

**Περιοχική αναισθησία και αντιπηκτική αγωγή.
Συστάσεις της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας.
Φεβρουάριος 2016**

B. Αθανασούλιας¹, Κ. Παπίλας¹, Β. Λουρίκας¹, Ε. Αναστασίου²

Αναισθησιολογικό Τμήμα

& Ιατρείο Πόνου ΓΝ Καρπενησίου (¹)

Αναισθησιολογικό Τμήμα

& Μονάδα Πόνου ΓΝ Ελευσίνας Θριάσιο (²)

Περιεχόμενα

Περίληψη	3
Εισαγωγή	4
Ασθενείς στους οποίους έχουν χορηγηθεί ή πρόκειται να χορηγηθούν ινωδολυτικά περιεγχειρητικά.	7
Ασθενείς σε ηπαρίνη.	8
Ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH).	10
Βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη.	12
Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες.	13
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ασπιρίνη – ΜΣΑΦ. 2. Κλοπιδογρέλη, τικλοδιπίνη (παράγωγα της θειενοπεριδίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων ADP) και νεώτερα αντιαιμοπεταλιακά. 3. Ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa. 	
Αναστολείς της θρομβίνης: χιρουδίνες (λεπιρουδίνη, δεσιρουδίνη).	16
Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης.	16
Fondaparinum (Arixtra)	16
Άλλα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.	18
Ασθενείς με φαρμακοεκλυτικά ή απλά μεταλλικά stents.	21
Ασθενείς που λαμβάνουν Ginko biloca, Ginseng, σκόρδο, χαμομήλι.	21
Αντιθρομβωτική αγωγή και επείγουσα χειρουργική - αναισθησιολογική αντιμετώπιση.	22
Περιφερικοί αποκλεισμοί για χειρουργικές επεμβάσεις και στην αντιμετώπιση του πόνου.	23
Βιβλιογραφία	24
Πίνακες 1-7.	28

Περίληψη.

Η περιοχική αναισθησία και αναλγησία εφαρμόζεται επιτυχώς σε αυξανόμενο αριθμό χειρουργικών ασθενών και ασθενών χρόνιου πόνου, καθώς οι τεχνικές βελτιώνονται, εκσυγχρονίζονται και διδάσκονται καλύτερα. Παράλληλα, η αναγνώριση της σημασίας της περιεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης, η αύξηση της εφαρμογής επεμβατικών καρδιολογικών τεχνικών που απαιτούν χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για κάποιο χρονικό διάστημα και το πλήθος των νέων φαρμάκων αυτής της κατηγορίας, υποχρεώνουν τον αναισθησιολόγο να κληθεί να εφαρμόσει τεχνικές περιοχικής αναισθησίας και / ή αναλγησίας σε ασθενείς, που θα απαιτηθεί τροποποίηση της αντιπηκτικής αγωγής, ζυγίζοντας τον κίνδυνο πρόκλησης αιματώματος με τον κίνδυνο θρόμβωσης.

Οι σχετικές συστάσεις της ομάδας εργασίας για την Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία, συντάχθηκαν με βάση κλινικές μελέτες, γνώμη ειδικών και τις οδηγίες άλλων επιστημονικών εταιρειών και έχουν εκφρασθεί με συντομία, ώστε να μπορούν να προσφέρουν βοήθεια στις αποφάσεις της ομάδας των θεραπόντων ιατρών εκάστου χειρουργικού ασθενούς ή ασθενούς πόνου.

Έχει ληφθεί υπόψη η πρώτη έντυπη δημοσίευση συστάσεων της ομάδας εργασίας της ESA (06/2010) καθώς και τα λιγοστά δεδομένα δημοσιευμένων εμπειριών και μελετών (έως τον Οκτώβριο 2015) με τα νεώτερα αντιπηκτικά.

Εισαγωγή.

Η επιλογή **περιοχικής αναισθησίας** αντί γενικής μπορεί να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα σε κάποιες κατηγορίες χειρουργικών επεμβάσεων ή σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών. Ιδιαίτερα στην πατρίδα μας που αρκετά μικρού μεγέθους νοσοκομεία δεν διαθέτουν τις υποδομές και προσωπικό για παρατεταμένη αυξημένη μετεγχειρητική υποστήριξη, η περιοχική αναισθησία και αναλγησία συχνά αποτελεί τη βέλτιστη λύση. Επιπλέον των διεγχειρητικών ενδείξεων, η εφαρμογή μετεγχειρητικά συνεχούς ή κατ'επίκληση **επισκληριδίου αναλγησίας** παρέχει τη βέλτιστη αντιμετώπιση του πόνου με πολλαπλά οφέλη στην ανάρρωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επιβαρυσμένη αναπνευστική λειτουργία ή σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Επίσης, η εφαρμογή επισκληριδίου αναισθησίας και αναλγησίας μειώνει την πιθανότητα σοβαρής φλεβοθρόμβωσης σε ορθοπεδικές ή αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις στα κάτω άκρα.

Η αναγνώριση της σημασίας της θρομβοπροφύλαξης, σε ασθενείς με τραύμα, παθολογικούς και καρδιολογικούς και περιεγχειρητικά, βαδίζει παράλληλα με την κυκλοφορία νεώτερων αντιπηκτικών φαρμάκων και τη χορήγησή τους σε αυξανόμενο αριθμό ασθενών. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικά αναφέρονται στον πίνακα 1, αλλά θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν και τη συγχορήγηση με άλλα, που εκτός της κύριας δράσης τους, μπορεί να επηρεάζουν και την πηκτικότητα.

Η ανάγκη για διαχείριση της θεραπευτικής ή προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής περιεγχειρητικά απαντάται ολοένα και συχνότερα, ενώ οι συνεκτιμώμενοι παράγοντες και οι διάφορες επιλογές έχουν αυξηθεί σε τέτοιο βαθμό, ώστε να απαιτούν ιδιαίτερη σκέψη και κρίση από όλη την ομάδα των θεραπόντων ιατρών. Ειδικά στην αναισθησιολογική πρακτική, κατά την εφαρμογή κεντρικών αποκλεισμών, προκύπτει αυξημένος κίνδυνος νωτιαίου αιματώματος από την χρήση αντιπηκτικών. Επιπλέον, η υποτιθέμενη συχνότητα πρόκλησης νωτιαίου αιματώματος από 1/150.000 για την επισκληρίδιο και 1/220.000 για τη ραχιαία μπορεί να αυξάνεται έως και 1/3.600 σε γυναίκες τρίτης ηλικίας για ορθοπεδικές επεμβάσεις.¹

Προκύπτει επομένως η ανάγκη για διαμόρφωση κάποιων οδηγιών – συστάσεων σχετικά με τη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής στην εφαρμογή περιοχικής αναισθησίας-αναλγησίας.

Επειδή η πρόκληση αιματώματος δεν είναι ευτυχώς συχνό συμβάν, αλλά και η εμπειρία με τα νεώτερα αντιπηκτικά υπολειπόμενη, οι ακόλουθες συστάσεις έχουν βασισθεί σε αναφορές περιστατικών στη διεθνή βιβλιογραφία, σε φαρμακολογικά δεδομένα, στη γνώμη ειδικών και στις συστάσεις άλλων επιστημονικών εταιρειών.^{16,22,30-32} Πρέπει λοιπόν να χρησιμοποιηθούν ως συστάσεις και όχι ως απαραίτατοι «κανόνες» εφαρμογής της περιοχικής αναισθησίας ή της αντιπηκτικής αγωγής, ώστε να συμβάλουν **στην καλύτερη έκβαση του ασθενούς και όχι μόνο στην αποφυγή πρόκλησης αιματώματος.**

- Για παράδειγμα, αν υποθέσουμε ότι ασθενής τρίτης ηλικίας με σημαντικού βαθμού ΧΑΠ (με επανειλημμένες νοσηλείες, υπό αγωγή) πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη αρθροπλαστική γόνατος και λαμβάνει κλοπιδογρέλη ως θρομβοπροφύλαξη. Η αναβολή της επέμβασης για 7 ημέρες, και, εάν απαιτείται, υποκατάσταση με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, ώστε να λάβει περιοχική αναισθησία και αναλγησία, πιθανότατα αποτελεί τη βέλτιστη λύση.

Τί θα έπρεπε, όμως, να συστήσουμε εάν ο ίδιος ασθενής προσήρχετο με κάταγμα ισχίου; Εάν, επιπλέον, βρίσκεται σε κρίση επιδείνωσης της ΧΑΠ; Εάν είχε προ μηνός υποβληθεί σε αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent; Εάν πρόκειται για 90χρονο με ΧΑΠ που ο ίδιος επιμένει να χειρουργηθεί στο επαρχιακό νοσοκομείο που δεν διαθέτει ΜΕΘ; Έχει σημασία η ύπαρξη ή η έλλειψη αξονικού τομογράφου ή και νευροχειρουργικής κλινικής στο συγκεκριμένο νοσοκομείο;

Κάποιοι από τους παράγοντες που έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο νωτιαίου αιματώματος δίνονται στον πίνακα 2. Αν αναλογιστούμε την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας για ένα σπάνιο, αλλά σοβαρό σύμβαμα μέσα στο ελληνικό σύστημα υγείας με τους κοινωνικούς-οικονομικούς περιορισμούς του συστήματος και των ασθενών, πιθανότατα θα είμαστε αναγκασμένοι να τροποποιήσουμε τις απαντήσεις και τους χειρισμούς μας κατά περίπτωση. Οι αποφάσεις περί της αντιπηκτικής αγωγής και για την εφαρμογή περιοχικής αναισθησίας απαιτούν συνεκτίμηση από τους θεράποντες στο συγκεκριμένο πλαίσιο εφαρμογής στον συγκεκριμένο ασθενή, χωρίς να μπορεί να δοθεί μία και μόνη «σωστή» απάντηση για όλες τις περιπτώσεις.

Αυτή την προσέγγιση ακολουθούν και οι συστάσεις των σκανδιναβικών χωρών¹⁶. Οι συστάσεις όμως της ESA θέτουν την έμφαση στην ασφάλεια.³⁰ Οι πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Περιοχικής Αναισθησίας και Αλγολογίας, των Εταιρειών Νευροτροποποίησης και του Παγκόσμιου Ινστιτούτου για τον Πόνο έλαβαν υπόψιν τις προηγούμενες οδηγίες της ASRA, της ESA και τις υπάρχουσες αναφορές σχετικές με επεμβατικές αναλγητικές τεχνικές σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή. Η άποψη λοιπόν αυτών των εταιρειών μετακινείται ακόμη περισσότερο προς την κατεύθυνση της ασφάλειας, επειδή αναφέρεται σε προγραμματισμένες επεμβατικές τεχνικές με περισσότερο τραυματικά μέσα και απαιτούν περισσότερους χειρισμούς σε ασθενείς με πολλαπλά προβλήματα και επανεπεμβάσεις.³¹ Αυτή η πλέον πρόσφατη μελέτη που έχει κάποια περισσότερα δεδομένα σχετικά με τα νεώτερα αντιπηκτικά, δεν αλλάζει σημαντικά τις προηγούμενες συστάσεις για την περιοχική αναισθησία. Για επεμβατικές τεχνικές στο χρόνιο πόνο προτιμούν να επιλέξουν **την παρέλευση 5 χρόνων ημίσειας ζωής** –εφόσον μπορεί να διακοπεί για τόσο η αντιπηκτική αγωγή– **αντί τους 2-2½ χρόνους**. Επιπλέον, εφιστούν την προσοχή στη συννοσηρότητα των ασθενών, ιδιαιτέρως στη λήψη φαρμάκων που μπορούν να επηρεάσουν εμμέσως την πήξη και στην ηπατική και νεφρική λειτουργία εκάστου ασθενούς.

Στην κατεύθυνση της διευκόλυνσης και τεκμηρίωσης της διαδικασίας λήψης αποφάσεων επιχειρούν να συμβάλουν και οι **επικαιροποιημένες** ακόλουθες συστάσεις της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας, χωρίς να θεωρηθούν ότι προσφέρουν «απαράβατους» ή «απόλυτα ασφαλείς» κανόνες. **«Απόλυτη ασφάλεια» δεν θα ήταν δυνατή** ακόμη και με την αυστηρότερη τήρηση των χρονικών διαστημάτων, **αφού κίνδυνος νωτιαίου αιματώματος υπάρχει και χωρίς τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής ή διαπιστωμένης παθολογικής πηκτικότητας.**

Επιπλέον, είναι αναγκαία η **ενημέρωση του ασθενούς πέραν της απλής «συγκατάθεσης»**, σε βαθμό που να συμμετέχει ενεργά στη λήψη των αποφάσεων. Αυτή η ενημέρωση μπορεί να έχει και μια «εκπαιδευτική» διάσταση, ενεργοποιώντας τον ασθενή για καλύτερη συνεργασία και ενεργό συμμετοχή στην ανάρρωση, αλλά και τους ιατρούς και νοσηλευτές σε αυξημένη εγρήγορση για

- τον κίνδυνο νωτιαίου αιματώματος και κλινική παρακολούθηση,
 - την ανάγκη επανέναρξης της θρομβοπροφύλαξης το συντομότερο και
 - τη σημασία της γρήγορης μετεγχειρητικής κινητοποίησης του ασθενούς.
- Αξίζει να σημειωθεί ότι στις περισσότερες αναφορές περιστατικών με αιμάτωμα στο νωτιαίο σωλήνα, **το πρωιμότερο και συχνότερο σύμπτωμα ήταν κινητική αδυναμία –επανεμφάνιση ή παράτασή της μετά τον νευρικό αποκλεισμό- παρά πόνος ή διαταραχές αισθητικότητας.**

Επομένως, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο, η μετεγχειρητική επισκληρίδιος αναλγησία πρέπει να προσαρμόζεται (πχ αραιότερη συγκέντρωση τοπικού αναισθητικού, προσθήκη οπιοειδών, ίσως αδρεναλίνης), ώστε να επιτρέπει **στοιχειώδη νευρολογική εκτίμηση** (ανά δώρο). Εάν υπάρξει υποψία αιματώματος, ελέγχεται άμεσα με MRI (επί αδυναμίας, CT). Η αποσυμπίεση (σε λιγότερο από 8-12 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων), επιτρέπει σε αρκετούς ασθενείς την επανάκτηση της λειτουργικότητας χωρίς σημαντικές μόνιμες βλάβες.

Να σημειωθεί επίσης ότι **η αφαίρεση του καθετήρα θέτει τον ασθενή σε παρόμοιο κίνδυνο όπως κατά την τοποθέτησή του.** Αυτός είναι και ο λόγος που πρέπει να τηρούμε τα συνιστώμενα χρονικά διαστήματα από τα αντιπηκτικά, αλλά και να παρακολουθούμε τον ασθενή το επόμενο 24ωρο μετά την αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα για τυχόν εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας ή αισθητικών διαταραχών.

Ασθενείς στους οποίους έχουν χορηγηθεί ή πρόκειται να χορηγηθούν ινωδολυτικά περιεγχειρητικά.

- Η χορήγηση περιοχικής αναισθησίας θα πρέπει να εξετάζεται ως εξαίρεση, διότι δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με το ασφαλές χρονικό διάστημα από τη χορήγηση ινωδολυτικών. Εάν ο ασθενής πρόκειται να λάβει ινωδολυτικά, **δεν έχει εφαρμογή οιαδήποτε τεχνική κεντρικού αποκλεισμού.**
- Η ινωδολυτική δράση των φαρμάκων μπορεί να ανιχνευθεί έως και 27 ώρες μετά τη χορήγησή τους. Θεωρητικά, λοιπόν, θα μπορούσαμε να προβούμε ασφαλώς σε περιοχική τεχνική εφόσον έχουν παρέλθει 48 ώρες από τη χορήγηση των ινωδολυτικών. Οι Ευρωπαϊκές Οδηγίες συστήνουν όμως 10 ημέρες, βασιζόμενες στο ότι τόσο διάστημα απαιτεί η πλήρης σταθεροποίηση του θρόμβου μετά τη χορήγηση ινωδολυτικών.
- Εάν χορηγηθούν ινωδολυτικά εντός 10 ημερών από τη χορήγηση περιοχικής αναισθησίας, ο ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται νευρολογικά ανά δίωρο. Στην περίπτωση αυτή που έχει παραμείνει επισκληρίδιος καθετήρας, μπορούμε να αποφασίσουμε για την αφαίρεσή του καθοδηγούμενοι από πλήρη έλεγχο πηκτικότητας (συμπεριλαμβανομένης μέτρησης ινωδογόνου). Η έγχυση φαρμάκων από τον καθετήρα όπως αναφέραμε πριν θα πρέπει να στοχεύει στον ελάχιστο κινητικό και αισθητικό αποκλεισμό, ώστε να διευκολύνεται ο νευρολογικός έλεγχος.
- Έχουν αναφερθεί αυτόματα νωτιαία αιματώματα (χωρίς κανένα προηγούμενο χειρισμό) μετά τη χορήγηση ινωδολυτικών, καθώς επίσης και αιματώματα με τη χορήγηση ινωδολυτικών και ηπαρίνης μετά από κεντρικούς αποκλεισμούς.

Ασθενείς σε ηπαρίνη.

- Η χορήγηση προφυλακτικά ηπαρίνης υποδορίως δις ημερησίως (έως 10000 u/24h) δεν αποτελεί αντένδειξη για περιοχική αναισθησία, εφόσον:
 - Ο έλεγχος πήκτικότητας είναι εντός φυσιολογικών ορίων (ελέγχουμε και για θρομβοκυτταροπενία από ηπαρίνη, (Heparin Induced Thrombocytopenia, HIT)),
 - Ο ασθενής δεν λαμβάνει άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη (πχ μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs), ασπιρίνη, SSRIs),
 - η εκτέλεση του αποκλεισμού ή η αφαίρεση του καθετήρα γίνεται τουλάχιστον 4-6 ώρες μετά την τελευταία δόση ηπαρίνης και με φυσιολογικό aPTT και αιμοπετάλια,
 - η επόμενη δόση ηπαρίνης χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα μετά την εκτέλεση περιοχικής αναισθησίας ή την αφαίρεση του καθετήρα,
 - για μετεγχειρητική αναλγησία χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση τοπικού αναισθητικού (μαζί με οπιοειδή), ώστε να διευκολύνεται η νευρολογική παρακολούθηση.
- Εάν χορηγούνται **θεραπευτικές** δόσεις ηπαρίνης (με παράταση του aPTT), επί **υποδόριας** χορήγησης αναμένουμε τουλάχιστον **8ώρες**, ενώ επί ενδοφλέβιας αρκούν οι 4-6 ώρες, εφόσον και στις δύο περιπτώσεις ελεγχθούν aPTT και αιμοπετάλια. Με τις ίδιες προϋποθέσεις, δηλαδή φυσιολογικού aPTT και αιμοπεταλίων, αναμένουμε **τουλάχιστον 1 ώρα** για τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων μετά την εκτέλεση περιοχικής τεχνικής ή την αφαίρεση καθετήρα, προσοχή εάν υπάρχει υποψία υπολειπόμενης δράσης αντιαμοπεταλιακών να αυξήσουμε τον ελάχιστο χρόνο στις **2 ώρες**.
- Ενδεικτικά, οι οδηγίες για επεμβατικές τεχνικές σε ασθενείς χρονίου πόνου συστήνουν τις 4 ώρες για την ενδοφλέβια ηπαρίνη, αλλά προτιμούν την διακοπή 10 ωρών από την υποδόρια χορήγηση δις ημερησίως. Συστήνουν την επαναχορήγηση είτε ενδοφλεβίως είτε υποδορίως ηπαρίνης τουλάχιστον 2 ώρες μετά την παρέμβαση ή έως και 24 ώρες μετά τραυματική-αιματηρή παρέμβαση υψηλού κινδύνου.
- Η χορήγηση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικής παράκαμψης καθιστά προτιμητέα την τοποθέτηση επισκληριδίου καθετήρα 12-24 ώρες προεγχειρητικά και την αφαίρεση του καθετήρα όταν η πήκτικότητα είναι φυσιολογική, ενώ συνιστάται και συχνός νευρολογικός έλεγχος, έως τουλάχιστον και 12 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα.

- Σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις, όπου υπάρχει πλεονέκτημα για την εφαρμογή περιοχικών αποκλεισμών, συνιστάται η παρέλευση **τουλάχιστον 1 ώρας** από την εκτέλεση της τεχνικής έως τη χορήγηση ηπαρίνης. Εάν η τεχνική ήταν τραυματική δεν συνιστάται οπωσδήποτε η αναβολή του χειρουργείου, αλλά θα πρέπει να συνεκτιμηθούν όλοι οι παράγοντες που τυχόν επηρεάζουν την πήκτικότητα σε κάθε περίπτωση. Οι χειρισμοί του επισκληριδίου καθετήρα δέον όπως εκτελούνται σε χρονικά διαστήματα που η πήκτικότητα επανέρχεται προς το φυσιολογικό.
- Η ηπαρίνη αναστρέφεται με πρωταμίνη (1 mg πρωταμίνης αναστρέφει 100 u ηπαρίνης). Εάν εφαρμόζεται παρατεταμένη υποδόρια χορήγηση ή χορηγούνται μεγάλες δόσεις υποδορίως, ίσως απαιτείται και έγχυση πρωταμίνης για αναστροφή της συνεχιζόμενης απελευθέρωσης της ηπαρίνης.

Ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH). Πίνακας 3.

1. Τα επίπεδα του παράγοντα αντίΧα δεν είναι προκαθορισμένα προγνωστικά του αιμορραγικού κινδύνου γι αυτό δεν συνιστάται και η μέτρησή του.
2. Ο κίνδυνος αιματώματος αυξάνεται όταν οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους συνδυάζονται με άλλα σκευάσματα (αντιαιμοπεταλιακά, ηπαρίνη ή δεξτράνη, NSAIDs, SSRIs). Ο έλεγχος όλων των χορηγουμένων φαρμάκων πριν τον οποιοδήποτε χειρισμό είναι απαραίτητο να γίνεται από τους ιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό, ώστε να αποφεύγονται λάθη.
3. Σε τραυματική παρακέντηση ή παρουσία αίματος στον καθετήρα προτείνεται η καθυστέρηση της έναρξης αντιπηκτικής θεραπείας ή προφύλαξης μετεγχειρητικά για 24 ώρες αντί 4-6, εάν αυτό δεν θέτει σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο θρομβώσεως το συγκεκριμένο ασθενή.
4. Έχουν αναφερθεί νωτιαία αιματώματα ενώ είχαν τηρηθεί τα χρονικά και δοσολογικά σχήματα για τη LMWH. Φαίνεται ότι η αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα είναι εξίσου σημαντική με την εισαγωγή του. Επίσης, πιθανόν να συνέβαλε σε κάποιες περιπτώσεις η κλοπιδογρέλη, παρά τη διακοπή της για 7 ημέρες. Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούσαν γυναίκες τρίτης ηλικίας που είχαν μη διαπιστωμένη σπονδυλική στένωση και η παρακέντηση ήταν δύσκολη ή τραυματική. Επομένως συνιστάται χρονικό διάστημα 12 ωρών για την επαναχορήγηση της προφύλαξης μετά την αφαίρεση του καθετήρα, αντί μόνο 4 ωρών σε αυτές τις περιπτώσεις με επιβαρυντικούς παράγοντες.
 - **Προεγχειρητική χορήγηση LMWH:** ο αποκλεισμός διενεργείται **12 ώρες μετά** τη χορήγηση προφυλακτικής δόσης enoxaparin (claxane). Μετά από dalteparin (fragmin) ή **θεραπευτικές δόσεις LMWH**, αναμένουμε **24 ώρες** (όπως enoxaparin 1 mg/kg/12h, 1,5 mg/kg/24h, Dalteparin 120U/kg/12h, Dalteparin 200U/kg/24h ή Tinzaparin (Innohep) 175/U/kg/24h). **2-4 ώρες μετά τη χορήγηση της LMWH η αντιπηκτική δράση είναι μέγιστη.**
 - Εάν χορηγείται LMWH από 5ημέρου και πλέον, ελέγχουμε και τον αριθμό των αιμοπεταλίων.
 - **Μετεγχειρητική χορήγηση LMWH.**
 - **Μονό σχήμα** (μία δόση ημερησίως):
 - Η πρώτη δόση χορηγείται **6-8 ώρες μετά** τον αποκλεισμό (η ESA για ομοιομορφία προτείνει τις 4 ώρες) μετεγχειρητικά και ακολουθεί η δεύτερη 24 ώρες μετά.

- Η αφαίρεση του καθετήρα γίνεται **12 ώρες μετά τη χορήγηση LMWH και τουλάχιστον 8 ώρες πριν την επόμενη δόση**, με έλεγχο του αριθμού αιμοπεταλίων εφόσον η χορήγηση ξεπερνά τις 5 ημέρες.
- **Διπλό σχήμα (θεραπευτική χορήγηση) μετεγχειρητικά:**
 - Η πρώτη δόση χορηγείται **24 ώρες** μετεγχειρητικά.
 - Ο επισκληρίδιος καθετήρας είναι ασφαλέστερο να αφαιρείται την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα (πριν χορηγηθεί LMWH) και η πρώτη δόση LMWH να χορηγείται τουλάχιστον 8 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα ή καλύτερα έως και 12 ώρες εάν η τοποθέτηση ήταν τραυματική ή βρέθηκε αίμα στον καθετήρα, με έλεγχο του αριθμού αιμοπεταλίων, εάν η χορήγηση υπερβαίνει τις 5 ημέρες.

Βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη.

- Η βαρφαρίνη ή η ασενοκουμαρόλη διακόπτεται 3-5 ημέρες προεγχειρητικά και αντικαθίσταται από LMWH (είτε προφυλακτική είτε θεραπευτική δόση ανάλογα με τον κίνδυνο θρόμβωσης, πχ. εκτιμώντας τη βαθμολογία CHADs σε κοιλιακή μαρμαρυγή, προσθετικές βαλβίδες κτλ με τον καρδιολόγο, το διάστημα που έχει παρέλθει από πνευμονική εμβολή κτλ). Ο δείκτης INR πρέπει να είναι μικρότερος του 1,4 και να μην υπάρχουν άλλες διαταραχές πήξης για τη διενέργεια ατραυματικής ραχιαίας, ενώ για επισκληρίδιο αναισθησία καλύτερα <1,3. Σε επείγουσες περιπτώσεις μπορούμε να χορηγήσουμε βιταμίνη K, FFP και PCC ανάλογα. Εάν ο ασθενής έχει λάβει μόνο μία δόση βαρφαρίνης προεγχειρητικά, για να τη συνεχίσει μετεγχειρητικά (δεν είναι συνήθης πρακτική στη χώρα μας), ελέγχουμε το INR πριν την εκτέλεση περιοχικής αναισθησίας και πριν την αφαίρεση του καθετήρα. Προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων (ΜΣΑΦ, ηπαρίνης κ.λπ.) που επηρεάζουν την πήκτικότητα χωρίς παράταση PT/INR.
- Κατά τη διάρκεια επισκληριδίου αναλγησίας σε ασθενή που λαμβάνει μικρές δόσεις βαρφαρίνης, το INR πρέπει να διατηρείται μικρότερο του 1,5, ενώ η σύσταση του αναλγητικού διαλύματος πρέπει να είναι τέτοια που να ελαχιστοποιεί τον κινητικό αποκλεισμό. Η αφαίρεση του καθετήρα γίνεται όταν το INR < 1,5. Αυτή η τιμή αντανακλά δραστηριότητα των παραγόντων πήξεως (II, VII, IX, X) > 40% στην έναρξη της θεραπείας, αλλά ίσως μικρότερη δραστηριότητα σε χρόνια θεραπεία. Δραστηριότητα παραγόντων 20-40% σχετίζεται με μεγάλο κίνδυνο αιματώματος (INR > 1,5). Ο ασθενής παρακολουθείται για περισσότερο από 24 ώρες νευρολογικά εάν το INR > 1,5 κατά την αφαίρεση του καθετήρα, ενώ οπωσδήποτε αναβάλλεται η αφαίρεση εάν το INR είναι σε θεραπευτικά επίπεδα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η τιμή 1,5 για το INR έχει βασισθεί σε δεδομένα όπου η αφαίρεση του καθετήρα γινόταν εντός του πρώτου 48ωρου, δηλαδή ενώ εγκαθίστατο η αντιπηκτική (ενώ σε χρόνια λήψη κουμαρινικών, με την ίδια τιμή INR μπορεί να έχουμε μικρότερη δραστηριότητα των παραγόντων πήξης).
- Η πρώτη δόση κουμαρινικών μπορεί να χορηγηθεί αμέσως μετά την αφαίρεση του καθετήρα.
- Όταν μετεγχειρητικά μεταβαίνουμε από LMWH σε κουμαρινικά, πρέπει να συνεχίζεται η LMWH για δύο-τρεις ημέρες παράλληλα με την έναρξη της βαρφαρίνης.

Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες.

1. Ασπιρίνη – ΜΣΑΦ.

- Τα ΜΣΑΦ δεν αποτελούν αντένδειξη για εφαρμογή περιοχικής αναισθησίας από μόνα τους. Η δράση των ΜΣΑΦ (εκτός ασπιρίνης) στα αιμοπετάλια διαρκεί όπως και η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα και ανάλογα με το πόσο τραυματική μπορεί να είναι η διαδικασία ή άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες του ασθενούς (ηλικία, γυναίκες, ανατομικές δυσκολίες στη σπονδυλική στήλη, συγχορηγούμενα φάρμακα, ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία). Θα συνιστούσαμε 12-24 ώρες διακοπή τους, οπωσδήποτε εάν συνδυάζονται με άλλα φάρμακα ή βότανα που μπορεί να έχουν αντιπηκτική δράση. Έχουν αναφερθεί αιματώματα σε αυχενικές επισκληρίδιες εγχύσεις στεροειδών σε ασθενείς που ελάμβαναν ΜΣΑΦ. **Η ESA δεν συνιστά διακοπή.**
- Τα ΜΣΑΦ μπορούν να χορηγηθούν άμεσα μετεγχειρητικά, αλλά θα πρέπει να συνυπολογίζεται η αντιπηκτική τους δράση και η αλληλεπίδραση με τα συγχορηγούμενα φάρμακα.
- Οι COX-2 αναστολείς δεν επηρεάζουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Προσοχή όμως στην αλληλεπίδραση celecoxib με βαρφαρίνη (υπάρχουν γενετικοί πολυμορφισμοί του P450 2C9 που μεταβολίζει και τα δύο φάρμακα, που μπορούν να αυξήσουν τη δράση της βαρφαρίνης).
- Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης και της τριφλουζάλης (triflusal) είναι μη αναστρέψιμη (6-10 ημέρες για την επαρκή έως πλήρη παρουσία των νέων αιμοπεταλίων). Μόνη της η λήψη μικρής δόσης ασπιρίνης (60-100 mg) καθημερινά δεν βρέθηκε να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αιματώματος σε επισκληρίδιο αναισθησία για καισαρική τομή, αλλά συνδέεται με αυξημένη αιμορραγία σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης, σε διουρηθρική προστατεκτομή κτλ, ενώ έχουν αναφερθεί και αιματώματα μετά από ραχιαία αναισθησία υπό ασπιρίνη.

Παρά το γεγονός ότι οι υφιστάμενες ευρωπαϊκές και αμερικανικές οδηγίες δεν έχουν μεταβληθεί και εμείς συνιστούσαμε ότι μόνη η μικρή δόση ασπιρίνης δεν αποτελεί αντένδειξη για κεντρικό αποκλεισμό, τώρα θα συνιστούσαμε σε ασθενείς που τη λαμβάνουν **ως πρωτογενή πρόληψη** (προφύλαξη χωρίς προηγούμενο σύμβαμα ή νόσο, δηλαδή χωρίς συγκεκριμένη ιατρική ένδειξη, π.χ. ως πιθανό παράγοντα πρόληψης καρκίνου του εντέρου) **τη διακοπή της για 3 ημέρες για προγραμματισμένες επεμβάσεις.** Αυτή η σύσταση είναι προαιρετική, **κατά την κρίση του αναισθησιολόγου**, ιδιαίτερα λαμβάνοντας υπόψιν τη συγχορήγηση ΜΣΑΦ ή LMWH άμεσα μετεγχειρητικά από τη μια, και από την άλλη ότι η λαμβανόμενη ασπιρίνη δεν εξυπηρετεί κάποιο συγκεκριμένο λόγο, δηλαδή ό,τι θα

συνιστούσαμε προαιρετικά και για τη λήψη σκόρδου και παρόμοιων φυτοφαρμακευτικών σκευασμάτων.

Σε ασθενείς που τη λαμβάνουν για δευτερογενή προφύλαξη θα πρέπει να συζητηθεί τυχόν διακοπή με τους θεράποντες, εάν συντρέχουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες (π.χ. χορήγηση LMWH προεγχειρητικά ή υπό SSRIs, NSAIDs) ή διόρθωση των υπολοίπων παραγόντων. Πρέπει να δοθεί και επιπλέον προσοχή σε φαινόμενο rebound υπερπηκτικότητας (10% των οξέων καρδιαγγειακών - εγκεφαλικών επεισοδίων μετά τη διακοπή της ασπιρίνης από το τέλος της πρώτης έως την τρίτη εβδομάδα διακοπής, χωρίς όμως να έχει βρεθεί βιοχημική επιβεβαίωση υπερπηκτικότητας σε υγιείς).^{32,33,34,35}

2. Κλοπιδογρέλη, τικλοδιπίνη (παράγωγα της θειενοπεριδίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων ADP) και νεώτερα αντιαιμοπεταλιακά.

- Η εφαρμογή νευρικών αποκλεισμών προτείνεται να **ακολουθεί 7 ημέρες** από τη διακοπή της κλοπιδογρέλης και 10 ημέρες από τη διακοπή της τικλοδιπίνης (η τικλοδιπίνη δεν χρησιμοποιείται πλέον λόγω παρενεργειών). Η **κλοπιδογρέλη** είναι πρόδρομο φάρμακο που δεν αναστέλει πλέον του 70% τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (τον υποδοχέα P2Y₁₂) και εξαιτίας γενετικών πολυμορφισμών δεν είναι αποτελεσματική σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Ίσως, εάν δεν συντρέχει κανείς άλλος λόγος για επηρεασμένη πηκτικότητα, να είναι ασφαλής και η διακοπή μόνο 5 ημερών της κλοπιδογρέλης, όπως έχει δειχθεί εργαστηριακά μόνο σε μικρές σειρές ασθενών.^{36,37} Επιπλέον, σε μικρή αναδρομική μελέτη 306 αγγειοχειρουργικών ασθενών διαπιστώθηκε ότι εφαρμόσθηκε επισκληρίδιος αναισθησία και αναλγησία με καθετήρα χωρίς διακοπή περιεγχειρητικά της κλοπιδογρέλης, χωρίς κανένα σύμβαμα.³⁸ Αυτά τα αποτελέσματα δεν αλλάζουν τις συστάσεις, αλλά αναδεικνύουν ακριβώς την πολυπαραγοντικότητα στην πρόκληση νωτιαίου αιματώματος σε κάθε ασθενή. Αντίσταση στην κλοπιδογρέλη, παχυσαρκία, ΣΔ, προχωρημένη ηλικία, συγχορήγηση PPIs, γονιδιακοί πολυμορφισμοί CYP2C19 και ABCB1 μπορούν να ελαττώσουν την αντιπηκτική αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης. Μετεγχειρητικά χορηγείται μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Για δόση φόρτισης είναι λογικό να αναμείνουμε τουλάχιστον 8 ώρες.
- Από τα νεώτερα φάρμακα αυτής της κατηγορίας το **prasugrel** (Efient) του οποίου η αντιαιμοπεταλιακή δράση είναι ισχυρότερη της κλοπιδογρέλης, δρα επίσης με **μη αναστρέψιμη σύνδεση** με τον P2Y₁₂ υποδοχέα (ενεργός μεταβολίτης σε ένα βήμα, χωρίς να εμποδίζεται από γενετικούς πολυμορφισμούς και αλληλεπιδράσεις). Ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι 3,7 ώρες και η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων επανέρχεται μετά τις 7 ημέρες από τη διακοπή του. Συνεπώς προτείνεται **διακοπή τουλάχιστον για 7-10 ημέρες**. Συστήνουμε να

χορηγείται τουλάχιστον **12 ώρες μετά** τον αποκλεισμό ή την αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα.

- Το **ticagrelor** (Brilinta, Brilique, Possia) είναι αλλοστερικός ανταγωνιστής του ADP υποδοχέα P_Y₁₂, με αναστρέψιμη δράση (χορήγηση δις ημερησίως), από του στόματος, ενώ το **cangrelor** (Kengreal – Kengrexal – δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα ακόμη) ενδοφλέβιο, και τα δύο άμεσα φάρμακα.^{17,18} Για την εκτέλεση περιοχικής τεχνικής συνιστάται η παρέλευση **τουλάχιστον 5 ημερών** από τη διακοπή του ticagrelor³⁰, και η χορήγησή του **τουλάχιστον 12 ώρες μετά** την επέμβαση ή την αφαίρεση του καθετήρα.

3. Ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa.

Οι νευρικοί αποκλεισμοί να αποφεύγονται, τουλάχιστον για:

- **Abciximab:** 48 h (παρά το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (30min) μπορεί να υπάρχει υπολειπόμενος αποκλεισμός στους υποδοχείς των αιμοπεταλίων έως και 48 ώρες).
- **Tirofiban, eptifibatide:** 8 h μετά τη διακοπή χορήγησής τους, συνεκτίμηση με τους άλλους παράγοντες ανάλογα με τον ασθενή.
- Επαναχορήγηση τουλάχιστον 6-8 ώρες μετά τον αποκλεισμό.
- Έχει αναφερθεί θρομβοκυτταροπενία ακόμη και από την πρώτη δόση τους, οπότε συνιστάται ο έλεγχος αιμοπεταλίων επιπλέον της τήρησης των χρονικών διαστημάτων.¹⁹

Αναστολείς της θρομβίνης: χιρουδίνες (λεπιρουδίνη, δεσιρουδίνη).

- Η δράση τους εκτείνεται έως 3 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγησή τους, ελέγχονται με το χρόνο aPTT, και δεν αναστρέφονται. Δεν υπάρχουν δεδομένα για να γίνουν συστάσεις. Πιστεύεται ότι είναι ασφαλές να εφαρμοσθεί περιοχική αναισθησία 10 ώρες μετά τη χορήγησή τους, αλλά με έλεγχο της αιμόστασης (aPTT, αιμοπετάλια), δεδομένου ότι χρησιμοποιούνται κυρίως σε περιπτώσεις θρομβοκυτταροπενίας από ηπαρίνη. Η χορήγησή τους 4 ώρες μετά από κεντρικό αποκλεισμό ή την αφαίρεση καθετήρα μάλλον είναι ασφαλής.

Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης.

- Η ξιμελαγατράνη έχει αποσυρθεί λόγω ηπατοτοξικότητας²⁰ κατά τη λήψη και καθυστερημένης μετά τη διακοπή λήψης του φαρμάκου.
- **Argatroban** (Exembol), άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, χρόνος ημιζωής 50 min, ενδοφλέβια για αντιμετώπιση της θρόμβωσης στη θρομβοκυτταροπενία από ηπαρίνη και στις διαδερμικές στεφανιαίες επεμβάσεις: συνιστάται αναμονή **4 ωρών** πριν την εκτέλεση περιοχικής ή την αφαίρεση του καθετήρα με έλεγχο της αιμόστασης (aPTT) και η χορήγησή του τουλάχιστον **μετά 4ωρο** από την αφαίρεση του καθετήρα.
- **Dabigatran (Pradaxa)**, επίσης άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, εξετάζεται με τα άλλα νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά στο 12^ο κεφάλαιο.

Fondaparinux (Arixtra).

- Ηπαρίνη χαμηλού MB εκλεκτικός αναστολέας του παράγοντα Χα, χορηγούμενη υποδορίως, άπαξ ημερησίως. Ο χρόνος ημιζωής είναι 17-21 ώρες σε ηλικιωμένους. Απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα, οπότε μπορεί να παραταθεί σημαντικά η δράση σε νεφρική δυσλειτουργία (συνιστάται μείωση της δόσης). Δεν προκαλεί θρομβοκυτταροπενία από ηπαρίνη και χορηγείται ως θρομβοπροφύλαξη μετεγχειρητικά σε ορθοπεδικές επεμβάσεις κάτω άκρων, σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και σε πνευμονική εμβολή.
- Μπορεί να χορηγηθεί **8-12 ώρες μετεγχειρητικά** εφόσον η παρακέντηση ήταν ατραυματική.
- Εάν εφαρμοσθεί μετεγχειρητική επισκληρίδιος αναλγησία και χορηγείται fondaparinux, ο καθετήρας αφαιρείται **36 ώρες μετά την τελευταία δόση και 12 ώρες πριν την επομένη**

(παραλείπεται μία δόση). Αυτές οι οδηγίες έχουν βασισθεί σε μελέτη 1553 ασθενών που τους χορηγήθηκε μετεγχειρητικά fondaparinux και αφαιρέθηκε αργότερα ο επισκληρίδιος καθετήρας, χωρίς κανένα σύμβαμα, όπου όμως αποκλείονταν από τη μελέτη ασθενείς που είχαν δύσκολη ή τραυματική προσπέλαση και η σύσταση ήταν να αποφευχθούν τα ΜΣΑΦ μετεγχειρητικά. Στη μελέτη επίσης ήταν σημαντικό εύρημα ότι αυτή η διακοπή μίας δόσης δεν επηρέασε καθόλου την αποτελεσματικότητα της θρομβοπροφύλαξης των ασθενών.³⁹

- Συνεπώς, χωρίς δεδομένα για προεγχειρητική χορήγηση, βασιζόμενοι στο χρόνο ημιζωής θα συνιστούσαμε **από 2 έως 4 ημέρες διακοπή προεγχειρητικά** αναλόγως και με άλλους παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου του συγκεκριμένου ασθενούς.

Άλλα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.

1. **Dabigatran** (Pradaxa): άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, από του στόματος. Χρόνος ημίσειας ζωής 14-17 ώρες. Χορήγηση έως 300 mg την ημέρα αναλόγως ενδείξεων. Μετά από επεμβάσεις αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος (δύο καψάκια 110 mg άπαξ ημερησίως, και χαμηλότερη δόση σε ασθενείς άνω των 75 ετών ή ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αμιοδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη). Όταν ο ασθενής λαμβάνει Dabigatran, με βάση τις οδηγίες της ESA από το 2010 αντενδείκνυνται οι κεντρικοί αποκλεισμοί, αλλά με τα νεότερα δεδομένα θα συστήναμε διακοπή 2 έως 5 χρόνους ημιζωής, δηλαδή τουλάχιστον **2-3 ημέρες** για κεντρικούς αποκλεισμούς χωρίς επιπλέον παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία (ηλικία < 65 ετών, καλή ανατομία για κεντρικό αποκλεισμό, μη-χρήση ΜΣΑΦ ή SSRI, αντιμυκητιασικών, κλαριθρομυκίνης κτλ αναστολέων της P-gp, καλή νεφρική λειτουργία), και τουλάχιστον 4-6 ημέρες για ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min. Φυσιολογικός χρόνος θρομβίνης (TT) μπορεί να αποτελέσει ένα δείκτη αποβολής του φαρμάκου, αλλά γενικώς δεν απαιτείται ο έλεγχος. Μπορεί να χορηγηθεί τουλάχιστον **8 ώρες μετά** την αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα. Οι οδηγίες του προϊόντος δίνουν μικρότερους χρόνους ασφαλούς διακοπής – επαναχορήγησης βασιζόμενες στις μελέτες που διεξήχθησαν για την έγκριση των ενδείξεών του:

http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

- Το FDA ενέκρινε τον Οκτώβριο του 2015 ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (**idarucizumab, Praxbind**) που μπορεί να χορηγηθεί για αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran για επείγουσες επεμβάσεις ή σοβαρή αιμορραγία. Αναμένεται να κυκλοφορήσει και στην Ελλάδα, αφού πήρε έγκριση και από τον EMA το Νοέμβριο του 2015. Το dabigatran είναι το πρώτο νεότερο από του στόματος αντιπηκτικό που παρέχει τη δυνατότητα αναστροφής του. Η δόση που συστήνεται είναι δύο φιαλίδια των 2,5 g, η οποία συνήθως αρκεί για να δεσμεύσει και το φάρμακο από τον διάμεσο χώρο.^{42, 43}

Rivaroxaban, apixaban: αναστολείς του παράγοντα Χα, από του στόματος.

- **Rivaroxaban** (Xarelto): δόση 2,5 mg δις ημερησίως, μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας με μεγαλύτερες δόσεις, χρόνος ημιζωής περίπου 9 ώρες (έως 13 ώρες σε ηλικιωμένους). Προσοχή στην ηπατική λειτουργία. Κεντρικός αποκλεισμός ή αφαίρεση του καθετήρα εκτελείται τουλάχιστον μετά διακοπή **2 ημερών**, ειδική προσοχή εφόσον συνδυάζεται με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη. Το φάρμακο χορηγείται **μετά από 8 ώρες** από την αφαίρεση του καθετήρα ή

εκτέλεση κεντρικού αποκλεισμού. Αναλυτικότερα για τις ενδείξεις και τη δοσολογία από τον ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων:

http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf

- **Arixaban** (Eliquis): προφύλαξη σε δόση 2,5 mg δις ημερησίως, έως 10 mg δις ημερησίως σε αρχική θεραπεία εν τω βάθει φλεβικής θρομβώσεως, ημίσεια ζωή περίπου 15 ώρες. Διακόπτουμε τουλάχιστον **2 ημέρες πριν** την εκτέλεση περιοχικής ή την αφαίρεση καθετήρα για την μικρότερη δόση και μπορεί να χορηγηθεί **μετά από 8 ώρες** από την εκτέλεση της περιοχικής ή την αφαίρεση του καθετήρα. Αναλυτικότερα για τις ενδείξεις και τη δοσολογία από τον ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu/docs/el_EL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- Για τα rivaroxaban και arixaban βρίσκονται μελέτες σε φάση III για ένα αντίδοτο, ένα ανασυνδυασμένο μόριο παρόμοιο του παράγοντα Xa (andexanet alfa), που δεσμεύεται κατά προτίμηση από τα εν λόγω φάρμακα, με αποτέλεσμα την αντιστροφή της αντιπηκτικής τους δράσης. Ίσως να αποδειχθεί χρήσιμο και για άλλους αναστολείς, πχ το fondaparinux.⁴⁴
- Σε μελέτες σχετικές με τη μετεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη, όπου η χορήγηση των τριών αντιπηκτικών σε ικανό αριθμό ασθενών (της τάξης 1.000 έως 5.000) ακολουθούσε 2 ώρες μετεγχειρητικά, σε επεμβάσεις με ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία, δεν προέκυψε κανένα σύμβαμα νωτιαίου αιματώματος. Από την άλλη, ως μετεγχειρητική προφύλαξη σε επεμβάσεις ισχίου ή γόνατος, η χορήγηση dabigatran (220 mg) 24 ώρες μετεγχειρητικά δεν είχε περισσότερα θρομβωτικά συμβάματα έναντι της άμεσης χορήγησης 2 ώρες μετεγχειρητικά (με πρώτη δόση 110 mg), οπότε η τήρηση του 8ώρου προκειμένου να έχουμε καλύτερα σταθεροποιημένο σχηματισμό θρόμβου δεν επιβαρύνει τον ασθενή, όπως και για τη θεραπευτική δόση LMWH που δίνεται την επομένη του χειρουργείου. Δεν συστήνεται η χρήση τους ενώ υπάρχει επισκληρίδιος καθετήρας.^{40, 41, 45}

Στα νεώτερα αντιπηκτικά αναμένουμε τη συσσώρευση εμπειρίας από τη χρήση τους με περιοχικούς αποκλεισμούς και την εκτίμηση της ASA και της ESA, θεωρώντας ότι πιθανόν θα τεθούν οι ασφαλείς χρόνοι διακοπής στους δύο χρόνους ημιζωής επί ελλείψεως επιπλέον παραγόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση, ειδικά σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Επίσης, είναι σημαντικό ότι για το dabigatran υπάρχει πλέον ειδικό αντίδοτο. Όπως αναφέρουμε και στην εισαγωγή, υποχρεούμεθα να είμαστε σχετικά συντηρητικοί

στις προγραμματισμένες επεμβάσεις, αξιοποιώντας την καταγεγραμμένη εμπειρία στα πλαίσια των μελετών που διεξάγονται για τις ενδείξεις των φαρμάκων, αλλά και τις αναφορές περιστατικών που θα προκύψουν με τη διαδεδομένη χρήση τους.⁴⁶

Ασθενείς με φαρμακοεκλυτικά ή απλά μεταλλικά stents.²²

- Η θρόμβωση του stent αποτελεί μείζονα έως και μοιραία επιπλοκή. Ο κίνδυνος από την τροποποίηση της αγωγής πρέπει να υπολογίζεται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή με τον ειδικό καρδιολόγο. Ο χρόνος από την τοποθέτηση του stent είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που λαμβάνεται υπόψιν (εξαιρετικά υψηλός κίνδυνος τουλάχιστον **εντός του πρώτου έτους από την τοποθέτηση φαρμακοεκλυτικών stent και 6 εβδομάδες από την τοποθέτηση απλού μεταλλικού**). Προγραμματισμένη επέμβαση αναβάλλεται οπωσδήποτε πέραν των ανωτέρω χρονικών ορίων. Άκρως επείγουσα χειρουργική επέμβαση οφείλει να προχωρήσει με τον μικρότερο δυνατό κίνδυνο θρόμβωσης του stent, εις βάρος της αιμορραγικής διάθεσης, εφόσον αυτή δεν θα είναι καταστροφική για τον ασθενή (π.χ. ενδοκράνια επέμβαση) αλλά αντιμετωπίσιμη. Δεν θα προτείνουμε κεντρικούς αποκλεισμούς μέσα σε αυτά τα χρονικά διαστήματα παρά απόλυτα εξατομικευμένα, μετά από ιατρικό συμβούλιο με τον υπεύθυνο καρδιολόγο και χειρουργό.
- Ένα προτεινόμενο σχήμα όταν υπάρχει σοβαρός κίνδυνος θρόμβωσης αλλά και αιμορραγίας (π.χ. νευροχειρουργική επέμβαση) έχει ως ακολούθως:
 - Η ασπιρίνη συνεχίζεται κανονικά
 - 5 ημέρες προεγχειρητικά διακόπτεται η κλοπιδογρέλη
 - 3 ημέρες προεγχειρητικά γίνεται εισαγωγή στο νοσοκομείο και χορηγείται ενδοφλεβίως τироφιμπάνη και ηπαρίνη (προτιμώνται λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής τους)
 - 6 ώρες προεγχειρητικά ή και λιγότερο (εφόσον δεν θα υποβληθεί σε περιοχική αναισθησία ή κάποιος επιπλέον κίνδυνος αιμορραγίας είναι συμβατός με την επέμβαση) διακόπτεται η χορήγηση τироφιμπάνης και ηπαρίνης (η ηπαρίνη δεν προστατεύει ουσιαστικά από θρόμβωση του stent)
 - Χορηγείται κλοπιδογρέλη 600 mg την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και 75 mg από τη δεύτερη και μετά.

Ασθενείς που λαμβάνουν Ginko biloca, Ginseng, σκόρδο, χαμομήλι:

- Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες συστάσεις, αλλά θα ήταν προτιμότερο να διακόπτονται προεγχειρητικά, ιδιαίτερα εάν λαμβάνονται και φάρμακα με πιθανή δράση στην πηκτικότητα (πχ SSRIs).

Αντιθρομβωτική αγωγή και επείγουσα χειρουργική – αναισθησιολογική αντιμετώπιση.

Σε περιπτώσεις όπου θα επιχειρούσαμε να αναστρέψουμε την αντιπηκτική αγωγή για επείγον χειρουργείο, δεν θα συνιστούσαμε την περιοχική αναισθησία. Όμως, αυτή δεν αποκλείεται, ιδιαίτερα εάν ήδη φθίνει σημαντικά η δράση της αντιπηκτικής αγωγής για την οποία πρόκειται να χορηγήσουμε και ειδικό αντίδοτο.

Η πρωταμίνη αναστρέφει την **ηπαρίνη** στοιχειομετρικά. Μόνο μερικώς μπορεί να αντιστρέψει τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες. Στα **κουμαρινικά** μπορούμε να χορηγήσουμε σύμπλεγμα προθρομβίνης (prothrombin complex concentrate) και FFP για άμεσο αποτέλεσμα, ενώ η βιταμίνη K1 επιταχύνει τη σύνθεση όλων των παραγόντων που έχουν επηρεαστεί ικανοποιητικά σε 24-48 ώρες.^{23, 24} Για την **ασπιρίνη** και την **κλοπιδογρέλη** μπορούν να χορηγηθούν αιμοπετάλια –εφόσον έχει καθαρθεί το φάρμακο από το πλάσμα- και επιπλέον δεσμοπρεσσίνη. Για τα νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά, υπάρχει από το τέλος του 2015 το μονοκλωνικό αντίσωμα idarucizumab (Praxbind) ως ειδικό αντίδοτο για το dabigatran (Pradaxa) για αναστροφή σε επικίνδυνη αιμορραγία ή επείγουσες επεμβάσεις.

Επιπλέον πληροφορίες δίδονται στον πίνακα 4.

Περιφερικοί αποκλεισμοί για χειρουργικές επεμβάσεις και στην αντιμετώπιση του πόνου.

Οι περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί πιθανότατα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τους ίδιους όρους όπως και οι κεντρικοί, ίσως αποδεχόμενοι παρεκκλίσεις εκεί όπου τα αγγεία που δύνανται να τραυματισθούν είναι συμπίεσιμα και ο χώρος ευένδοτος. Παρά ταύτα, σοβαρότατες επιπλοκές έχουν συμβεί με προσπελάσεις στο διαμέρισμα του ψοΐτη σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή. Υπάρχουν συγγραφείς με εκτεταμένη εμπειρία που δίνουν περισσότερο έμφαση στην ατραυματική τεχνική κατά την τοποθέτηση και αφαίρεση των καθετήρων παρά στην τροποποίηση της θρομβοπροφύλαξης.^{25,26}

Θα υποστηρίζαμε την προσέγγιση των Raj και συν.²⁷ και Shah και συν.²⁸ που λαμβάνει υπόψιν και την προτεινόμενη τεχνική και τον ασθενή, ώστε να υπολογίσει ένα συνδυασμένο δείκτη επικινδυνότητας για αιμορραγικές επιπλοκές στον συγκεκριμένο ασθενή με τη συγκεκριμένη τεχνική, διευκολύνοντας και τη συλλογή αξιόπιστων δεδομένων για τη διερεύνηση της επίδρασης της αντιπηκτικής αγωγής και της επιλογής ανάμεσα σε διάφορες τεχνικές. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς πόνου υπό αντιπηκτική αγωγή παρουσιάζουν μεγαλύτερες δυσκολίες σε σύγκριση με τους χειρουργικούς στη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής και στην επαρκή παρακολούθηση μετά την τοποθέτηση των καθετήρων, ηλεκτροδίων κτλ, διότι δυσκολότερα δικαιολογούνται ημέρες νοσηλείας πριν την επεμβατική τεχνική, ενώ η αντιμετώπισή τους ως νοσηλευόμενους μίας ημέρας απαιτεί αυξημένες δυνατότητες επικοινωνίας και επαγρύπνησης.

Ενδεικτικά παραθέτουμε τους σχετικούς πίνακες 5 και 6 στο παράρτημα.

Η μελέτη των πινάκων εκτίμησης του κινδύνου από κάθε παράγοντα της τεχνικής και του ασθενούς αποτελεί μία καλή προσέγγιση για την αντιμετώπιση δύσκολων περιστατικών, όπου μπορούμε να ελέγξουμε πώς θα μπορούσαμε να μειώσουμε το συνολικό δείκτη, είτε τροποποιώντας την τεχνική είτε την αντιπηκτική αγωγή. Η νέα (3^η) έκδοση των συστάσεων της αμερικανικής εταιρείας περιοχικής αναισθησίας,²⁹ επίσης συμπεριέλαβε τους περιφερικούς αποκλεισμούς και τους ασθενείς πόνου.

Στην περίπτωση των περιφερικών αποκλεισμών, το μέγεθος της αιμορραγίας και τα επακόλουθα πιεστικά φαινόμενα σε παρακείμενες δομές, παρά οι νευρολογικές βλάβες, αποτελούν τις βαρύτερες επιπλοκές. Συνοπτικά, θα μπορούσαμε να πούμε ότι όσο «κεντρικότερος» ο αποκλεισμός, τόσο περισσότερο θα πρέπει να σκεφτόμαστε με τους ίδιους όρους όπως για τους κεντρικούς αποκλεισμούς, είτε πρόκειται για αναισθησία σε χειρουργικό ασθενή είτε για αντιμετώπιση χρονίου πόνου.

Βιβλιογραφία.

1. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology* 2004;101:950–9.
2. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Rowlingson J, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg. Anesth. Pain Med* 2003; 28:172-97.
3. Narchi P. Spinal anaesthesia and the use of anticoagulants. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 200;17:443-9.
4. Singelyn F. Newer anticoagulants – Is it the end of neuraxial blocks? Highlights in Regional Anaesthesia and Pain Therapy XXIII annual ESRA Congress Sept 2004; 78-84.
5. Hadzic A. Newer anticoagulants and regional anaesthesia. Highlights in Regional Anaesthesia and Pain Therapy. XXIII annual ESRA Congress Sept 2004; 85-91.
6. Vandermeulen E. Guidelines on anticoagulants and the use of LR anesthesia. *Acta Anaesth. Belg* 2001; 52:425–9.
7. Vandermeulen E. Guidelines on anticoagulants and the use of Locoregional Anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2003; 69:407-11.
8. Heit J.A. Perioperative Management of the Chronically Anticoagulated Patient. *J Thromb Thrombolysis.* 2001; 12:81-7.
9. Tyagi A, Bhattachaya A. Central Neuraxial blocks and anticoagulation: a review of current trends. *Eur J Anaesthesiol.* 2002; 19:317-29.
10. Rowlingson JC, Hanson PB. Neuraxial anesthesia and low-molecular-weight heparin prophylaxis in major orthopedic surgery in the wake of the latest American Society of Regional Anesthesia guidelines. *Anesth Analg.* 2005;100:1482-8.
11. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321:1–12.
12. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004; 93:275-87.
13. Wu CL, Rowlingson AJ, Herbert R, Richman JM, Andrews RA, Fleisher LA. Correlation of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after colectomy in Medicare patients. *J Clin Anesth* 2006;18:594-9.
14. J. V. Llau, J. De Andre´s, C. Gomar, A. Gomez-Luque, F. Hidalgo, L. M. Torres. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24:387-98.

15. J. V. Llau, R. Ferrandis. New anticoagulants and regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:661–6.
16. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfusson G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:16-41.
17. Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009; 30:1964-77.
18. Michelson AD. New P2Y12 antagonists. *Curr Opin Hematol*. 2009; 16:371-7.
19. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:153-8.
20. Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, Bergqvist D, Dahl OE, Lassen MR, Mouret P, Rosencher N, Andersson M, Bylock A, Jensen E, Boberg B; EXTEND Study Group. Safety assessment of new antithrombotic agents: lessons from the EXTEND study on ximelagatran. *Thromb Res*. 2009;123:488-97.
21. van Gogh Investigators, Buller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, Pillion G, Piovella F, Prins MH, Raskob GE. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1094-104.
22. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J; American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):299S-339S.
23. Levi M. Emergency reversal of antithrombotic treatment. *Intern Emerg Med*. 2009;4:137-45.
24. Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. *Am J Hematol*. 2007;82:731-5.
25. Weller RS, Gerancher JC, Crews JC, Wade KL. Extensive retroperitoneal hematoma without neurological deficit in two patients who underwent lumbar plexus block and were later anticoagulated. *Anesthesiology* 2003; 98:581-85.
26. Bickler P, Brandes J, Lee M, Bozic K, Chesbro B, Claassen J. Bleeding Complications from Femoral and Sciatic Nerve Catheters in Patients Receiving Low Molecular Weight Heparin. *Anesth Analg* 2006; 103:1036–7.
27. Raj PP, Shah RV, Kaye AD, Denaro S, Hoover JM. Bleeding Risk in Interventional Pain Practice: Assessment, Management, and Review of the Literature. *Pain Physician* 2004;7:3-51.
28. Shah RV, Kaye AD. Bleeding risk and interventional pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:433–8.

29. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, Brown DL, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Tryba M, Yuan CS.. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35:64-101.
30. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM; European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27:999-1015.
31. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, Rauck R, Huntoon MA. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2015 May-Jun;40(3):182-212.
32. Senior K. Aspirin withdrawal increases risk of heart problems. *Lancet.*2003;362:1558.
33. Bachman DS. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology.* 2004 Nov 9;63(9):1761.
34. Mohamed Khalid Enver, Ivan Hoh, Frank I Chinegwundoh. The Management of Aspirin in Transurethral Prostatectomy: Current Practice in the UK. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006 May; 88(3): 280–283
35. Alcock RF, Reddel CJ, Pennings GJ, Hillis GS, Curnow JL, Brieger DB. The rebound phenomenon after aspirin cessation: the biochemical evidence. *Int J Cardiol.* 2014 Jun 15;174(2):376-8.
36. Benzon HT, Fragen R, Benzon HA, Savage J, Robinson J, Puri L. Clopidogrel and neuraxial block: the role of the PFA II and P2Y12 assays. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:115.
37. Benzon HT, McCarthy R, Benzon HA, et al. Determination of the residual antiplatelet activity of clopidogrel. *Br J Anaesth.* 2011;107:966–971.
38. Osta WA, Akbary H, Fuleihan SF. Epidural analgesia in vascular surgery patients actively taking clopidogrel. *Br J Anaesth.* 2010;104:429–432.
39. Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovella F, Van Aken HK, Rosencher N; EXPERT Study Investigators. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study. *Anesth Analg.* 2007;105:1540–1547.
40. Perka C. Preoperative versus postoperative initiation of thromboprophylaxis following major orthopedic surgery: safety and efficacy of postoperative administration supported by recent trials of new oral anticoagulants. *Thromb J.* 2011;9:17.

41. Rosencher N, Noack H, Feuring M, Clemens A, Friedman RJ, Eriksson BI. Type of anaesthesia and the safety and efficacy of thromboprophylaxis with enoxaparin or dabigatran etexilate in major orthopaedic surgery: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Thromb J*. 2012;10(1):9.
42. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
43. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*. 2015 Dec 22;132(25):2412-22.
44. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2413-24.
45. Benzon HT, Avram MJ, Green D, Bonow RO. New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2013 Dec;111 Suppl 1:i96-113.

Πίνακας 1.

Αντιπηκτικά και αντιθρομβωτικά φάρμακα σε απλοποιημένη κατάταξη. Τροποποιημένο από:
<http://en.wikipedia.org/wiki/Template:Antithrombotics>

Anticoagulants	Vitamin K antagonists (inhibit II, VII, IX, X)	coumarins 1,3-Indandiones	Acenocoumarol, Dicoumarol, Warfarin Clorindione • Diphenadione • Phenindione
	Factor Xa inhibitors (with some II inhibition)	Heparin group/ glycosaminoglycans/ (bind antithrombin)	low molecular weight heparin (Bemiparin, Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Tinzaparin) oligosaccharides (Fondaparinux, Idraparinux)
		Direct Xa inhibitors	xabans (Apixaban, Otamixaban, Rivaroxaban)
	Direct thrombin (II) inhibitors	bivalent:	Hirudin (Bivalirudin, Lepirudin, Desirudin)
		univalent:	Argatroban, Dabigatran, Melagatran, Ximelagatran
		Other	Defibrotide • Ramatroban • Antithrombin III • Protein C
Thrombolytics/ fibrinolytics	plasminogen activators	TPA (Alteplase, Reteplase, Tenecteplase) • UPA (Urokinase, Saruplase) • Streptokinase • Anistreplase • Monteplase	
Antiplatelet drugs	COX inhibitors		Acetylsalicylic acid, Carbasalate calcium
	Prostaglandin analogue (PGI ₂)		Prostacyclin • Iloprost
	ADP receptor/P2Y ₁₂ inhibitors	irreversible	(Thienopyridines) Clopidogrel • Ticlopidine • Prasugrel
		reversible	Ticagrelor, Cangrelor
	Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors		Abciximab • Eptifibatide • Tirofiban

Πίνακας 2.

Παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση αιματώματος στο νωτιαίο σωλήνα κατά την εφαρμογή κεντρικού αποκλεισμού.

- Διαταραχές πηκτικότητας
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Τρίτη ηλικία
- Γυναίκες
- Σπονδυλική στένωση
- Ορθοπεδικοί ασθενείς
- Δύσκολη ή τραυματική παρακέντηση
- Εισαγωγή ή αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα υπό αντιπηκτική αγωγή
- Χορήγηση θεραπευτικής δόσης LMWH
- Επισκληρίδιος έναντι ραχιαίας αναισθησίας
- Συγχορήγηση της LMWH με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την πηκτικότητα
- Χορήγηση της LMWH σε χρονική εγγύτητα με την παρακέντηση ή την αφαίρεση του καθετήρα

Πίνακας 3. Συστάσεις για κεντρικούς αποκλεισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν LMWH διαφόρων αναισθησιολογικών εταιρειών (τροποποιημένο από Llau JV et al¹⁴) και οι συστάσεις της ESA³⁰ [όλα τα διαστήματα σε ώρες].

	EAE	SEDAR	ASRA	DGAI	OGARI	BARA	ESA
Puncture with or without catheter after:							
Prophylactic LMWH	12	12	10–12	10–12	12	12	12
Therapeutic LMWH (Enoxoparine \geq 1.5mg/kg/24h, Dalteparin \geq 120u/kg/24h, Tinzaparin \geq 175u/kg/24h)	24	24	24	—	24	24	24
LMWH following non-traumatic puncture with or without catheter	6 (-8 traumatic)	6	6–8	4	4	4	4
Removal of the catheter following LMWH (only for prophylactic dose*)	12	12	10–12	12	—	12	12
LMWH following removal of the catheter (either prophylactic or therapeutic)	6 (-12 traumatic & therapeutic)	6	>2	—	—	>4	4

*** Ο καθετήρας αφαιρείται πριν την έναρξη θεραπευτικής δόσης. Εάν έχει παραμείνει, αφαιρείται 24 ώρες μετά την τελευταία δόση και θα καθυστερήσει έως και 12 ώρες την επόμενη θεραπευτική.**

EAE: Ελληνική Εταιρεία Αναισθησιολογίας; SEDAR: Sociedad Espanola de Anestesiologia y Reanimacion; ASRA: American Society of Regional Anaesthesia; DGAI: Deutsche Gesellschaft fur Anaesthesiologie und Intensivmedizin; OGARI: Osterreichischen Gesellschaft fur Anasthesiologie und Intensivmedizin; BARA: Belgian Association for Regional Anaesthesia; LMWH: low molecular weight heparins.

Πίνακας 4. Οι συστάσεις της ESA και οι συστάσεις της ΕΑΕ.

	Ελάχιστος Χρόνος πριν την ραχιαία/επισκληρίδιο/ αφαίρεση του καθετήρα		Ελάχιστος Χρόνος μετά την ραχιαία/επισκληρίδιο/ αφαίρεση του καθετήρα	
	ESA	ΕΑΕ	ESA	ΕΑΕ
Ηπαρίνη (μη-κλασματοποιημένη)				
προφύλαξη<15000IU/day	4-6 h (Plts >5 days)	»»	1 h (Plts >5 days)	»»
Θεραπεία	iv 4-6 h, sc 8-12 h, aPTT, Plts	»»	1 h, aPTT, Plts	»»
LMWH (Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες)				
Προφύλαξη	12 h, Plts εάν>5 d	»»	4 h, Plts>5 d, έναρξη μτχ	6h
Θεραπεία	24 h, Plts εάν>5 d	»»	4 h, Plts >5 d	6-12h
Βαρφαρίνη, Ασενοκουμαρόλη				
	INR<1.4	INR<1.4 ραχιαία INR<1.3 επισκληρίδιος	μετά την αφαίρεση του καθετήρα	»»
Lepirudin, desirudin				
	8-10 h, aPTT	»»	2-4 h, aPTT	4h
Argatroban				
	4 h, aPTT	»»	2 h, aPTT	4h
Fondaparinux (προφύλαξη 2.5 mg/day)				
	36-42 h	2-4 d	6-12 h	8-12 h
Rivaroxaban				
	22-26 h (PT, στανταρισμένο για το φάρμακο)	2 d	4-6 h (PT)	8 h
Apixaban (προφύλαξη, 2.5 mg b.i.d)				
	26 – 30 h	2 d	4-6 h	8 h

	Ελάχιστος Χρόνος πριν την ραχιαία/επισκληρίδιο/ αφαίρεση του καθετήρα		Ελάχιστος Χρόνος μετά την ραχιαία/επισκληρίδιο/ αφαίρεση του καθετήρα	
	ESA	EAE	ESA	EAE
Dabigatran	αντενδείκνυται η περιοχική	2-3 d	χορήγηση 6h μετά την αφαίρεσή του καθετήρα	8 h
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	ελεύθερα, προσοχή στη συνέργεια πχ με LMW ηπαρίνες, NSAIDs, προτιμητέα η ραχιαία	πρωτογενής: διακοπή 3d προαιρετικά. Δευτερογενής: προσοχή σε αλληλεπιδράσεις.		
Clopidogrel	7 days	7 days	μετά την αφαίρεση του καθετήρα	για φόρτιση > 8 h
Ticlopidine	10 d		μετά την αφαίρεση του καθετήρα	
Prasugrel	7-10 d	»»	6 h μετά	12 h
Ticagrelor	5 days	»»	6 h μετά	12 h
ΜΣΑΦ	ελεύθερα (προσοχή σε συνέργεια και ανάλογα με t _{1/2})	διακοπή 2 t _{1/2} για COX-1, 12-24 h εάν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις		
Cilostazol	42 h	»»	5 h μετά την αφαίρεση του καθετήρα	6 h

Πίνακας 5.

Αντιδότηση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενή που εμφανίζει επικίνδυνη αιμορραγία ή πρέπει να υποβληθεί άμεσα σε χειρουργική επέμβαση με σημαντικό κίνδυνο από τυχόν αιμορραγία (π.χ. νευροχειρουργική ή οφθαλμολογική επέμβαση). Ειδικά για τα νεότερα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά, η επείγουσα αναστροφή τους είναι και κλινικά αμφίβολη και δεν μπορεί να υποκαταστήσει τους ασφαλείς χρόνους για εκτέλεση περιοχικής τεχνικής (τροποποιημένο από Levi M²³).

Ηπαρίνη	Πρωταμίνη Άμεση και στοιχειομετρική η αναστροφή	1 mg / 100 u έγχυσης ηπαρίνης στο τελευταίο 2ωρο, περίπου 20-50 mg, και μπορεί να επαναληφθεί μετά 1 ώρα, εάν επρόκειτο για υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης. Αργή χορήγηση, προσοχή σε αλλεργία στο ψάρι ή σε ασθενείς με βαζεκτομή (χορήγηση προκαταβολικά κορτιζόνης;).
LMW ηπαρίνες	Πρωταμίνη (μερική αναστροφή, άμεσα)	1 mg / 100 u LMW ηπαρίνης στο τελευταίο 8ωρο, μόνο μερική η αναστροφή, μπορεί να χρειάζεται επαναληπτικές, όσο εξακολουθεί η απορρόφηση. Δεν χρησιμεύει το aPTT.

<p>ανταγωνιστές βιτ. Κ</p>	<p>vit. Κ iv (έως 16 h), per os (έως 24 h)</p> <p>Prothrombin Complex Concentrates (PCCs)</p> <p>Ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa</p>	<p>vitK 2,5 – 10 mg, ανάλογα με το INR (im να αποφεύγεται με αιμορραγική διάθεση, peros μεταβλητή απορρόφηση.</p> <p>PCCs για άμεση αναστροφή, σε δόση 500 u ή ανάλογα με το INR (INR 2–4: 25 U/kg, INR 4–6: 35 U/kg, and INR >6: 50 U/kg).</p> <p>Έχει χρησιμοποιηθεί σε μικρό αριθμό ασθενών με μείζονα αιμορραγία και rVIIa (σε δόση από 10-300 u/kg, αλλά ενώ διορθώνει άμεσα το INR και ελέγχθηκε η αιμορραγία, δεν διορθώνονται όλοι οι παράγοντες.</p>
<p>Fondaparinux</p>	<p>Ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa (rVIIa) 90 μg/kg</p>	<p>Βασισμένο σε εργαστηριακά δεδομένα και ανέκδοτη εμπειρία σε ασθενείς με αιμορραγία υπό fondaparinux (μόνο την αντιΧα δράση). Άμεση δημιουργία θρομβίνης.</p> <p>Πιθανόν να υπάρξει αντιδότηση με έναν υπό έρευνα ανασυνδυασμένο παράγοντα Χα, το andexanate alfa.</p>
<p>Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης (χιρουδίνες)</p>	<p>Δεν υπάρχει αντίδοτο</p>	<p>Δεν υπάρχουν δεδομένα για πιθανό αντίδοτο.</p>

Από του στόματος άμεσος αναστολέας θρομβίνης: dabigatran	Idarucizumab (ειδικό αντίδοτο, μονοκλωνικό αντίσωμα)	είναι ειδικό αντίδοτο πρόσφατα εγκεκριμένο από τον FDA και EMA για το dabigatran για ταχεία αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης σε επείγουσες περιπτώσεις (αιμορραγία ή επεμβάσεις). Χορηγούνται δύο φιαλίδια των 2,5 g/50 ml, σε bolus ή έγχυση των 5-10 min. Δεν απαιτείται τροποποίηση σε ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.
Από του στόματος άμεσοι αναστολείς παράγοντα Χα, rivaroxaban, apixaban	Δεν υπάρχει αντίδοτο προς το παρόν	Χωρίς κανένα δεδομένο, ίσως να έχει κάποια δράση ο rVIIa. Ένας ανασυνδυασμένος παράγοντας Χα (που δεσμεύεται κατά προτίμηση σε σχέση με τον Χα από τα αντιπηκτικά), το andexanet alfa, πιθανόν να εγκριθεί στο μέλλον για αναστροφή των rivaroxaban, apixaban.
Ασπιρίνη	Διακοπή DDAVP (δεσμοπρεσσίνη) Αιμοπετάλια	Η δεσμοπρεσσίνη σε δόση 0,3-0,4 μg/kg σε 100ml NS0,9%, έγχυση σε 30 min, άμεσο αποτέλεσμα. Βοηθά στον έλεγχο και της αιμορραγικής διάθεσης από ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Η χορήγηση αιμοπεταλίων είναι αποτελεσματικότερη μαζί με δεσμοπρεσσίνη και επιπλέον αφού έχει διακοπεί το φάρμακο.

Κλοπιδογρέλη	Διακοπή Αιμοπετάλια DDAVP (δεσμοπρεσσίνη)	Όπως και στην ασπιρίνη. Απαιτείται μεγάλη προσοχή στον υφιστάμενο κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή θρόμβωσης με την αναστροφή, αλλά κυρίως με τη διακοπή τους (π.χ. συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης σε ασθενή που προσφάτως τοποθετήθηκε φαρμακοεκλυτικό stent). Για την ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη τίθεται επίσης θέμα (rebound) υπερπηκτικότητας στους πρώτους μήνες από τη διακοπή τους.
Abciximab, eptifibatide (IIIa/IIb inhibitors)	Αιμοπετάλια και DDAVP	Δεν υπάρχουν δεδομένα, σπάνια επιπλοκή των αναστολέων αυτών η θρομβοκυτταροπενία.

Πίνακας 6 (βλέπε Raj et al²⁷).

Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με την τεχνική	Βαθμολογία
Εγγύτητα με αγγεία	1
Εγγύτητα με σημαντικές νευρικές δομές	1
Στόχος σε περιορισμένη κοιλότητα	1
Χρήση αιχμηρής παρά αμβλείας βελόνης	1
Πολλαπλές προσπάθειες	1
Εάν εφαρμόζεται, δε χρησιμοποιείται σκιαγραφικό	1
Εάν εφαρμόζεται, δε χρησιμοποιείται ακτινοσκόπηση	1
Δεν γίνεται αναρρόφηση ή έλεγχος παρουσίας αίματος στη βελόνη	1
Βελόνη μεγαλύτερης διαμέτρου από 20 gauge	1
Συνεχής τεχνική, όχι εφάπαξ χορήγηση (singleshot)	1

Πίνακας 7 (βλέπε Raj et al²⁷).

Παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία σχετιζόμενοι με τον ασθενή.		
Αιμόσταση	Παράγοντας	Βαθμολογία
Φυσιολογική	Κανένας	2
Φυσιολογική	Ιστορικό παροδικής αιμορραγίας που αυτοπεριορίσθηκε	4
Φυσιολογική	Φυσιολογικός ο έλεγχος πηκτικότητας, αλλά λαμβάνει φάρμακα που θεωρητικά επηρεάζουν και την πηκτικότητα	6 (πχ. σκόρδο, χαμομήλι, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης)
Φυσιολογική	Φυσιολογικός έλεγχος πηκτικότητας, μετά τη διακοπή αντιπηκτικών	6-10 6 (πχ. βαρφαρίνη που έχει διακοπεί 5 ημέρες, ασπιρίνη που έχει διακοπεί 7-10 ημέρες, έγχυση ηπαρίνης που διεκόπη > 6 ώρες) 8 (πχ. ασπιρίνη που διεκόπη πριν 3 ημέρες) 10 (πχ βαρφαρίνη που διεκόπη πριν 2 ημέρες, έγχυση ηπαρίνης που διεκόπη πριν 4 ώρες) 6-10 (πχ χορήγηση παράγοντα πήξης ή αιμοπεταλίων σε επαρκή θεραπεία κληρονομικής ή επίκτητης διαταραχής πήξης)
Παθολογική	Λήψη αντιπηκτικών που δεν μπορεί να διακοπεί	10 (χαμηλή δόση ασπιρίνης, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) 12 (υποδόρια ηπαρίνη, κουμαρινικά με INR<1,4, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη) 14 (LMWH, κουμαρινικά με INR 1,5-2, αναστολείς GpIIb/IIIa) 16 (bolus ενδοφλέβια ηπαρίνη,

		κουμαρινικά με INR 2-3) 16-18 (αναστολείς θρομβίνης) 18 (υψηλή δόση ηπαρίνης ενδοφλεβίως και βαρφαρίνη με INR>3) 20 (θρομβολυτικά)
Παθολογική	Ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης και ανάλογα με ευρήματα όπως αυτόματη έναντι τραυματικής αιτιολογίας, εν τω βάθει έναντι επιφανειακής	10 (θρομβοκυτταροπενία >80.000) 12 (θρομβοκυτταροπενία <80.000, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, νεφρική ανεπάρκεια – ουραιμία) 12-14 (νόσος vonWillebrand) 14 (ανεπάρκεια βιτ. Κ) 14-18 (αιμορροφιλία Α και Β ανάλογα με την έλλειψη του παράγοντα) 14-18 (ηπατική νόσος, αναλόγως βαρύτητας)
Παθολογική	Γνωστό ιστορικό αιμορραγίας σε επεμβάσεις, χωρίς εξακριβωμένη αιτία	18
Παθολογική	Μείζονα αιμορραγία με ανεπαρκή μηχανισμό πήξης	20 Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Σύμφωνα με τη βαθμολόγηση του πίνακα 4, **τεχνικές** με βαθμολογία 0-4, 5-6 ή 7-10 είναι χαμηλού, μετρίου ή υψηλού κινδύνου για αιμορραγία, αντίστοιχα.

Η βαθμολογία του κινδύνου για αιμορραγία σχετιζόμενου με τον **ασθενή** προτείνεται ως εξής: 2-8 μικρός, 10-12 μέτριος, 14-16 υψηλός, 18-20 ιδιαίτερα υψηλός. Αξιολογείται η συνολική βαθμολογία ως εξής:

Συνολική βαθμολογία = Δείκτης τεχνικής + Δείκτης ασθενούς

Κίνδυνος για αιμορραγία όταν ο συνολικός δείκτης είναι:

≤ 7 μικρός, 8-14 μέτριος, 15-20 υψηλός, 20-30 ιδιαίτερα υψηλός.