομβίνης (dTT) ή του χρόνου πήξης της εκαρίνης (ECT) (8). Μια ενδιάμεση ανάλυση της RE-VERSE AD συμπεριέλαβε δεδομένα για 66 ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία και 57 που χρειάζονταν μια επείγουσα διαδικασία (9). Αποτελέσματα από τις αξιολογήσεις του κεντρικού εργαστηρίου ήταν διαθέσιμα για μια υποκατηγορία 90 ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς (>89%), πέτυχαν πλήρη αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης στις πρώτες 4 ώρες μετά τη χορήγηση 5 g *idarucizumab*. Οι επιδράσεις αναστροφής ήταν εμφανείς αμέσως μετά τη χορήγηση. Η αποκατάσταση της αιμόστασης επιτεύχθηκε στο 91% των αξιολογήσιμων ασθενών που είχαν σοβαρή αιμορραγία και φυσιολογική αιμόσταση παρατηρήθηκε στο 92% των ασθενών που χρειάζονταν μια επείγουσα επεμβατική πράξη (9).

*Idarucizumab – χορήγηση.* Το *idarucizumab* παρέχεται σε 2 φιαλίδια των 2,5 g ανά 50 mL και χορηγείται ενδοφλέβια, ως δύο διαδοχικές εγχύσεις, διάρκειας 5 έως 10 λεπτών η καθεμία, ή ως εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση (bolus). Οι εγχύσεις γίνονται μέσα σε 15 λεπτά η μία από την άλλη. Δεν απαιτείται αραιώση του φαρμάκου πριν από τη χορήγηση, το σκεύασμα πρέπει όμως να φυλάσσεται σε ψυγείο το οποίο να είναι άμεσα προσβάσιμο στα τμήματα επειγόντων περιστατικών και τις εντατικές μονάδες του εκάστοτε νοσοκομείου. Να τονισθεί επίσης ότι στην κλινική πράξη ΔΕΝ απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος της ηκτικότητας κατά και μετά τη χορήγηση του αντιδότη.

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 1, το *idarucizumab* έχει ήδη αρχίσει να εντάσσεται σε σύγχρονους αλγορίθμους διαχείρισης των απειλητικών (για τη ζωή ή για κρίσιμο όργανο) αιμορραγιών σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή, όπως για παράδειγμα αυτός που συστήνεται στις επικαιροποιημένες (το 2015) Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6). Πρέπει πάντως να τονισθούν στο σημείο αυτό τόσο η ανάγκη για περισσότερα δεδομένα, κυρίως από την περάτωση της ακόμη τρέχουσας μελέτης RE-VERSE-AD, όσο και η απόκτηση εμπειρίας με τον παράγοντα αναστροφής στην κλινική πράξη που τώρα ξεκινά, μέχρι να οριστικοποιηθούν και καθιερωθούν οι ενδείξεις χορήγησής του.

Το *andexanet alfa*, παράγων αναστροφής των αναστολέων του Xa, χορηγείται ως bolus και ακολουθούμενο από δίωρη ενδοφλέβια έγχυση. Πρό-

κεται για ανασυνδυασμένο παράγοντα X που είναι ο ίδιος καταλυτικά ανενεργός (δεν οδηγεί σε σχηματισμό θρομβίνης και σε πήξη), συνδέεται όμως με τον εκάστοτε αναστολέα-αντιπηκτικό και, ως «δόλωμα» (decoy), τον απομακρύνει από τον πραγματικό στόχο του, το φυσικό παράγοντα X του ασθενούς (10). Το andexanet ανέστρεψε την αντιπηκτική δράση της απιξαμπάνης και ριβαροξαμπάνης σε ηλικιωμένους εθελοντές (11) καθώς και πιο πρόσφατα σε 67 ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία στα πλαίσια τρέχουσας πολυκεντρικής ανοιχτής μελέτης (12). Στην τελευταία μελέτη, η δραστηριότητα αναστολής του παράγοντα Xa ελάττωθηκε μετά τη χορήγηση του bolus κατά 89% στους ασθενείς που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη και κατά 93% σε αυτούς υπό απιξαμπάνη. Η ελάττωση αυτή διατηρήθηκε καθόλη τη δίωρη έγχυση (12). Το andexanet αναμένεται να εγκριθεί και να είναι διαθέσιμο για κλινική χρήση στο προσεχές μέλλον.

Το ciraparantag (PER977), ένα μικρό συνθετικό μόριο που συνδέεται με (και φέρεται να εξουδετερώνει) όλα τα γνωστά νέα αντιπηκτικά, αλλά και μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες, βρίσκεται σε πιο πρώιμο στάδιο κλινικής αξιολόγησης και δε μπορεί να γίνει πρόβλεψη για το πότε (και εάν) θα εγκριθεί.

*Φύλαξη και διαχείριση των παραγόντων αναστροφής στα νοσοκομεία.* Λόγω της υψηλής τιμής της ιδιαιδι-

ζουμάμπης και των άλλων αντιδότην που αναμένεται να εγκριθούν προσεχώς, αλλά και των σοβαρών συνεπειών ενδεχόμενης υπερβολικής χρήσης ή κατάχρησής τους (κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο, στους οποίους γίνεται εξουδετέρωση της δράσης των αντιπηκτικών χωρίς να υπάρχει ζωτική ένδειξη!) είναι απαραίτητο να υπάρχει σε κάθε νοσοκομείο σαφές πρωτόκολλο που να καθορίζει:

- ΠΟΥ φυλάσσονται τα αντίδοτα/παράγοντες αναστροφής
- ΠΟΙΟΣ έχει πρόσβαση σε αυτά και ποιος είναι εξουσιοδοτημένος να τα χορηγήσει
- ΠΟΙΕΣ είναι οι ενδείξεις και ποιες οι αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις προτεινόμενες γενικές ενδείξεις και αντενδείξεις για τη χρήση παραγόντων αναστροφής των νέων από του στόματος αντιπηκτικών, όπως αυτές συνοψίσθηκαν πολύ πρόσφατα από την ISTH (13). Σημειωτέον ότι οι συστάσεις αυτές ισχύουν όχι μόνο για το idarucizumab αλλά και για το andexanet, παρά το ότι το τελευταίο δεν είναι ακόμη διαθέσιμο για κλινική χρήση.

### 2.3. Ενδοκράνια αιμορραγία

Η αντιπηκτική αγωγή αυξάνει τον κίνδυνο ενδοκρά-

**Πίνακας 1.** Σύγχρονες ενδείξεις και αντενδείξεις για τη χρήση παραγόντων αναστροφής των άμεσων, μη κουμαρινικών από του στόματος αντιπηκτικών

<b>Ενδείξεις για χρήση:</b>
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία: ενδοκρανιακή αιμορραγία, συμπτωματική ή εκτεταμένη εξωσκληρίδια αιμορραγία, ή ανεξέλεγκτη αιμορραγία
Αιμορραγία σε κλειστή κοιλότητα ή σε ζωτικής σημασίας όργανο: Ενδονωτιαία, ενδοφθάλμια, περικαρδιακή, ενδοπνευμονική, οπισθοπεριτοναϊκή, ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος
Εμμένουσα ανεξέλεγκτη μείζον αιμορραγία παρά τα τοπικά αιμοστατικά μέτρα, ή κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας λόγω καθυστερημένης κάθαρσης άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (NOAC) ή υπερδοσολογία NOAC.
Έκτακτη χειρουργική επέμβαση ή παρέμβαση σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας: νευροχειρουργική επέμβαση (ενδοκρανιακή, επισκληρίδια ή νωτιαίου σωλήνα), οσφυονωτιαία παρακέντηση, καρδιο-αγγειακή χειρουργική επέμβαση (διαχωρισμός αορτής / αποκατάσταση ανευρύσματος), ηπατική ή άλλη σοβαρή χειρουργική επέμβαση ενδοκοιλιακών οργάνων.
Πιθανή ένδειξη για χρήση:
Ανάγκη επείγουσας χειρουργικής επέμβασης ή παρέμβασης σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται αντίδοτα:
Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση
Γαστρεντερικές αιμορραγίες που ανταποκρίνονται σε απλά υποστηρικτικά μέτρα
Υψηλά επίπεδα φαρμάκου ή υπερβολική δοσολογία αντιπηκτικής αγωγής χωρίς αιμορραγία
Ανάγκη χειρουργικής επέμβασης ή παρέμβασης που μπορεί να καθυστερήσει αρκετά ώστε να επιτραπεί η κάθαρση του αντιπηκτικού φαρμάκου

Σύμφωνα με τις επικαιροποιημένες συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH) (13).  
NOAC = non vitamin K-dependent oral anticoagulants).



νιαι αιμορραγίας 7-10 φορές, ιδίως στην περίπτωση ανταγωνιστών βιταμίνης Κ, με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά να εμφανίζουν ελαττωμένο τον αντίστοιχο κίνδυνο κατά 33%-69%. Η ενδοκράνια αιμορραγία είναι η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των από του στόματος αντιπηκτικών και σχετίζεται με θνητότητα περί το 50% (14). Αιφνίδια εστιακή σημειολογία ή πτώση επιπέδου συνείδησης σε ασθενείς υπό αντιπηκτικά χρήζει άμεσης απεικόνισης με αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

Σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή συνιστάται επειγούσα διόρθωση της ηπηκτικότητας του αίματος και ισχύουν οι οδηγίες για αντιμετώπιση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας όπως αυτές περιγράφηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο 2.2, στην Εικόνα 1 και στον Πίνακα 1. Πρέπει όμως να τονισθεί ότι μόνη η διόρθωση του ηπηκτικού μηχανισμού δεν επαρκεί για μείωση της θνητότητας. Μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης με στόχο τα 130-140 mmHg σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Σε αυτόματες ενδοκράνιες αιμορραγίες υπό ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, ο συνδυασμός μείωσης του INR σε επίπεδα κατώτερα του 1,3 και της συστολικής αρτηριακής πίεσης κάτω από 160 mmHg εντός 4 ωρών από την άφιξη στο νοσοκομείο αναφέρθηκε να σχετίζεται με μείωση του τελικού όγκου αιματώματος (15).

Για τη διαχείριση της ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ισχύουν οι εξής *κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις* (16):

Η νοσηλεία σε νευρολογική μονάδα εντατικής θεραπείας ή αυξημένης φροντίδας μειώνει τη θνησιμότητα.

Η υπερθερμία, η υπεργλυκαιμία και η υπογλυκαιμία θα πρέπει να θεραπεύονται επιθετικά.

Ο έλεγχος για δυσφαγία θα πρέπει να προηγείται λήψης τροφής ή φαρμάκων από το στόμα.

Συσκευές διαλείπουσας εξωτερικής συμπίεσης θα πρέπει να τοποθετούνται στα κάτω άκρα από την πρώτη ημέρα νοσηλείας για την πρόληψη της φλεβοθρόμβωσης.

Μετά από επαναληπτική νευροαπεικόνιση που επιβεβαιώνει την απουσία αύξησης του όγκου του αιματώματος συνιστάται η υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους, ή η ενδοφλέβια έγχυση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, σε δόση προφύλαξης και σε χρονικό διάστημα εντός 2-4 ημερών από την εκδήλωση της ενδοκράνιας αιμορραγίας στα πλαίσια της πρόληψης φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής.

Προληπτική αντιεπιληπτική αγωγή δε συνιστάται, ενώ συνιστάται συνεχής ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή σε ασθενείς με πτώση επιπέδου συνείδησης δυσανάλογο ως προς την έκταση του αιματώματος στα πλαίσια έγκαιρης διάγνωσης της επιληπτικής κατάστασης με απουσία σπασμών.

Υδροκέφαλος μπορεί να επιπλέξει την ενδοκράνια αιμορραγία στην οξεία φάση της είτε μέσω σχηματισμού ενδοκοιλιακού θρόμβου που διαταράσσει τη

φυσιολογική ροή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, είτε μέσω παρεμπόδισης της φυσιολογικής παροχέτευσης του στον υπαραχνοειδή χώρο, είτε λόγω πιεστικών φαινομένων του αιματώματος, για παράδειγμα επί του υδραγωγού του Sylvius σε αιμάτωμα παρεγκεφαλιδός. Η τοποθέτηση ενδοκοιλιακού καθετήρα παροχέτευσης συνιστάται σε ασθενείς με υδροκέφαλο, ιδίως αν συνυπάρχει πτώση του επιπέδου συνείδησης, μετά την εξομάλυνση του ηπηκτικού μηχανισμού.

Η τοποθέτηση της κεφαλής στις 30°, η ενδοφλέβια χορήγηση μαννιτόλης ή υπέρτονων υγρών και ήπια καταστολή δύνανται να ελαττώσουν την αυξημένη ενδοκράνια πίεση, ενώ τα κορτικοστεροειδή είναι αναποτελεσματικά και αυξάνουν τις επιπλοκές.

Η χειρουργική αντιμετώπιση έχει απόλυτη ένδειξη σε παρεγκεφαλιδικά αιματώματα που προκαλούν πίεση στο στέλεχος ή υδροκέφαλο ή όταν ο ασθενής επιδεινώνεται κλινικά. Για τα υπεραχνηϊκά αιματώματα, η χειρουργική αντιμετώπιση έχει θέση σε ευμεγέθεις λοβώδεις αιμορραγίες που απέχουν <1 cm από την επιφάνεια του εγκεφάλου ενώ στις λοιπές αιμορραγίες η χειρουργική αντιμετώπιση σχετίζεται με χειρότερη έκβαση, ειδικά σε εν τω βάθει αιμορραγίες και σε ασθενείς που είναι ήδη σε κώμα. Σε περιπτώσεις επικείμενου εγχολλεασμού η άμεση χειρουργική εκκένωση του αιματώματος μπορεί να αποβεί σωτήρια (17).

Η άμεση έναρξη νευρολογικής αποκατάστασης ενός ασθενούς μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία είναι απαραίτητη για τη μείωση της αναπηρίας.

Τέλος, η αντιπηκτική αγωγή δεν πρέπει να θεωρείται πάντα ως η μόνη αιτία αυτόματης ενδοκράνιας αιμορραγίας και πλήρης έλεγχος με αγγειογραφία για υποκείμενη αγγειακή βλάβη συνιστάται σε νέους ασθενείς, με άτυπη εντόπιση της αιμορραγίας και σε ασθενείς με απουσία ιστορικού υπέρτασης (18).

### Επανάναρξη αντιπηκτικής αγωγής

Μετά από κάθε ενδοκράνια αιμορραγία πρέπει να επανεξετάζεται η ένδειξη της αντιπηκτικής αγωγής. Εφόσον αυτή συνεχίζει να υπάρχει, εξετάζονται και αντιμετωπίζονται συναφείς παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου, τόσο φαρμακευτικοί (παράλληλη μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις) όσο και μη φαρμακευτικοί (π.χ. αρύθμιστη αρτηριακή υπέρταση, κατάχρηση οινοπνεύματος και άλλων ουσιών). Συνιστάται αυστηρά ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα <130/80 mmHg (19).

*Εν τω βάθει εγκεφαλική αιμορραγία (υπερτασικής αιτιολογίας).* Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την καλύτερη χρονική στιγμή επανάναρξης της αντιπηκτικής αγωγής. Στην υποξεία φάση υφίσταται κίνδυνος επιδείνωσης της προτέρας αιμορραγίας και στη χρονία φάση υπάρχει κίνδυνος νέας ενδοκράνιας αιμορραγίας. Θεωρούμε ως χρονικό όριο υποξείας-χρονίας φάσης τους 1-3 μήνες μετά την αιμορραγία. Κατά την υποξεία φάση η επανάναρξη αντιπηκτικής αγωγής θα



πρέπει γενικά να αποφεύγεται. Όμως, ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ισχαιμίας, όπως όσοι φέρουν μεταλλική βαλβίδα ή αυτοί με ενδοκαρδιακό θρόμβο, μπορούν (και πρέπει) να ξεκινήσουν αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της υποξείας φάσης, ακόμη και μέσα στην εβδομάδα αν η αιμορραγία είναι περιορισμένη.

Η ιδανική περίοδος για τους περισσότερους ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής είναι 10-30 εβδομάδες μετά την αιμορραγία (20), χωρίς όμως το συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο να είναι δεσμευτικό. Μέχρι την έναρξη αντιπηκτικών σε θεραπευτική δόση, η χορήγηση ασπιρίνης, ή ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους σε δόση πρόληψης, κρίνεται ασφαλείς εφόσον υπάρχει ισχυρή ένδειξη (16).

**Λοβώδης ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.** Οι μη τραυματικές λοβώδεις αιμορραγίες παρουσιάζουν πολύ υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής σε σχέση με τις υπερτασικής αιτιολογίας αιμορραγίες που εντοπίζονται στα βασικά γάγγλια, στο στέλεχος, στην έσω κάψα, το θάλαμο και την παρεγκεφαλίδα), και η επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής στις περισσότερες περιπτώσεις σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής αιμορραγίας (16). Παρά τη σύσταση ορισμένων κατευθυντήριων οδηγιών για αποφυγή επανέναρξης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με μη τραυματική λοβώδη αιμορραγία που οφείλεται σε λήψη αντιπηκτικής αγωγής (16), πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στα πλαίσια λήψης αντιπηκτικών σχετίζεται με ελάττωση της μακροχρόνιας θνησιμότητας και των ισχαιμικών συμβαμάτων, χωρίς να επιπλέκεται με αύξηση των αιμορραγικών συμβαμάτων σε σύγκριση με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (15). Κατά συνέπεια, η επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία λοβώδους εντόπισης με βάση τις βαθμονομημένες κλίμακες (scores) διαστρωμάτωσης κινδύνου για ισχαιμικά και αιμορραγικά συμβάματα.

Στην περίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής ως ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής και μη ελεγχόμενων συναφών παραγόντων αιμορραγικού κινδύνου, η *διαδερμική σύγκληση του αριστερού ωτίου* είναι μια εναλλακτική θεραπευτική λύση αντί για επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αιμορραγικών συμβαμάτων. Όλα τα νεώτερα αντιπηκτικά σχετίζονται με σημαντικά ελαττωμένο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σχέση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης K και θα πρέπει να προτιμώνται στη θέση των παλαιότερων εφόσον έχουν ένδειξη. Στην περίπτωση επανέναρξης με ανταγωνιστές βιταμίνης K, ο συχνός έλεγχος του INR είναι απαραίτητος για την αποφυγή υπερδοσολογίας.

#### 2.4. Αιμορραγία στον πολυτραυματία

Πολυτραυματίας καθορίζεται ο ασθενής με τραυματικές κακώσεις σε δύο τουλάχιστον όργανα που σχε-

τίζονται με πιθανές δυντικές απειλητικές για την ζωή του καταστάσεις. Οι ασθενείς με πολλαπλές κακώσεις εξακολουθούν να αποτελούν το μεγαλύτερο φόβο για θανατηφόρο κατάληξη. Η μεγάλη αιμορραγία και η κρανιοεγκεφαλική κάκωση μπορεί να προκαλέσουν το θάνατο του πολυτραυματία μέσα στις πρώτες ώρες. Τα τελευταία χρόνια, η βαθμολόγηση των κακώσεων με βάση διεθνείς βαθμολογικές κλίμακες και οι αλγόριθμοι αντιμετώπισης των πολυτραυματιών έχουν αυξήσει την επιβίωση των ασθενών αυτών.

Στην περίπτωση των πολυτραυματιών υπό αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να εφαρμοσθούν όσα αναφέρονται στο κεφάλαιο 2.2 για τις γενικές αρχές αντιμετώπισης μειζόνων / απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών (βλ. και Εικόνα 1, Πίνακα 1). Από ορθοπαιδική σκοπιά η γρήγορη ακινητοποίηση των καταγμάτων είναι πρωταρχικός σκοπός. Στον πολυτραυματία αρχικά γίνεται η άμεση σταθεροποίηση των καταγμάτων με εξωτερική οστεοσύνθεση, που φέρει το πλεονέκτημα της σε ταχείας ακινητοποίησης του κατάγματος χωρίς απώλεια αίματος. Μετά την σταθεροποίηση του πολυτραυματία, η οριστική αντιμετώπιση των καταγμάτων με εσωτερική οστεοσύνθεση μπορεί να γίνει από 4 ως 14 ημέρες ανάλογα με την σοβαρότητα των κακώσεων του (21). Ιδιαίτερα σημαντική είναι η χρήση της εξωτερικής οστεοσύνθεσης στην αντιμετώπιση καταγμάτων της πυέλου. Αυτή μπορεί να τοποθετηθεί ακόμη και στα εξωτερικά ιατρεία (c-clamp).

**Επιπεπλεγμένα κατάγματα.** Η πλειονότητα των επιπεπλεγμένων καταγμάτων πρέπει να αντιμετωπισθεί μέσα στο πρώτο εξάωρο λόγω του φόβου λήψης. Πρέπει να σημειωθεί ότι όλα τα επιπεπλεγμένα κατάγματα αντιμετωπίζονται με εξωτερική οστεοσύνθεση οπότε η αιμορραγία είναι ελάχιστη.

**Κατάγματα ισχίου.** Οι ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με μεμονωμένα κατάγματα ισχίου είναι συνήθως άνω των 65 ετών και αποτελούν την πλειοψηφία των ασθενών των ορθοπαιδικών κλινικών. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς έχουν ανάγκη ταχείας αλληλά όχι επειγούσας επέμβασης. Υπάρχει ο χρόνος της αναμονής 12-24 ωρών προκειμένου να γίνουν οι εργαστηριακές εξετάσεις και η κατάλληλη προετοιμασία ώστε να υποβληθούν στην επέμβαση μέσα σε 24ώρες.

**Υπόλοιπα κατάγματα.** Δεν υπάρχουν άλλα κατάγματα που να μη μπορούν να περιμένουν 12-24 ώρες προκειμένου να παρέλθει η αντιπηκτική δράση των φαρμάκων που παίρνει ο ασθενής και να υποβληθεί στην επέμβαση. Η μετεχειρητική επανέναρξη των αντιπηκτικών φαρμάκων καθορίζεται από τον θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενή και την μετεχειρητική αιμορραγία.

#### 2.5. Αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης K εμφανίζουν ένα κίνδυνο αιμορραγίας από το

πεπτικό της τάξης του 5,8 ανά 1000 άτομα ανά έτος, το οποίο πρακτικά σημαίνει κίνδυνο κατά 3 φορές περίπου αυξημένο σε σχέση με τον κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό. Αντίστροφα, υπολογίζεται ότι το 8-15% των ασθενών που εμφανίζουν οξεία αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό και το 7% εκείνων με αιμορραγία από το κατώτερο πεπτικό λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά (22). Τα αίτια της αιμορραγίας είναι τα ίδια που συναντούμε σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά, με το πεπτικό έλκος να αποτελεί το συχνότερο εύρημα κατά τη διάρκεια της γαστροσκόπησης.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά και εμφανίζουν αιμορραγία πεπτικού νοσηλεύονται συνήθως για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με εκείνους που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά, η θνητότητα όμως από την αιμορραγία δε φαίνεται να αυξάνεται, δεδομένου ότι αυτή εξαρτάται περισσότερο από τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα του ασθενούς (23). Για τα νεότερα αντιπηκτικά δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα, φαίνεται όμως ότι γενικά ο κίνδυνος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα είναι δοσοεξαρτώμενος και παρόμοιος - ή ακόμη και αυξημένος - σε σύγκριση με αυτόν που εμφανίζουν ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Στις εγκριτικές μελέτες διαπιστώθηκε αύξηση των (μη θανατηφόρων) αιμορραγιών από το γαστρεντερικό - σε σύγκριση με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά - για τα 150 mg δαβιγατράνης, τα 20 mg ριβαροξαμπάνης και τα 60 mg εντοξαμπάνης (24). Τα δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής αναμένεται να μας διαφωτίσουν περισσότερο σε αυτόν τον τομέα.

*Αντιμετώπιση γαστρεντερικής αιμορραγίας σε ασθενείς υπό ανταγωνιστές βιταμίνης Κ.* Για τους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αναστολείς της βιταμίνης Κ και εμφανίζουν αιμορραγία από το πεπτικό, η αντιμετώπιση εξαρτάται από τη σοβαρότητα της αιμορραγίας και τα επίπεδα του INR (25). Σαν πρώτο μέτρο απαιτείται η διακοπή της χορήγησης των συγκεκριμένων σκευασμάτων και η διόρθωση της ηπαικτικότητας, εφόσον η αιμορραγία είναι σημαντική. Έχει αναφερθεί ότι η διαταραχή της ηπαικτικότητας και πιο συγκεκριμένα ένα INR >1.5 σχετίζεται με αποτυχία της ενδοσκοπικής αιμόστασης (26). Παρά ταύτα, αν το INR βρίσκεται σε επίπεδα 1.5-2.5 θεωρείται ότι μπορεί να γίνει επείγουσα ενδοσκόπηση χωρίς απώλεια χρόνου, ενώ αν είναι υψηλότερο αυτή θα πρέπει να αναβληθεί έως ότου διορθωθεί η διαταραχή της ηπαικτικότητας.

Στην περίπτωση οξείας αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα σε ασθενείς υπό αγωγή με κουμαρινικά αντιπηκτικά θα πρέπει να εφαρμόζονται όσα αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 2.2 για τις γενικές αρχές αντιμετώπισης μειζόνων/απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών υπό αντιπηκτική αγωγή (βλ. και Εικόνα 1). Παρακάτω ακολουθούν και κάποιες πιο εξειδικευμένες συστάσεις:

Για το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) η συνι-

τώμενη δόση είναι 15 mL/kg βάρος σώματος, κάτι που πρακτικά σημαίνει 3-4 μονάδες πλάσματος για έναν μεσήλικα βάρους περί τα 70 kg. Η χορήγηση πλάσματος αρχίζει να δρα μέσα σε 10 λεπτά, αλλά χρειάζονται μέχρι και 9 ώρες για την πλήρη διόρθωση του INR.

Σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό αιμορραγία και αιμοδυναμική αστάθεια θα πρέπει να χορηγούνται συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης (PCC) ακόμα και αν το INR δεν υπερβαίνει τα θεραπευτικά επίπεδα. Μετά τη χορήγηση των παραγόντων αυτών, το INR θα πρέπει να μετρηθεί ξανά μετά από 20-30 min και αν παραμένει >1.5 θα πρέπει να δοθεί μια ακόμα δόση PCC. Επόμενη μέτρηση του INR θα πρέπει να γίνει μετά από 6-8 ώρες και στη συνέχεια σε καθημερινή βάση. Παράλληλα, κρίνεται απαραίτητη η συγχορήγηση ενδοφλεβίως βιταμίνης Κ (5-10 mg), δεδομένου ότι η «διόρθωση» της ηπαικτικότητας από τα PCC διαρκεί 12-24 ώρες, ενώ η αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών διαρκεί από 20 έως 60 ώρες μετά τη διακοπή τους.

Σε ασθενείς που δεν αιμορραγούν ενεργά και είναι αιμοδυναμικά σταθεροί αρκεί μόνο η χορήγηση ενδοφλεβίως βιταμίνης Κ, εφόσον το INR είναι μέσα σε «αποδεκτά» επίπεδα (1,5-2,5, όπως προαναφέρθηκε). Εφόσον, όμως το INR είναι πιο πάνω από τα επίπεδα αυτά, θα πρέπει να συγχορηγούνται FFP ή/και PCC πριν από την προγραμματισμένη ενδοσκόπηση, προκειμένου να είναι πιο αποτελεσματική η αιμόσταση.

Σε περιπτώσεις ασθενών με μικρότερη, μη απειλητική αιμορραγία (για παράδειγμα, αιμορραγία από αιμορροΐδες) δεν απαιτείται χορήγηση παραγόντων πήξης, μπορεί όμως να απαιτηθεί χορήγηση βιταμίνης Κ από το στόμα (σε δόση 1-5 mg), ή και ενδοφλέβια σε χαμηλή δόση (1,0-2,5 mg) αν το INR είναι μεγαλύτερο από 5,0.

*Αντιμετώπιση της αιμορραγίας σε ασθενείς υπό τα νεότερα, μη κουμαρινικά από του στόματος αντιπηκτικά (άμεσους αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα Χ).* Και στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να εφαρμόζονται όσα αναφέρθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο για τις γενικές αρχές αντιμετώπισης μειζόνων/απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών υπό αντιπηκτική αγωγή (βλ. και Εικόνα 1, Πίνακα 1). Είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε πότε ελήφθη το τελευταίο δισκίο και να περιμένουμε προκειμένου να εκτελέσουμε τη γαστροσκόπηση 12-24 ώρες μετά, εφόσον βέβαια ο ασθενής μπορεί να σταθεροποιηθεί αιμοδυναμικά με τη χορήγηση υγρών, ή ακόμα και με FFP και μεταγγίσεις αν χρειαστεί. Σε αντίθετη περίπτωση η ενδοσκόπηση θα πρέπει να γίνει άμεσα.

### Επανάρξη αντιπηκτικής αγωγής

Ο ιδανικός χρόνος επανάρξης της αντιπηκτικής αγωγής μετά από αιμορραγία από το πεπτικό δεν έχει διευκρινισθεί επαρκώς, θεωρείται όμως ότι αυτή θα

πρέπει να γίνεται μόλις ο κίνδυνος επαναιμορραγίας καταστεί μικρότερος από τον (χρόνιο) κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών καρδιοαγγειακών επιπλοκών. Σε μία μελέτη, 653 ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού τυχαιοποιήθηκαν να ξεκινήσουν εκ νέου κουμαρινικά σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα και πιο συγκεκριμένα σε λιγότερο από 7 ημέρες, σε 7-15 μέρες, σε 15-21 μέρες, σε 21-30 μέρες και σε περισσότερο από 30 μέρες από το αιμορραγικό επεισόδιο. Η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς που ξεκίνησαν μετά από 30 μέρες σε σύγκριση με νωρίτερη επανέναρξη. Παράλληλα όμως οι ασθενείς που ξεκίνησαν την αντιπηκτική αγωγή σε λιγότερο από 7 μέρες είχαν δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με εκείνους που ξεκίνησαν μετά από 30 μέρες. Με βάση τα δεδομένα αυτά φαίνεται ότι η *δεύτερη εβδομάδα μετά από ένα επεισόδιο αιμορραγίας* είναι η γενικά η πλέον κατάλληλη για να ξεκινήσει εκ νέου η αντιπηκτική αγωγή (27).

Δεδομένα για την επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής για ασθενείς που ελάμβαναν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά δεν υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία. Πιθανώς οι ίδιοι κανόνες ισχύουν και εδώ, επομένως θα πρέπει αυτά να ξεκινούν μετά την πρώτη εβδομάδα έπειτα από ένα επεισόδιο αιμορραγίας. Θα πρέπει εδώ να ληφθεί υπόψη ότι η αντιπηκτική δράση των φαρμάκων αυτών αρχίζει μέσα σε λίγες ώρες από τη επαναχορήγησή τους.

## 2.6. Αιμορραγία στον ασθενή υπό συνδυασμένη αντιπηκτική / αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

### Ενδείξεις συνδυασμένης αντιπηκτικής-αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην Καρδιολογία

Η *τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή* αποτελείται από ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) 75-100 mg και κλοπιδογρέλη 75mg σε συνδυασμό με από του στόματος αντιπηκτικά [(N)OAC]. Έχει ένδειξη μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (percutaneous coronary intervention, PCI) ή μετά από οξύ στεφανιαίο σύν-

δρομο (ΟΣΣ), εφόσον υπάρχει σαφής ένδειξη χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής ανεξάρτητα από τη στεφανιαία νόσο, όπως αυτό συμβαίνει σε κοιλιακή μαρμαρυγή με CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score  $\geq 2$ , μηχανικές βαλβίδες και πρόσφατη ή υποτροπιάζουσα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή.

Ασθενείς που λαμβάνουν τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή εμφανίζουν επίπτωση αιμορραγίας περίπου 40% το χρόνο (το μεγαλύτερο ποσοστό αφορά πάντως ρινορραγίες και δερματικές αιμορραγίες), ενώ η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας είναι περίπου 4% (28). Οι θανατηφόρες αιμορραγίες αντιπροσωπεύουν το 10% του συνόλου των αιμορραγιών, εκ των οποίων περίπου οι μισές είναι ενδοκράνιες και οι άλλες μισές από το γαστρεντερικό σύστημα (29). Επομένως, λόγω του σημαντικού κινδύνου αιμορραγιών, η διάρκεια της τριπλής αγωγής οφείλει να καθορίζεται ανάλογα 1) με την ένδειξη για αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, δηλ. αν πρόκειται για ΟΣΣ με ή χωρίς PCI, ή για PCI σε χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο), 2) το θρομβοεμβολικό κίνδυνο του ασθενούς (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score) στον οποίο χορηγείται η χρόνια αντιπηκτική αγωγή, και 3) τον αιμορραγικό κίνδυνο υπό αντιπηκτικά (HAS-BLED score, Πίνακας 2).

Σε περίπτωση επαναγγείωσης σε ασθενή με *χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο* (HAS-BLED  $\leq 2$ ), η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 3 μήνες σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και για τουλάχιστον 6 μήνες σε ασθενείς με ΟΣΣ *ανεξαρτήτως του τύπου του stent*, ακολουθούμενη από διπλή αγωγή [(ASA ή κλοπιδογρέλη και (N)OAC] για περίοδο μέχρι ένα έτος.

Στην περίπτωση που ο ασθενής είναι *υψηλού αιμορραγικού κινδύνου* (HAS-BLED  $\geq 3$ ), η τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται για 1 μήνα ανεξαρτήτως της κλινικής κατάστασης (ΟΣΣ ή ΣΣΝ) (30).

Σε συγχορήγηση με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η αντιπηκτική αγωγή αποτελείται (μέχρι να περατωθούν μεγάλες τρέχουσες κλινικές μελέτες) από κουμαρινικό αντιπηκτικό με στόχο INR 2,0-2.5.

Σε περίπτωση που ο ασθενής βρίσκεται ήδη υπό

**Πίνακας 2.** HAS-BLED score για εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που λαμβάνουν χρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή

Αρχικό γράμμα	Κλινικό χαρακτηριστικό	Βαθμοί
H	Υπέρταση (Hypertension)	1
A	Παθολογική (Abnormal) νεφρική ή/και ηπατική λειτουργία	1 ή 2
S	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Stroke) στο ιστορικό	1
B	Αιμορραγία (Bleeding) στο ιστορικό	1
L	Ασταθές (Labile) INR	1
E	Ηλικιωμένοι (Elderly) άνω των 65 ετών	1 ή 2
D	Φάρμακα (Drugs) ή/και αλκοόλ	Μέγιστο: 9 βαθμοί

αγωγή με κάποιο από τα νεότερα, μη κουμαρινικά αντιπηκτικά (NOAC), δύναται να εξακολουθήσει να χορηγείται η μικρότερη δοκιμασμένη δόση (δαβιγατράνη 110 mg δις ημερησίως, ριβαροξαμπάνη 15 mg άπαξ ημερησίως, ή απιξαμπάνη 2.5 mg δις ημερησίως) (31). Εμπειριστωμένες συστάσεις για το συνδυασμό των NOAC με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα μπορούσαν να δοθούν προσεχώς, αφού δημοσιευθούν τα αποτελέσματα των τρεχουσών μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών με ριβαροξαμπάνη, δαβιγατράνη ή απιξαμπάνη έναντι κουμαρινικών αντιπηκτικών στην ένδειξη αυτή (24).

Όπως συμπεριλήφθηκε στις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση της κοιλιακής μαρμαρυγής (32).

Υπέρταση ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση >160 mmHg. Παθολογική νεφρική λειτουργία ορίζεται αν υφίσταται θεραπεία αιμοκάθαρσης ή νεφρική μεταμόσχευση ή κρεατινίνη ορού  $\geq 200$  mmol/L. Παθολογική ηπατική λειτουργία ορίζεται ως χρόνια ηπατοπάθεια (π.χ. κίρρωση) ή βιοχημικές ενδείξεις σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (π.χ. χοληρυθρίνη >2 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, σε συνδυασμό με επίπεδα είτε ασπартικής αμινοτρανσφεράσης είτε αλβανικής αμινοτρανσφεράσης είτε αλβανικής φωσφατάσης >3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο κλπ). Αιμορραγία αναφέρεται σε ιστορικό αιμορραγίας ή κληρονομική/επίκτητη προδιάθεση προς αιμορραγία. Ασταθές INR αναφέρεται σε ασταθή/υψηλά επίπεδα INR ή ανεπαρκή χρόνο στο θεραπευτικό εύρος (time in therapeutic range, π.χ. <60%). Φάρμακα ή αλκοόλ αναφέρονται στην ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων όπως τα αντιαιμοπεταλιακά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κατάχρηση αλκοολικών ποτών κ.λπ.

Εάν η ένδειξη της αντιπηκτικής αγωγής είναι η ύπαρξη μηχανικής βαλβίδας, μόνο κουμαρινικά αντιπηκτικά επιτρέπεται να χρησιμοποιηθούν (31).

Όσον αφορά τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, η χρήση των νεότερων αντιαιμοπεταλιακών (πρασουγρέλη, τικαγρελθόρη) θα πρέπει να αποφεύγεται ως μέρος της τριπλής θεραπείας, με δεδομένο και τον μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη (33).

### **Διαχείριση αιμορραγίας στο στεφανιαίο ασθενή υπό συνδυασμό αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής**

Η αιμορραγία σε ασθενή υπό τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή αποτελεί μια ιδιαίτερα επικίνδυνη κατάσταση για την οποία απαιτείται άμεση αιμόσταση συμπεριλαμβανομένων συχνά επεμβατικών ή χειρουργικών μεθόδων. Ο σημαντικότερος παράγοντας είναι η εξατομίκευση του κάθε περιστατικού και η άμεση συνεργασία μεταξύ του καρδιολόγου και των άλλων ειδικοτήτων που εμπλέκονται στη διαχείρισή της.

Καταρχήν θα πρέπει να εφαρμοσθούν τα όσα

αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 2.2 για τις γενικές αρχές αντιμετώπισης μείζονων/απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών υπό αντιπηκτική αγωγή (βλ. και Εικόνα 1, Πίνακα 1). Η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής καθώς και η επανέναρξή τους θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να εξατομικεύεται ανάλογα με τον θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο του κάθε ασθενούς, καθότι τυχαιοποιημένες μελέτες για την διάρκεια διακοπής και την επανέναρξη της συνδυασμένης αντιθρομβωτικής αγωγής σε περίπτωση αιμορραγίας δεν υπάρχουν και είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν:

*Σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας* θα πρέπει να διακόπτεται πλήρως η αντιθρομβωτική αγωγή έως τη σταθεροποίηση του ασθενούς, ενώ η επανέναρξή της θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον τύπο της αιμορραγίας (βλέπε προηγηθέντα κεφάλαια για επανέναρξη μετά από ενδοκράνια αιμορραγία ή αιμορραγία από το πεπτικό), τον τρόπο της αιμόστασης και τον θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενούς (μέγιστος τον πρώτο μήνα μετά την PCI και ιδίως μετά από ΟΣΣ, υψηλός κατά τους πρώτους 6 μήνες, μικρότερος στη συνέχεια). Η επανέναρξη συνήθως γίνεται μόνο με ASA, ενώ η κλοπιδογρέλη προστίθεται μόνο εφόσον έχει εξαλειφθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος και ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αυξημένος (πρόσφατη PCI μετά από ΟΣΣ ιδίως στο στέλεχος ή στο εγγύς τμήμα του προσθίου κατιόντα κλάδου).

*Σε περίπτωση μη απειλητικής για τη ζωή ή για τη λειτουργία ζωτικού οργάνου αιμορραγίας τον πρώτο μήνα μετά την PCI*, θα πρέπει να διατηρείται τουλάχιστον το ένα από τα δυο αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα καθώς ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι αυξημένος, ενώ σε περίπτωση ελάσσονος αιμορραγίας θα πρέπει να διατηρείται η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η προσέγγιση θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη ανάλογα και με τα χαρακτηριστικά της PCI (χαρακτηριστικά του διανοιχθέντος αγγείου, αριθμός, θέση και έκπτυξη των stent).

*Εαν έχει παρέλθει τουλάχιστον 1 μήνας από την PCI* μπορεί με σχετική ασφάλεια να γίνει διακοπή του ενός εκ των δυο αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, ενώ σε περίπτωση μεγάλου κινδύνου υποτροπής της αιμορραγίας μπορεί και να διακοπεί πλήρως η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

### **3. Εκτίμηση και διαχείριση περιεχειρνητικού αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή**

#### **3.1. Γενικές αρχές πρόβλεψης και διαχείρισης του αιμορραγικού κινδύνου πριν από επείγουσα (εντός λίγων ωρών) ή κατεπείγουσα (άμεση) χειρουργική επέμβαση**

##### **Γενικές αρχές**

Κρίσιμης σημασίας είναι η διεχειρητική ελαχιστοποίηση επιπλέον απώλειας αίματος με την α) εφαρμο-

γή αναισθησιολογικών τεχνικών, όπως η ελεγχόμενη υπόταση, ο έλεγχος και η βελτιστοποίηση της πηκτικότητας με χορήγηση FFP, αντι-ινωδολυτικών φαρμάκων, δεσμοπρεσσίνης, ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII, β) εφαρμογή χειρουργικών τεχνικών ανά περίπτωση όπως επιμελής αιμόσταση και καυτηρίαση αγγείων, ίσχειμη περίδεση, διήθηση του χειρουργικού πεδίου με αγγειοσυσπαστικά, τοπική αιμόσταση με κόλλητα ινώδους ή γέλη θρομβίνης και άλλα παράγωγα αίματος που εφαρμόζονται κατευθείαν σε τραύματα με διάχυτη μικροαγγειακή αιμορραγία και στη στεγανοποίηση αγγειακών μωσχευμάτων.

### Περιεχειρητική παρακολούθηση της δράσης και αναστροφή των ανταγωνιστών της βιταμίνης K

Πρέπει να γίνει άμεσα και να επαναλαμβάνεται κατόπιν ο έλεγχος πηκτικότητας με χρόνο προθρομβίνης/INR και να επιδιώκεται η αναστροφή της δράσης τους με επάνοδο του INR σε όσο το δυνατό πιο «φυσιολογικά» επίπεδα. Εάν η επέμβαση είναι «απλώς» επείγουσα, δηλαδή μπορεί να καθυστερήσει μέχρι 6 ώρες, τότε αναστρέφουμε ήδη προεχειρητικά την δράση τους με συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης (PCC), σε δόσεις που αντιστοιχούν σε αυτές που αναφέρθηκαν σε σχέση με τη διαχείριση σοβαρών αιμορραγιών (Κεφάλαιο 2.2, Εικόνα 1), ενώ χορηγούμε και 5-10 mg βιταμίνης K ενδοφλέβια. Η συχορήγηση βιταμίνης K κρίνεται απαραίτητη δεδομένου ότι η διόρθωση της πηκτικότητας από τα PCC

διαρκεί 12-24 ώρες, ενώ η αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών διαρκεί από 20 έως 60 ώρες μετά τη διακοπή τους.

### Περιεχειρητική παρακολούθηση της δράσης των νέων από του στόματος αντιπηκτικών

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τις εργαστηριακές εξετάσεις πηκτικότητας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εκτίμηση της δράσης του καθενός από τα τέσσερα NOAC που είναι εγκεκριμένα και διαθέσιμα στην Ευρώπη (Σ.Σ.: στην Ελλάδα η εντοξαμπάνη δεν είναι ακόμη διαθέσιμη κατά τη σύνταξη του παρόντος κειμένου ομοφωνίας). Να τονισθεί ότι η σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων προϋποθέτει να είναι γνωστός ο χρόνος λήψης του υπό συζήτηση αντιπηκτικού.

Ως γενικός κανόνας πάντως ισχύει ότι στις εκάστοτε «κατάλληλες» εξετάσεις (δηλαδή αυτές που βρίσκονται μέσα σε πράσινο φόντο και σε μικρότερο βαθμό αυτές που βρίσκονται σε κίτρινο φόντο στον Πίνακα 3), κλινική αξία έχει ένα «φυσιολογικό» αποτέλεσμα το οποίο προσφέρει μία (σχετική) εξασφάλιση στον αναισθησιολόγο και το χειρουργό ότι δεν υπάρχει σημαντική αντιπηκτική δράση του φαρμάκου τη στιγμή της αιμοληψίας.

Σε περίπτωση, αντίθετα, διαπίστωσης αυξημένων τιμών στις εργαστηριακές εξετάσεις πηκτικότητας, ΔΕΝ συνιστούνται στους κλινικούς ποσοτικές ερμηνείες για το πόση ακριβώς υπολειπόμενη αντιπηκτική δράση του φαρμάκου υπάρχει και κυρίως ΔΕΝ μπορούν να

**Πίνακας 3.** Κατάλληλες (πράσινο χρώμα), μερικώς κατάλληλες (κίτρινο) και ακατάλληλες (κόκκινο) εργαστηριακές δοκιμασίες για εκτίμηση της δράσης των μη κουμαρινικών από του στόματος αντιπηκτικών (άμεσων αναστολέων της θρομβίνης ή του παράγοντα X).

	Δαβιγατράνη	Ριβαροξαμπάνη	Απιξαμπάνη	Εντοξαμπάνη
aPTT	✓	✗	✗	✗
TT	✓	✗	✗	✗
dTT, ECT	✓	✗	✗	✗
Anti-FXa assays	✗	✓	✓	✓
PT	✗	✓	✗	✗
INR	✗	✗	✗	✗

δοθούν συμβουλές για το αν και ποια μέτρα πρέπει ενδεχομένως να ληφθούν προεγχειρητικά ανάλογα με τις εργαστηριακές τιμές που θα λάβουμε. Αυτή παραμένει και η βασική διαφορά μεταξύ *παρακολούθησης* (στην κλινική ρουτίνα) της δράσης των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ με το INR και *αδρός εκτίμησης* (εκτάκτως, σε επείγουσες περιπτώσεις) της δράσης των νέων αντιπηκτικών με τις εξετάσεις του Πίνακα 3.

Συμπερασματικά, οι εργαστηριακές εξετάσεις του Πίνακα 3 μπορούν να χρησιμεύσουν ως αδρός βοηθητικός οδηγός ασφαλείας και ενδεχομένως για σύσταση λιγώρους καθυστέρησης επείγουσας επέμβασης, αν αυτό βέβαια είναι παραδεκτό από χειρουργικής πλευράς. Αντίθετα, οι εργαστηριακές εξετάσεις δε βοηθούν σε περίπτωση κατεπείγοντος χειρουργείου, όπου ούτως ή άλλως δεν υπάρχει δυνατότητα αναμονής για αποδρομή της δράσης του αντιπηκτικού φαρμάκου.

Προσαρμοσμένοι και απλοστευμένοι από τις Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6). Συμπεριλαμβάνεται και η εντοξαμπάνη που δεν είναι διαθέσιμη ακόμη στην Ελλάδα κατά τη συγγραφή του κειμένου αυτού.

Anti-FXa assay = ανάλυση δραστηριότητας κατά του ενεργού παράγοντα της πήξης X (Προσοχή: πρέπει να γνωρίζει το εργαστήριο ποιο ακριβώς αντιπηκτικό έλαβε ο ασθενής για να βαθμονομήσει σωστά την εξέταση!), aPTT = ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time), dTT = χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (diluted thrombin time), ECT = Χρόνος πήξεως εκαρίνης (ecarin clotting time), INR = international normalized ratio, PT = χρόνος προθρομβίνης (prothrombin time), TT = χρόνος θρομβίνης (thrombin time).

Τέλος, επισημαίνεται ότι σε αντίθεση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι λιγότερο εμπεριστατωμένη και αμφιλεγόμενη η «προληπτική» προεγχειρητική χορήγηση PCC σε ασθενείς που έχουν υπολειπόμενη δράση NOAC.

### Παράγοντες αναστροφής για τα νέα από το στόματος αντιπηκτικά: ενδείξεις πριν από επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις

Οι παράγοντες αυτοί ή «αντίδοτα» των νέων από του στόματος αντιπηκτικών συζητήθηκαν σε συνάρτηση με τη διαχείριση σοβαρών αιμορραγιών στο κεφάλαιο 2.2. Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις γενικές ενδείξεις και αντενδείξεις για τη χρήση παραγόντων αναστροφής των νέων από του στόματος αντιπηκτικών, όπως αυτοί συνοψίστηκαν πολύ πρόσφατα από τη Διεθνή Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH). Όπως φαίνεται στον Πίνακα, δύο από τις κύριες ενδείξεις για χορήγηση παράγοντα αναστροφής είναι:

- Ανάγκη επείγουσας επέμβασης που σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας και δεν μπορεί να κα-

θυστερήσει ώστε να καταστεί δυνατή η κάθαρση του φαρμάκου.

- Έκτακτη χειρουργική επέμβαση ή παρέμβαση σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας: νευροχειρουργική επέμβαση (ενδοκρανιακή, εξωσκληρίδιο, ή νωτιαία), οσφυονωτιαία παρακέντηση, καρδιακή ή αγγειακή χειρουργική επέμβαση (διαχωρισμός αορτής / αποκατάσταση ανευρύσματος, ηπατική ή άλλη σοβαρή χειρουργική επέμβαση οργάνων).

### 3.2. Περιεγχειρητική διαχείριση του αιμορραγικού κινδύνου σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις

#### Γενικές αρχές και συστάσεις

Η περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν μακροχρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή είναι ένα συχνό και πολλές φορές πολυπλοκό κλινικό πρόβλημα.

Έχει σαφώς αναγνωριστεί ότι η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά την περιεγχειρητική περίοδο, ενώ η διακοπή της ειδικά σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης τους (34).

Επομένως, ο μόνος τρόπος να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, αλλήλα και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, στους ασθενείς αυτούς είναι η χρήση εμπεριστατωμένων περιεγχειρητικών πρωτοκόλλων που λαμβάνουν υπόψη τις ιδιαιτερότητες τόσο του ίδιου του ασθενούς όσο και της χειρουργικής επέμβασης στην οποία πρόκειται αυτός/αυτή να υποβληθεί.

Προτείνεται να εφαρμόζεται έγκαιρα, 4-8 εβδομάδες πριν την χειρουργική επέμβαση, αξιολόγηση των ασθενών που εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα περιεγχειρητικής αιμορραγίας ώστε: α) σε προϋπάρχουσα αναιμία να προσδιορίζεται η αιτία (απώλεια αίματος, νεφρική ανεπάρκεια, έλλειψη σιδήρου, φλεγμονή), β) να βελτιστοποιούνται οι τιμές αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη με χορήγηση σιδήρου, ή με ανασυνδυασμένη ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (rHuEpo), γ) να εφαρμόζεται πρόγραμμα αυτόλογης μετάγγισης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Τιμές αιμοπεταλίων άνω των 50.000/mL είναι ασφαλείς για τις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ σε νευροχειρουργικές/οφθαλμολογικές επεμβάσεις (οπισθίου οφθαλμικού διαμερίσματος) το όριο ανεβαίνει στα 100.000/mL.

#### Προετοιμασία ασθενών υπό ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (κουμαρινικά) – στάθμιση θρομβοεμβολικού έναντι αιμορραγικού κινδύνου

Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο

περιεχειρητικής αιμορραγίας εάν το INR είναι μεγαλύτερο του 1,5. Επομένως, και ανάλογα με το τύπο του κουμαρινικού αντιπηκτικού (γουαρφαρίνη-ακενοκουμαρόλη-φενπροκουμόνη), συστήνεται η διακοπή του 3–5 ημέρες πριν το χειρουργείο με καθημερινές μετρήσεις, έως ότου το INR κατέλθει σε επίπεδα μικρότερα του 1,5 (35).

**Γεφύρωση.** Παρά το γεγονός η διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών είναι απαραίτητη στην προχειρητική περίοδο, η επιλογή των ασθενών οι οποίοι χρήζουν παρεντερικής θεραπείας «γεφύρωσης» (bridging) με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Σε αυτό το πλαίσιο, θα πρέπει να αναφερθεί η πρόσφατη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη BRIDGE, στην οποία δεν παρουσιάστηκε διαφορά στα θρομβοεμβολικά επεισόδια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν τέτοια θεραπεία, ενώ παράλληλα οι ασθενείς που τέθηκαν σε μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη περιεχειρητικά εμφάνισαν μεγαλύτερη συχνότητα μετεχειρητικής αιμορραγίας. Πάντως, θα πρέπει να τονίσουμε ότι

η συγκεκριμένη μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με σχετικά χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο (CHADS<sub>2</sub> της τάξης του 2,3 κατά μέσο όρο) που υποβλήθηκαν σε «σχετικά απλές» επεμβάσεις. Συνεπώς, ίσως η μελέτη αυτή δεν είναι αντιπροσωπευτική για ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων αλλά και αιμορραγίας (36).

**Θρομβοεμβολικός κίνδυνος.** Γίνεται όλο και πιο ξεκάθαρο ότι η χρήση της θεραπείας γεφύρωσης θα πρέπει να προέρχεται από μία κλινική εκτίμηση αφενός του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων και του αφετέρου του κινδύνου αιμορραγίας. Στα πλαίσια αυτά, το American College of Chest Physicians (ACCP) ταξινομεί τους ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες, κοιλιακή μαρμαρυγή και θρομβοεμβολική νόσο σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τον κίνδυνο αρτηριακού ή φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου (37). Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι έχουν ΥΨΗΛΟ κίνδυνο 4–10% και επομένως χρήζουν θεραπείας γεφύρωσης οι ασθενείς με:

- Κοιλιακή μαρμαρυγή και CHADS<sub>2</sub> score 5 ή 6

**Πίνακας 4.** Ταξινόμηση χειρουργικών επεμβάσεων σύμφωνα με τον κίνδυνο περιεχειρητικής αιμορραγίας

<b>Επεμβάσεις που ΔΕΝ απαιτούν τη διακοπή αντιπηκτικής αγωγής</b>
Οδοντιατρική Εξαγωγή ενός έως τριών δοντιών Περιοδοντική επέμβαση Τομή αποστήματος Τοποθέτηση εμφυτευμάτων Οφθαλμολογία Εγχείριση για καταρράκτη ή γλαύκωμα Ενδοσκόπηση χωρίς χειρουργική επέμβαση Επιφανειακές επεμβάσεις (π.χ. τομή αποστήματος, μικρές δερματολογικές εκτομές)
<b>Επεμβάσεις με ΜΙΚΡΟ κίνδυνο αιμορραγίας</b>
Ενδοσκόπηση με βιοψία Βιοψία προστάτη ή ουροδόχου κύστης Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, διακαθετηριακή κατάλυση (στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες) για υπερκοιλιακή ταχυκαρδία Μη στεφανιαία αγγειογραφία (για στεφανιογραφία και PCI βλ. κεφάλαιο 2.6) Βηματοδότης ή εμφύτευση απινιδωτή (εκτός εάν υπάρχει δύσκολη ανατομία, π.χ. συγγενής καρδιοπάθεια)
<b>Παρεμβάσεις με ΜΕΙΖΟΝΑ κίνδυνο αιμορραγίας</b>
Διακαθετηριακή κατάλυση στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες Ραχιαία ή επισκληρίδιος αναισθησία, οσφυϊκή διαγνωστική παρακέντηση Χειρουργική επέμβαση στον θώρακα Χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα Μείζων ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση Βιοψία ήπατος Διουρηθρική προστατεκτομή Βιοψία νεφρού Εξωσωματική λιθοτριψία με κρουστικό κύμα (ESWL)

Προσαρμοσμένος από τις επικαιροποιημένες (2015) Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6).

ESWL = extracorporeal short wave lithotripsy.



- Μηχανική προσθετική βαλβίδα ή πρόσφατα (εντός των τελευταίων 3 μηνών) εισαχθείσα βιολογική βαλβίδα
- Πρόσφατη επιδιόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας (εντός 3 μηνών)
- Πρόσφατο αρτηριακό (ΤΙΑ, ΑΕΕ) ή φλεβικό θρομβοεμβολικό (φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή) επεισόδιο (εντός 3 μηνών)
- Βαριές θρομβοφιλίες (εδώ μπορούν να συμπεριληφθούν το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, κληρονομική έλλειψη πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή αντιθρομβίνης, όπως και συνδυασμοί κληρονομικών ετεροζυγωτικών θρομβοφιλιών).

**Αιμορραγικός κίνδυνος.** Παράλληλα, η εκτίμηση του κινδύνου περιεχειρητικής αιμορραγίας βασίζεται αφενός 1) στην ταξινόμηση της εκάστοτε χειρουργικής επέμβασης ως προς τον κίνδυνο αιμορραγίας που αυτή ενέχει και 2) στον «ιδιοσυστατικό» ή «ιδιοσυγκρατικό» κίνδυνο αιμορραγίας του ίδιου του ασθενή (ανεξαρτήτως χειρουργείου) που βασίζεται στην ηλικία, τη συννοσηρότητα και εν γένει το ιστορικό του.

Ο Πίνακας 4 δίνει ορισμένα παραδείγματα επεμβάσεων χωρίζοντας τις σε κατηγορίες μείζονος και ελάσσονος αιμορραγικού κινδύνου. Στον Πίνακα 2 (κεφάλαιο 2.6) συνοψίσθηκε ήδη η βαθμονομημένη κλίμακα HAS-BLED ως παράδειγμα εκτίμησης του ιδιοσυγκρατικού αιμορραγικού κινδύνου υπό αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

### Προετοιμασία ασθενών υπό άμεσους ανταγωνιστές της θρομβίνης ή του παράγοντα X

Οι χειρουργικές επεμβάσεις ή τεχνικές που παρουσιάζουν κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. ανωτέρω) απαιτούν την διακοπή των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών. Ο χρόνος διακοπής του αντιπηκτικού μπορεί να καθοριστεί με σαφήνεια λόγω του σαφούς χρόνου κάθαρσης της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων,

λαμβάνοντας υπόψη τόσο τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς (νεφρική λειτουργία, ηλικία, ιστορικό αιμορραγίας και τη συνοδό φαρμακευτική αγωγή) καθώς και το χειρουργικό κίνδυνο αιμορραγίας. Συνεπώς, η διακοπή των νέων αντιπηκτικών με βάση την νεφρική λειτουργία και το χειρουργικό κίνδυνο αιμορραγίας μπορεί να καθοριστεί όπως φαίνεται στον Πίνακα 5.

Είναι εμφανές ότι ο σωστός καθορισμός της προεχειρητικής διακοπής της αγωγής με νέα από του στόματος αντιπηκτικά παρακάμπτει την ανάγκη για θεραπεία γεφύρωσης με μικρού μοριακού βάρους ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειώσουμε ότι η χρήση *επισκληρίδιας αναισθησίας* θεωρείται πράξη με ΥΨΗΛΟ κίνδυνο αιμορραγίας και επομένως η διάρκεια διακοπής του ΝΟΑC πρέπει να επιμηκύνεται ανάλογα.

**Προσοχή!** Τονίζεται και πάλι ότι *αντενδείκνυται* η «προληπτική» χορήγηση παραγόντων αναστροφής των νέων από του στόματος αντιπηκτικών, ειδικότερα δε της ήδη εγκεκριμένης ιδارουσιζουμάμπης, πριν από προγραμματισμένο χειρουργείο (Πίνακας 1), καθότι η επέμβαση μπορεί να καθυστερήσει αρκετά ώστε να επιτραπεί η κάθαρση των φαρμάκων αυτών που χαρακτηρίζονται από βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής.

### Επανάρξη αντιπηκτικής αγωγής μετά από χειρουργικές επεμβάσεις

**Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ.** Η έναρξη των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ γίνεται 24-48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση και με την προϋπόθεση ότι έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση. Στις περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων με μείζονα κίνδυνο αιμορραγίας (Πίνακας 1) και σε συνδυασμό με μεγάλα διαστήματα ακινητοποίησης του ασθενούς, προτείνεται τόσο η χρήση μηχανικών μέσων αποφυγής της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης όσο και η μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη η οποία μπορεί να χορηγηθεί,

**Πίνακας 5.** Καθορισμός τελευταίας λήψης νέων από του στόματος αντιπηκτικών πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με βάση τον κίνδυνο περιεχειρητικής αιμορραγίας (βλ. και Πίνακα 4).

	Δαβιγατράνη		Απιξαμπάνη-εντοξαμπάνη-ριβαροξαμπάνη	
	Χαμηλός κίνδυνος	Υψηλός κίνδυνος	Χαμηλός κίνδυνος	Υψηλός κίνδυνος
CrCl ≥ 80 mL/min	≥24 ώρες	≥48 ώρες	≥24 ώρες	≥48 ώρες
CrCl 50-80 mL/min*	≥36 ώρες	≥72 ώρες	≥24 ώρες	≥48 ώρες
CrCl 30-50 mL/min*	≥48 ώρες	≥96 ώρες	≥24 ώρες	≥48 ώρες
CrCl 15-30 mL/min*	Δεν ενδείκνυται	Δεν ενδείκνυται	≥36 ώρες	≥48 ώρες
CrCl <15 mL/min	Καμιά επίσημη ένδειξη για χρήση			

Προσαρμοσμένος από τις επικαιροποιημένες (2015) Πρακτικές Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association - EHRA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (6).

\* Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν ήδη την χαμηλότερη δόση δαβιγατράνης (110 mg δις ημερησίως) ή απιξαμπάνης (2,5 mg δις ημερησίως), ή χρειάζεται να τεθούν στη χαμηλότερη δόση ριβαροξαμπάνης (15 mg άπαξ ημερησίως) ή εντοξαμπάνης (30 mg άπαξ ημερησίως).

δεδομένους επαρκούς αιμόστασης, από την πρώτη μετεχειρητική ημέρα και έως ότου το INR φτάσει σε θεραπευτικές τιμές (21, 35).

*Νέα από του στόματος αντιπηκτικά.* Για τις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις, η επανέναρξη των νέων από του στόματος αντιπηκτικών μπορεί να γίνει εντός 24 (σε περίπτωση μικρού αιμορραγικού κινδύνου) με 48 (σε μεγάλο κίνδυνο) ωρών μετά την επέμβαση, ενώ πρέπει να τονισθεί και πάλι ότι η μέγιστη αντιπηκτική τους δράση εμφανίζεται (σε αντίθεση με τα κουμαρινικά) ήδη εντός 2 ωρών από την χορήγησή τους.

Δεδομένων των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των άμεσων από του στόματος ανταγωνιστών της θρομβίνης ή του παράγοντα Χ, «γεφύρωση» με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη κατά τις πρώτες μετεχειρητικές ημέρες δεν έχει γενικά ούτε νόημα ούτε ένδειξη. Είναι όμως μία εναλλακτική λύση σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όταν για παράδειγμα δεν είναι δυνατή ή δεν επιτρέπεται η από του στόματος σίτιση στην αρχική μετεχειρητική περίοδο, ή αν εμφανισθεί προσωρινά κάποια άλλη αντένδειξη (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια) στα φάρμακα αυτά. Επίσης, για τη ριβαροξαμπάνη πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι, αν ο ασθενής μετεχειρητικά δεν λαμβάνει από του στόματος τροφή, είναι δυνατόν να μειωθεί η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου. Η μετάβαση από την μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη στα νέα αντιπηκτικά μπορεί να γίνει ανά πάσα στιγμή εύκολα και άμεσα, με τη χορήγηση του νέου αντιπηκτικού τη χρονική στιγμή ( $\pm 2$  ώρες) στην οποία θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη υποδόρια δόση της ηπαρίνης.

### 3.3. Διαχείριση του αιμορραγικού κινδύνου σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις

Η αντιμετώπιση ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά δεν είναι ασυνήθης στην Αγγειοχειρουργική. Οι συνηθέστερες αιτίες για τις οποίες λαμβάνονται τα αντιπηκτικά φάρμακα, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, είναι συχνές σε ασθενείς με (αρτηριακές) αγγειακές παθήσεις, είτε επειδή αφορούν τις ίδιες ηλικιακές ομάδες πληθυσμού είτε επειδή μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου. Ιδιαίτερα αυξημένη είναι η συχνότητα λήψης αντιπηκτικών στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων (38). Συχνοί είναι εξάλλου στην Αγγειοχειρουργική και οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (ασπιρίνη, κλιπιδογρέλη, πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη), μόνα ή ακόμη και σε συνδυασμό με από του στόματος αντιπηκτικά, γεγονός που αυξάνει σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο (39).

Πρέπει σημειωθεί ότι οι μείζονες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις (αορτικές επεμβάσεις, θεραπεία ανευρυσμάτων, παρακαμπτήριες επεμβάσεις για περιφερική αρτηριοπάθεια, επιπλοκές αρτηριακών μοσχευμάτων, αντιμετώπιση τραυμάτων σε μεγάλα αγγεία) θεωρού-

νται υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, ενώ οι υπόλοιπες κατατάσσονται ως μέτριου κινδύνου επεμβάσεις.

Η διαχείριση του περιεχειρητικού αιμορραγικού κινδύνου στους αγγειοχειρουργικούς ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ακολουθεί γενικά τις αρχές που αναφέρθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια 3.1 (για επείγουσες επεμβάσεις) και 3.2 (για προγραμματισμένες επεμβάσεις). Όσον αφορά τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της ασπιρίνης, ενώ η κλιπιδογρέλη διακόπτεται για 5 ημέρες προεχειρητικά, αντικαθιστάμενη με ασπιρίνη σε περιπτώσεις υψηλού θρομβωτικού κινδύνου. Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή επαναχορηγείται 24-48 ώρες μετεχειρητικά ανάλογα με την επιτυχία της αιμόστασης και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρυσμάτων λαμβάνουν ασπιρίνη ήδη 6 ώρες μετά την επέμβαση, ενώ σε ενδαγγειακή επέμβαση καρωτίδων μπορεί να χορηγηθεί (σύμφωνα με ορισμένα πρωτόκολλα) και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή έως και 24 ώρες πριν την επέμβαση με επανέναρξη 24 ώρες μετεχειρητικά, χωρίς μείζονα αιμορραγικό κίνδυνο.

### 3.4. Διαχείριση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε θρομβολυτική θεραπεία

Περίπου 1%-2% των ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή υπό αντιπηκτική αγωγή αναμένονται ετσίως να παρουσιάσουν ισχαιμικό ΑΕΕ. Ασθενείς υπό ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ που εμφανίζουν οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ έχουν ένδειξη για θρομβολυτική θεραπεία με ενδοφλέβια αλτεπλάση (0,9mg/kg, 90mg μέγιστη δόση) εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, εφόσον το INR είναι  $< 1,7$  και δεν παρουσιάζουν άλλη αντένδειξη (40).

Ο έλεγχος της δράσης των νεότερων αντιπηκτικών απαιτεί ειδικότερες εργαστηριακές εξετάσεις που δεν είναι ευρέως και επειγόντως διαθέσιμες. Για το λόγο αυτό το ιστορικό λήψης νεωτέρων αντιπηκτικών συνιστά αντένδειξη για ενδοφλέβια θρομβόλυση. Αν ο ασθενής έχει διακόψει την αγωγή, η θεραπεία μπορεί να διενεργηθεί εφόσον έχουν μεσοληβήσει τουλάχιστον 48 ώρες από την τελευταία λήψη του φαρμάκου ή περισσότερο αν συνυπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (41).

Στην περίπτωση που είναι άγνωστο το χρονικό διάστημα διακοπής της θεραπείας, η ενδοφλέβια θρομβόλυση αντενδείκνυται εκτός εάν αποδειχθούν φυσιολογικές οι εξειδικευμένες για κάθε νεώτερο αντιπηκτικό εξετάσεις πηκτικότητας (Εικόνα 2). Πιο συγκεκριμένα για ασθενείς που λαμβάνουν δαβιγατράνη η ενδοφλέβια θρομβόλυση μπορεί να διενεργηθεί αν ο αραιωμένος χρόνος θρομβίνης (diluted Thrombin Time) είναι εντός των ορίων του φυσιολογικού.

Η ασφάλεια της θρομβόλυσης μετά τη χορήγηση

ειδικών αναστολέων της δράσης των νεωτέρων αντιπηκτικών, ειδικότερα δε της εγκεκριμένης ιδαρουσιζουμάμπης σε ασθενείς που ελάμβαναν δαβιγατράνη, δεν έχει ακόμη μελετηθεί επαρκώς, φαίνεται όμως να υποστηρίζεται από πρόσφατα δημοσιευμένα περυσιατικά (42, 43).

Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και κάποια από τις προαναφερθείσες αντενδείξεις θρομβολύσεως, η μηχανική θρομβεκτομή ενδείκνεται ως η μόνη εναλλακτική θεραπεία, που μπορεί δυνητικά να αναστρέψει το νευρολογικό έλλειμμα, εφόσον αποδειχθεί στην CT αγγειογραφία αγγείων εγκεφάλου απόφραξη μείζονας ενδοκράνιας αρτηρίας εντός 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (44).

### Βιβλιογραφία

- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
- Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):202-4.
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of A. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119-26.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(6):270-382.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eurpace*. 2015;17(10):1467-507.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*. 2015;132(25):2412-22.
- Pollack CV, Jr., Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;114(1):198-205.
- Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19(4):446-51.
- Siegel DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-24.
- Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016.
- Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):623-7.
- Le Roux P, Pollack CV, Jr., Milan M, Schaefer A. Race against the clock: overcoming challenges in the management of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl:1-20.
- Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313(8):824-36.
- Hemphill JC, 3rd, 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.
- Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9890):397-408.
- Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009;373(9675):1632-44.
- White CL, Pergola PE, Szychowski JM, Talbert R, Cervantes-Arriaga A, Clark HD, et al. Blood pressure after recent stroke: baseline findings from the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Am J Hypertens*. 2013;26(9):1114-22.
- Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmstrom M, Schulman S. Optimal timing of resumption of

- warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(12):2860-6.
21. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duran-teau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17(2):R76.
  22. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149(4):650-6.
  23. Halbritter K, Beyer-Westendorf J, Nowotny J, Pan-nach S, Kuhlisch E, Schellong SM. Hospitalization for vitamin-K-antagonist-related bleeding: treatment patterns and outcome. *J Thromb Haemost*. 2013;11(4):651-9.
  24. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving Treatments for Arterial and Venous Thrombosis: Role of the Direct Oral Anticoagulants. *Circ Res*. 2016;118(9):1409-24.
  25. Radaelli F, Dentali F, Repici A, Amato A, Paggi S, Rondonotti E, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2015;47(8):621-7.
  26. Jairath V, Kahan BC, Logan RF, Hearnshaw SA, Dore CJ, Travis SP, et al. National audit of the use of surgery and radiological embolization after failed endoscopic haemostasis for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Br J Surg*. 2012;99(12):1672-80.
  27. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113(4):662-8.
  28. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1619-29.
  29. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185-93.
  30. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
  31. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-79.
  32. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Save-lieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
  33. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2060-6.
  34. Dentali F, Pignatelli P, Malato A, Poli D, Di Minno MN, Di Gennaro L, et al. Incidence of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation or mechanical heart valves with a subtherapeutic international normalized ratio: a prospective multicenter cohort study. *Am J Hematol*. 2012;87(4):384-7.
  35. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431.
  36. 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.
  37. 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-50S.
  38. O'Neal WT, Efirid JT, Nazarian S, Alonso A, Heck-

- bert SR, Soliman EZ. Peripheral arterial disease and risk of atrial fibrillation and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001270.
39. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(2):117-24.
40. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870-947.
41. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016;47(2):581-641.
42. Schafer N, Muller A, Wullner U. Systemic Thrombolysis for Ischemic Stroke after Antagonizing Dabigatran with Idarucizumab-A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(8):e126-7.
43. Berrouschot J, Stoll A, Hogh T, Eschenfelder CC. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in a Stroke Patient Receiving Dabigatran Anticoagulant After Antagonization With Idarucizumab. *Stroke.* 2016;47(7):1936-8.
44. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(10):3020-35.

### Κατάλογος συντημήσεων (Abbreviation list)

- ACCP = American College of Chest Physicians  
AEE = αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο  
ASA = ακετυλοσαλικυλικό οξύ (acetylsalicylic acid)  
aPTT = ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time)  
dTT = χρόνος αραιωμένου θρομβίνης (diluted thrombin time)  
ECT = χρόνος πήξεως εκαρίνης (ecarin clotting time)  
EHRA = Ευρωπαϊκή Ένωση Καρδιακού Ρυθμού (European Heart Rhythm Association)  
FFP = φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (fresh frozen plasma)  
GUSTO = Global Strategies for Opening Occluded Coronary Arteries (σειρά πολυκεντρικών μελετών)  
INR = international normalized ratio  
ISTH = Διεθνής Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society on Thrombosis and Haemostasis)  
NOAC = Μη κουμαρινικά (μη εξαρτώμενα από τη βιταμίνη K) από του στόματος αντιπηκτικά (non-vitamin K-dependent oral anticoagulants)  
ΟΣΣ = οξύ στεφανιαίο σύνδρομο  
PCI = διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (percutaneous coronary intervention)  
PCC = συμπυκνωμένα συμπλέγματα προθρομβίνης (prothrombin complex concentrates)  
PT = χρόνος προθρομβίνης (prothrombin time)  
TIA = παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (transient ischemic attack)