

**ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2016

Αρναούτογλου Ε, Τρικούπη Α, Κλήμη Π, Βογιατζάκη Θ, Μελεμενή Α

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Πρόλογος	1
2. Γενικές αρχές	2
3. Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες	3
<i>Περίληψη</i>	3
3.1 Εισαγωγή	3
3.1.1 Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου	5
3.1.2 Εκτίμηση θρομβωτικού κινδύνου	6
3.2 Διαχείριση ασθενών	7
3.2.1 Ασθενείς υπό μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	7
3.2.2 Ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	7
3.2.3 Περιεγχειρητική αιμορραγία σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή	9
4. Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικούς παράγοντες	10
<i>Περίληψη</i>	10
4.1 Εισαγωγή	11
4.1.1 Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου	11
4.1.2 Εκτίμηση θρομβωτικού κινδύνου	14
4.2 Διαχείριση ασθενών	17
4.2.1 Ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνες	17
i) Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (κλασική ηπαρίνη, UFH)	17
ii) Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH)	17
iii) Fontaparinaux	17
4.2.2 Ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με Ανταγωνιστές της Βιταμίνης K (VKAs, βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη)	18
4.2.3 Ασθενείς υπό αγωγή με τα άμεσης δράσης από του στόματος αντιπηκτικά-Direct Oral Anticoagulants (DOACs)	22
4.2.4 Επείγουσα χειρουργική επέμβαση σε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή	29
5. Βιβλιογραφία	30

1. Πρόλογος

Η ομάδα εργασίας συνέταξε τις οδηγίες βασιζόμενη σε εκείνες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία και λαμβάνοντας υπόψη ότι:

- ❖ Η περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή αποτελεί ένα περίπλοκο πρόβλημα, καθώς υπάρχει **έλλειψη υψηλής ποιότητας δεδομένων** στη βιβλιογραφία και οι οδηγίες που έχουν δημοσιευθεί βασίζονται κυρίως σε γνώμες ειδικών (experts' opinions), σε μετα-αναλύσεις και σε μελέτες που εκπονήθηκαν, ως επί το πλείστον, σε μη χειρουργικούς πληθυσμούς.
- ❖ Με βάση τα παραπάνω, για την περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή κρίνεται αναγκαία **η συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων ιατρών** (αναισθησιολόγων, χειρουργών, καθώς και των ιατρών που συνταγογράφησαν τα αντιθρομβωτικά). Η ιατρική ομάδα, μετά τη **συνεκτίμηση του αιμορραγικού και του θρομβωτικού κινδύνου** του ασθενούς, αλλά και της συγκεκριμένης επεμβατικής πράξης, θα αντιμετωπίσει τον ασθενή **εξατομικευμένα**, αποφασίζοντας πότε θα γίνει η διακοπή του φαρμάκου, πότε η έναρξή του και εάν είναι αναγκαία η θεραπεία γεφύρωσης κατά το χρονικό διάστημα της διακοπής. Στη συνέχεια, **θα ενημερώσει τον ασθενή και θα ζητήσει την έγγραφη συγκατάθεσή του.**
- ❖ Η παράθεση διαφόρων πινάκων και πρωτοκόλλων, που έχουν δημοσιευθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, έγινε με την πεποίθηση ότι θα διευκολύνει τη διαχείριση αυτών των ασθενών.

Η ομάδα εργασίας, με βάση τα προηγούμενα, κρίνει ότι είναι αναγκαία η τακτική παρακολούθηση της βιβλιογραφίας και ως εκ τούτου η τακτική ενημέρωση των παρακάτω οδηγιών. Επιπλέον, αισθάνεται την ανάγκη να ευχαριστήσει την κ. Μαρία Νταλούκα, ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την πολύτιμη συμμετοχή της στην επιμέλεια του κειμένου των κατευθυντήριων οδηγιών. Τέλος, σκόπιμα δεν γίνεται αναφορά στη διαχείριση ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση με περιοχική αναισθησία, καθώς υπάρχουν ήδη δημοσιευμένες οδηγίες στην ιστοσελίδα της Εταιρείας από άλλη ομάδα εργασίας.

2. Γενικές αρχές

Ένας ιατρός για να αποφασίσει πώς θα γίνει η περιεγχειρητική διαχείριση ενός ασθενούς υπό αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να απαντήσει στα παρακάτω ερωτήματα:

1. Ποιός είναι ο αιμορραγικός κίνδυνος του ασθενούς και ποιος της συγκεκριμένης επέμβασης;
2. Ποιός είναι ο θρομβωτικός κίνδυνος που έχει ο ασθενής και ποιος η συγκεκριμένη επέμβαση;

Γενικότερα ισχύει, ότι ασθενής που θα υποβληθεί σε επέμβαση **μικρού αιμορραγικού κινδύνου** μπορεί με ασφάλεια να **συνεχίσει την αντιθρομβωτική αγωγή**, ειδικά αν είναι **υψηλού κινδύνου για θρομβωτικό επεισόδιο**. Αντίθετα, ασθενής που θα υποβληθεί σε επέμβαση **υψηλού αιμορραγικού κινδύνου** μπορεί με ασφάλεια να **διακόψει προσωρινά την αγωγή** όταν είναι **χαμηλού κινδύνου για θρόμβωση**. Η απόφαση όμως για **θεραπεία γεφύρωσης** σε ασθενή που θα υποβληθεί σε **αιμορραγική επέμβαση** και έχει **μέτριο ή υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο** πρέπει να είναι **εξατομικευμένη**, να έχει ληφθεί μετά από **συνάντηση των ειδικών** και πάντα μετά από **ενημέρωση** του ίδιου του ασθενούς για τους κινδύνους. Επιπλέον, η διαχείριση διαφέρει για τον ίδιο ασθενή αναλόγως αν θα υποβληθεί σε προγραμματισμένη ή επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

3. Πώς θα γίνει η θεραπεία γεφύρωσης σε ασθενή με υψηλό αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο;
4. Πότε θα γίνει διακοπή των φαρμάκων πριν την επέμβαση;
5. Πότε θα γίνει η έναρξη των φαρμάκων μετά την επέμβαση;

3. Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες

Περίληψη

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με ασπιρίνη ή με αναστολείς της P_Y12, το φάρμακο διακόπτεται εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος της επέμβασης είναι μεγαλύτερος από το θρομβωτικό. Η ασπιρίνη και η πρασουγρέλη διακόπτονται για τουλάχιστον 7 ημέρες, ενώ η κλοπιδογρέλη και η τικαγρελόρη για τουλάχιστον 5 ημέρες.

Σε ασθενείς με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η χειρουργική επέμβαση πρέπει να αναβάλλεται για 4-6 εβδομάδες μετά από την εισαγωγή ενός BMS (bare metal stent) και 3-12 μήνες μετά από ένα DES (drug eluting stent). Μετά τα διαστήματα αυτά οι ασθενείς θα πρέπει να χειρουργούνται υπό ασπιρίνη. Αν η χειρουργική επέμβαση δεν μπορεί να περιμένει τα ανωτέρω χρονικά διαστήματα, τότε θα πρέπει να πραγματοποιηθεί με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Στην περίπτωση επέμβασης μεγάλου αιμορραγικού κινδύνου κατά τα ανωτέρω χρονικά διαστήματα, διακόπτεται η κλοπιδογρέλη 5 ημέρες πριν και χορηγείται θεραπεία γεφύρωσης με αναστολείς της GPIIb/IIIa (GPI: tirofiban, eptifibatide). Η διακοπή της ασπιρίνης πρέπει να αποφεύγεται. Η χορήγηση Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνης (LMWH) δεν αντικαθιστά τα αντιαιμοπεταλιακά. Μετά τη χειρουργική επέμβαση η χορήγηση της κλοπιδογρέλης ξεκινά όσο το δυνατόν συντομότερα. Η διαχείριση των ασθενών αυτών απαιτεί την ύπαρξη λειτουργούντος αιμοδυναμικού εργαστηρίου στο νοσοκομείο, τη συνεργασία αναισθησιολόγου, χειρουργού και καρδιολόγου, την από κοινού ενημέρωση του ασθενούς και την έγγραφη συγκατάθεσή του.

3.1 Εισαγωγή

Για την ορθή περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή επιβάλλεται η **συνεργασία** αναισθησιολόγου, χειρουργού και του ιατρού που συνταγογράφησε το αντιαιμοπεταλιακό (καρδιολόγου, αγγειοχειρουργού ή άλλης ειδικότητας).

Η ιατρική ομάδα μετά τη **συνεκτίμηση του αιμορραγικού και του θρομβωτικού κινδύνου** τόσο του ασθενούς όσο και της συγκεκριμένης επεμβατικής πράξης, αντιμετωπίζοντας τον ασθενή **εξατομικευμένα**, θα αποφασίσει πότε θα γίνει η διακοπή του φαρμάκου, πότε η έναρξή του και εάν είναι αναγκαία η θεραπεία γεφύρωσης κατά το χρονικό διάστημα της διακοπής. Στη συνέχεια, **θα ενημερώσει τον ασθενή και θα ζητήσει την έγγραφη συγκατάθεσή του.**

Στον πίνακα που ακολουθεί αναφέρονται οι κυριότεροι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πρακτική και ορισμένα χαρακτηριστικά τους.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των κυριότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων				
	Μηχανισμός δράσης	Χρόνος μέγιστης δράσης	Χρόνος ημίσειας ζωής	Σημειώσεις
Ασπιρίνη	Μη αναστρέψιμη αναστολή των COX-1 & COX-2	30-40 λεπτά	15-30 λεπτά	Το αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα εμφανίζεται σε 1 ώρα και μένει για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη διακοπή της χορήγησης
Κλοπιδογρέλη	Μη αναστρέψιμη αναστολή των P2Y ₁₂ ADP υποδοχέων	1 ώρα για το κυκλοφορούν φάρμακο, 3-7 ημέρες για το μέγιστο αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα	8 ώρες για το κυκλοφορούν φάρμακο	Η δόση φόρτισης οδηγεί σε ταχύτερη αναστολή της αντιαιμοπεταλιακής λειτουργίας. Η αντιαιμοπεταλιακή δράση διαρκεί για 10 ημέρες
Τικλοπιδίνη	Μη αναστρέψιμη αναστολή των P2Y ₁₂ ADP υποδοχέων	1-3 ώρες	24-36 ώρες (μετά από μία δόση)	Η αντιαιμοπεταλιακή δράση διαρκεί για 5-7 ημέρες (συνολική διάρκεια ζωής αιμοπεταλίων)
Πρασουγρέλη	Μη αναστρέψιμη αναστολή των P2Y ₁₂ ADP υποδοχέων	30 λεπτά	7 ώρες	Η αντιαιμοπεταλιακή δράση διαρκεί για 5-7 ημέρες (συνολική διάρκεια ζωής αιμοπεταλίων)
Τικαγκρελόρη	Αναστρέψιμη αναστολή των P2Y ₁₂ ADP υποδοχέων	1,5 ώρες	7 ώρες	Η υπολειπομένη αντιαιμοπεταλιακή δράση μειώνεται στο 30% περίπου 2,5 ημέρες μετά
Κανγκρελόρη	Αναστρέψιμη αναστολή των P2Y ₁₂ ADP υποδοχέων	Δευτερόλεπτα με την ενδοφλέβια χορήγηση	2-5 λεπτά	Η φυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων επιστρέφει 6-λεπτά μετά τη διακοπή της έγχυσης

3.1.1 Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου

Ο αιμορραγικός κίνδυνος εξαρτάται από **το είδος της χειρουργικής επέμβασης** (πίνακας 2) αλλά και από **τον ίδιο τον ασθενή** (π.χ. συνυπάρχουσες νόσοι του αιμοποιητικού συστήματος, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, ταυτόχρονη λήψη και άλλων αντιθρομβωτικών παραγόντων κ. ά.).

Παρά το γεγονός ότι η κατηγοριοποίηση των επεμβατικών πράξεων αναλόγως του αιμορραγικού κινδύνου τους παραμένει αμφιλεγόμενη και έχει χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης, ο παρακάτω πίνακας, ο οποίος βασίζεται στις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Καναδικής Καρδιαγγειακής Εταιρείας του 2011 για τη διαχείριση ασθενών υπό Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή, αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμος.¹

Πίνακας 2: Σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας των πιο συχνών χειρουργικών και μη επεμβάσεων (2011 Canadian Cardiovascular Society Antiplatelet Guidelines)¹	
Πολύ υψηλού κινδύνου Νευροχειρουργική (ενδοκράνια ή επέμβαση σπονδυλικής στήλης) Καρδιοχειρουργική (αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αντικατάσταση βαλβίδων)	Μέσου κινδύνου Άλλες ενδοθωρακικές επεμβάσεις Άλλες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις Άλλες οροθροπαιδικές επεμβάσεις Άλλες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις Επιλεγμένες επεμβάσεις (βιοψία προστάτη ή τραχήλου)
Υψηλού κινδύνου Μείζονες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις (ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, αορτομηριαία παράκαμψη) Μείζων ορθοπαιδική επέμβαση στο κάτω άκρο (ολική ισχίου/γόνατος) Πνευμονεκτομή Εντερεκτομή και αναστόμωση Τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη ή εσωτερικού απινιδωτή Επιλεγμένες επεμβάσεις (βιοψία νεφρού, περικαρδιοκέντηση, εκτομή πολύποδα του παχέος εντέρου)	Χαμηλού κινδύνου Λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή Λαπαροσκοπική αποκατάσταση βουβωνοκήλης Οδοντιατρικές επεμβάσεις Δερματολογικές επεμβάσεις Οφθαλμολογικές επεμβάσεις Στεφανιογραφία Γαστροσκόπηση ή κολοσκόπηση Επιλεγμένες επεμβάσεις (βιοψία μυελού οστών ή λεμφαδένα, θωρακοκέντηση, παρακέντηση αρθρώσεως)
	Πολύ χαμηλού κινδύνου Αφαίρεση οδόντος ή καθαρισμός οδόντων Βιοψία δέρματος ή εκτομή καρκινώματος δέρματος Αφαίρεση καταρράκτη

3.1.2 Εκτίμηση θρομβωτικού κινδύνου

Ο θρομβωτικός κίνδυνος εξαρτάται **από τον ίδιο τον ασθενή** και **από το είδος της χειρουργικής επέμβασης** (πίνακας 3).

Θρομβωτικός κίνδυνος ασθενούς: Αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο έχουν ασθενείς με stent που διακόπτουν πρώιμα τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, ασθενείς με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, διαβήτη, νεφρικής ή καρδιακής ανεπάρκειας ή αντίστασης στην κλοπιδογρέλη και ασθενείς με γνωστά υψηλού κινδύνου στεφανιογραφικά ευρήματα, όπως πολλαπλές βλάβες, μεγάλες βλάβες κ.ά.

Θρομβωτικός κίνδυνος χειρουργικής επέμβασης: Για την εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου μιας χειρουργικής επέμβασης είναι χρήσιμος ο πίνακας που ακολουθεί (πίνακας 3), ο οποίος βασίζεται στις πρόσφατες δημοσιευμένες Κατευθυντήριες Οδηγίες για την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενούς που θα υποβληθεί σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και την Ευρωπαϊκή Αναισθησιολογική Εταιρεία, (2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery).²

Πίνακας 3: Εκτιμώμενος κίνδυνος* σύμφωνα με το είδος της χειρουργικής ή μη επέμβασης (2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery) ²		
Χαμηλού κινδύνου: <1%	Μέσου κινδύνου: 1-5%	Υψηλού κινδύνου: >5%
Επιφανειακές επεμβάσεις Μαστός Οδοντιατρικές Θυρεοειδεκτομές Οφθαλμολογικές Επανορθωτικές Ενδαρτηρεκτομές ή ενδαγγειακές επεμβάσεις καρωτίδας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς Μικρές γυναικολογικές Μικρές ορθοπαιδικές Μικρές ουρολογικές (διουρηθρική προστατεκτομή)	Σπληνεκτομή, αποκατάσταση διαφραγματοκήλης, χολοκυστεκτομή Ενδαρτηρεκτομές ή ενδαγγειακές επεμβάσεις καρωτίδας σε συμπτωματικούς ασθενείς Αγγειοπλαστική περιφερικών αρτηριών Ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος αορτής Επεμβάσεις κεφαλής και τραχήλου Μείζονες νευροχειρουργικές ή ορθοπαιδικές επεμβάσεις Μείζονες ουρολογικές ή γυναικολογικές Μεταμόσχευση νεφρού Μικρές ενδοθωρακικές	Μείζονες επεμβάσεις στην αορτή και τα αγγεία Ανοικτή επαναγγείωση άκρου ή ακρωτηριασμός ή εμβολεκτομή Γαστρική χειρουργική Ηπατεκτομή, επεμβάσεις στα χοληφόρα Οισοφαγεκτομή Διάτρηση εντέρου Επινεφριδεκτομή Ολική κυστεκτομή Πνευμονεκτομή Μεταμόσχευση πνευμόνων ή ήπατος

*Η εκτίμηση του κινδύνου μιας χειρουργικής επέμβασης περιλαμβάνει μια ευρεία προσέγγιση του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια και του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου τις πρώτες 30 ημέρες μετά την επέμβαση, λαμβάνοντας υπόψιν μόνο την συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση, χωρίς τις συνυπάρχουσες παθολογικές νόσους του ασθενούς

3.2 Διαχείριση ασθενών ²

3.2.1 Ασθενείς υπό μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (σχήμα 1)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, τα αντιαιμοπεταλιακά **διακόπτονται** εάν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από το θρομβωτικό, (για παράδειγμα διακοπή της ασπιρίνης η οποία χορηγήθηκε για πρωτογενή πρόληψη - δηλαδή προφυλακτικά για την πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου - σε ασθενή που θα υποβληθεί σε αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου επέμβαση). Η **ασπιρίνη διακόπτεται 7-10 ημέρες**, η **κλοπιδογρέλη** και η **τικαγρελόρη 5 ημέρες** και η **πρασουγρέλη 7 ημέρες**. Για τον καθορισμό του καταλληλότερου χρόνου διενέργειας της χειρουργικής επέμβασης προτείνονται **οι δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων**. Σε περίπτωση που ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος του αιμορραγικού προτείνεται η **συνέχιση** των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων.

3.2.2 Ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (σχήμα 1)

Η χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω τοποθέτησης ενδοπρόθεσης (stent) στα στεφανιαία αγγεία, θα πρέπει να **αναβάλλεται** για τουλάχιστον **4-6 εβδομάδες** μετά την τοποθέτηση μιας **μεταλλικής ενδοπρόθεσης (Bare Metal Stent, BMS)** και **3-12 μήνες** μετά την τοποθέτηση μιας **φαρμακοεκλυτικής ενδοπρόθεσης (Drug Eluting Stent, DES)**, έτσι ώστε να δοθεί χρόνος για την πλήρη ενδοθηλιοποίηση του stent. Ο χρόνος που μεσολαβεί μετά από ένα DES ποικίλει ανάλογα με το είδος του stent. Τα νεώτερης γενιάς DES χρειάζονται λιγότερο χρόνο για την πλήρη ενδοθηλιοποίησή τους σε σχέση με τα παλαιότερα.

Στην περίπτωση που η **χειρουργική επέμβαση δεν μπορεί να καθυστερήσει** και θα πρέπει να πραγματοποιηθεί κατά **τα ανωτέρω χρονικά διαστήματα**, δηλαδή μέσα στις **4-6 εβδομάδες** μετά από την τοποθέτηση ενός BMS και μέσα σε **6-12 μήνες** μετά από την τοποθέτηση ενός DES, οι ασθενείς θα πρέπει να **συνεχίσουν τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή** και η χειρουργική επέμβαση να γίνεται σε **νοσοκομείο, το οποίο διαθέτει αιμοδυναμικό εργαστήριο**.

Εξαιρέση αποτελούν οι επεμβάσεις **υψηλού αιμορραγικού κινδύνου**, οπότε οι ασθενείς θα πρέπει να **σταματούν την κλοπιδογρέλη** – σε εξαιρετικά υψηλού αιμορραγικού κινδύνου χειρουργικές επεμβάσεις και την ασπιρίνη - και να **γίνεται**

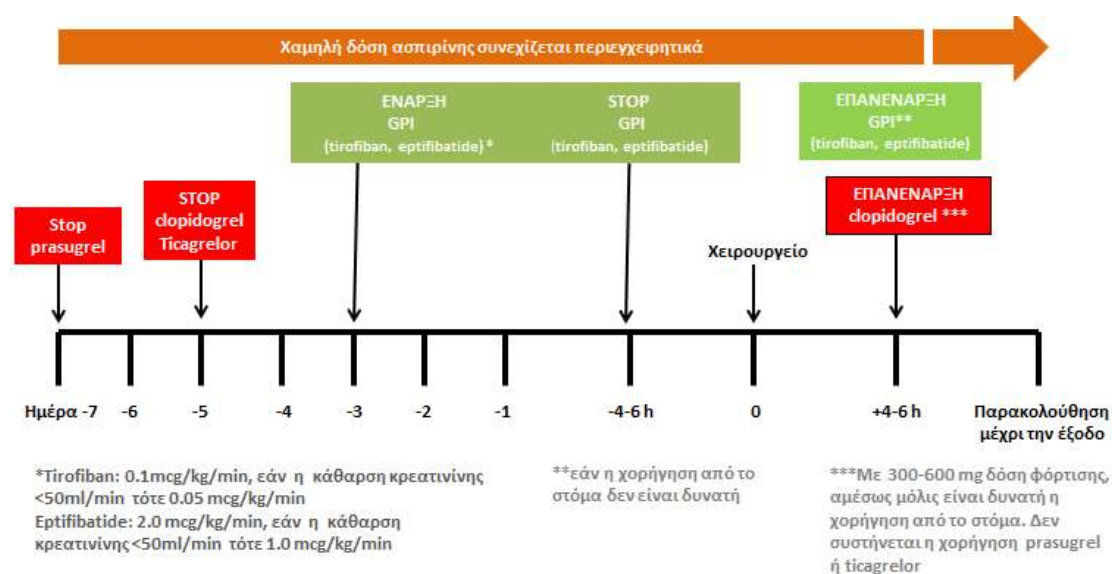
θεραπεία γεφύρωσης με ενδοφλέβια αντιαιμοπεταλιακά (αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (GPI): tirofiban ή eptifibatide, πίνακας 4).³

Προσοχή!!! Η χορήγηση Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνης (LMWH) δεν αντικαθιστά τα αντιαιμοπεταλιακά, για το λόγο αυτό, η χρήση της ως θεραπεία γεφύρωσης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Μετεγχειρητικά, η έναρξη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πρέπει να **γίνεται όσο το δυνατόν συντομότερα, ιδανικά, εντός των πρώτων 48 ωρών** από το πέρας της χειρουργικής επέμβασης.

Η χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με BMS και DES μετά το χρονικό διάστημα των **4-6 εβδομάδων και των 6-12 μηνών αντίστοιχα, πρέπει να πραγματοποιείται υπό ασπιρίνη**, διακόπτοντας έγκαιρα (βλ. παραπάνω) τον έτερο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα.

Πίνακας 4: Πρωτόκολλο θεραπείας γεφύρωσης αντιαιμοπεταλιακών με GPI (Capodanno D et al)³

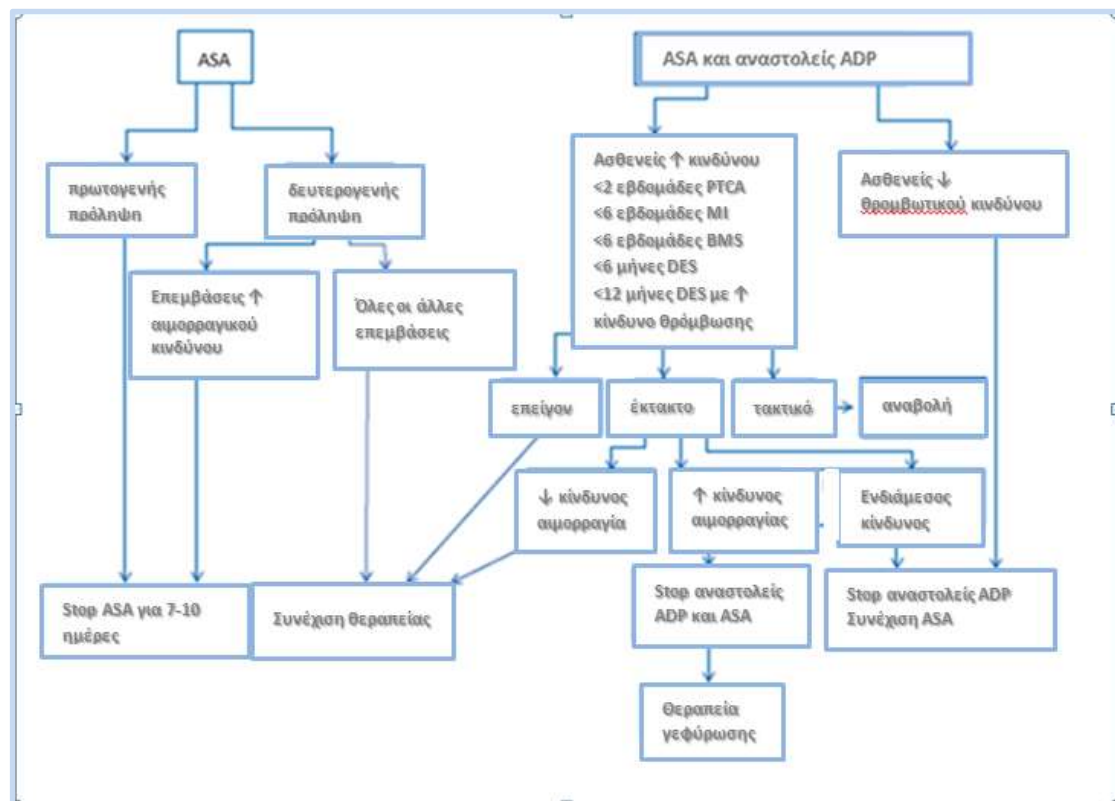


3.2.3 Περιεγχειρητική αιμορραγία σε ασθενή υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά και παρουσιάζουν **μεγάλη ή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία περιεγχειρητικά**, θα πρέπει να **μεταγγίζονται με αιμοπετάλια**.

Στο σχήμα που ακολουθεί φαίνεται ένας απλός αλγόριθμος για την περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.⁴

Σχήμα 1: Αλγόριθμος περιεγχειρητικής διαχείρισης ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (Oprea AD et al)⁴



ASA: ασπιρίνη, ADP: διφωσφωνική αδενοσίνη, PTCA: διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων, MI: έμφραγμα μυοκαρδίου, DES: Drug Eluting Stent, ST: θρόμβωση stent. Πρωτογενής πρόληψη: χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού για την πρόληψη καρδιαγγειακού νοσήματος σε ασθενή που δεν έχει νοσήσει. Δευτερογενής πρόληψη: χορήγηση αντιαιμοπεταλιακού σε ασθενή που έχει ήδη γνωστή καρδιαγγειακή νόσο.

4. Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικούς παράγοντες

Περίληψη

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs), δεν απαιτείται διακοπή του φαρμάκου για την πραγματοποίηση μικρών χειρουργικών επεμβάσεων. Σε επεμβάσεις με αιμορραγικό κίνδυνο διακόπτεται το φάρμακο 3-5 ημέρες πριν, ενώ όταν συνυπάρχει υψηλός θρομβοεμβολικός κίνδυνος χορηγείται ενδιάμεσα θεραπεία γεφύρωσης με θεραπευτική Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη (LMWH). Μετεγχειρητικά, σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, η θεραπευτική ηπαρίνη ξεκινά 48 ώρες μετά το πέρας της επέμβασης. Ταυτόχρονα, ξεκινούν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Ενδιάμεσα, προτείνεται η χρήση προφυλακτικής δοσολογίας LMWH ή τίποτα εάν υπάρχει αιμορραγική διάθεση. Η λήψη καθημερινά πηκτικού ελέγχου (INR) είναι αυτή που θα καθορίσει τη διακοπή της ηπαρίνης μετεγχειρητικά (όταν το INR βρίσκεται σε θεραπευτικά επίπεδα).

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με κλασική ηπαρίνη (UFH) συστήνεται η διακοπή της 4-6 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Η ηπαρίνη ξεκινά 1-2 ώρες μετεγχειρητικά και μόνο όταν υπάρχει επαρκής αιμόσταση.

Για τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν τα νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά (άμεσοι αναστολείς των παραγόντων πήξης, DOACs) λαμβάνονται υπόψη ο αιμορραγικός κίνδυνος της επέμβασης, ο θρομβωτικός κίνδυνος του ασθενούς και η νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση με μικρό αιμορραγικό κίνδυνο και έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία το φάρμακο διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν (2-3 half lives) και η χορήγηση ξεκινά 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση με μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο και έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία το φάρμακο διακόπτεται τουλάχιστον 48-72 ώρες πριν (4-5 half lives) και η χορήγηση ξεκινά 48-72 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνες παρεντερικά σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και βρίσκονται υπό αγωγή με DOACs προτιμάται στην περίπτωση υψηλού αιμορραγικού και υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου και συνιστάται όταν ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει τίποτα από το στόμα περιεγχειρητικά.

4.1 Εισαγωγή

Στον πίνακα 5 αναφέρονται οι κυριότεροι αντιπηκτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πρακτική και ορισμένα χαρακτηριστικά τους.

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά των κυριότερων αντιπηκτικών παραγόντων		
Αντιπηκτικός παράγοντας	Κύριος μηχανισμός δράσης	Χρόνος έως τη μέγιστη δράση
Βαρφαρίνη (ρακεμική)	Αναστολή της βιταμίνης Κ-εξαρτώμενη από τη γ-καρβοξυλίωση	90 λεπτά για το κυκλοφορούν φάρμακο: 5-7 ημέρες για θεραπευτικό INR
Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Κλασική ηπαρίνη,UFH)	ΑΤ-μεσολαβούμενη αναστολή της πρωτεΐνάσης της σερίνης	Άμεση (ενδοφλέβια): εντός 6 ωρών (υποδόρια)
Μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH)	ΑΤ-μεσολαβούμενη αναστολή της πρωτεΐνάσης της σερίνης	3-5 ώρες
Fontaparinaux	ΑΤ-μεσολαβούμενη αναστολή του παράγοντα Χα	περίπου 2 ώρες
Νταμπιγκατράνη, Dabigatran (Pradaxa)	Άμεση αναστολή της θρομβίνης	1,25-3 ώρες
Ριβαροξαμπάνη, Rivaroxaban (Xarelto)	Άμεση αναστολή του παράγοντα Χα	2-4 ώρες
Απιξαμπάνη, Apixaban (Eliquis)	Άμεση αναστολή του παράγοντα Χα	1-3 ώρες

4.1.1 Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου

Ο αιμορραγικός κίνδυνος καθορίζεται από **το είδος της χειρουργικής επέμβασης** αλλά και **τον ίδιο τον ασθενή**.

Αιμορραγικός κίνδυνος χειρουργικής επέμβασης: Με εξαίρεση τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου μιας χειρουργικής επέμβασης παραμένει αμφιλεγόμενη και έχει χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης. Ακόμη και στο ίδιο νοσοκομείο υπάρχουν διαφορές ως προς την απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χειρουργικής επέμβασης εξαιτίας των διαφορετικών χειρουργικών πρακτικών. Παρόλα αυτά, έχουν δημοσιευθεί στη βιβλιογραφία χρήσιμοι πίνακες για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου κάθε χειρουργικής πράξης, οι οποίοι βασίζονται στην έκταση του τραύματος και στον κίνδυνο της περιεγχειρητικής αιμορραγίας και οι οποίοι **έχουν**

εφαρμοσθεί σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε επέμβαση και βρίσκονται υπό αντιπηκτική θεραπεία με ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ ή με τα νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά (πίνακας 6,7)⁵⁻⁷

Αιμορραγικός κίνδυνος που οφείλεται στον ίδιο τον ασθενή: Επιπρόσθετα του αιμορραγικού κινδύνου της συγκεκριμένης χειρουργικής επέμβασης **δεν πρέπει να αγνοείται ο αιμορραγικός κίνδυνος που σχετίζεται με τον ίδιο τον ασθενή.** Το HAS-BLED bleeding risk score, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε μη χειρουργικούς πληθυσμούς, φαίνεται ότι μπορεί να προβλέψει και τον αιμορραγικό κίνδυνο κατά την περιεγχειρητική περίοδο (πίνακας 8). Έτσι, **ασθενής με HAS-BLED score > 3 έχει αυξημένο περιεγχειρητικό αιμορραγικό κίνδυνο.** Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η ύπαρξη μιας μεταλλικής βαλβίδας, ο ενεργός καρκίνος και η έναρξη θεραπείας γεφύρωσης μετεγχειρητικά σε λιγότερο από 24 ώρες έχουν συσχετιστεί με περιεγχειρητική αιμορραγία.⁹⁻¹⁰

Πίνακας 6: Υψηλού κινδύνου αιμορραγικές επεμβάσεις, (Douketis J et al, ACCP 2012)⁶

Ουρολογικές επεμβάσεις: διουρηθρική προστατεκτομή, κυστεκτομή ή αφαίρεση όγκου κύστεως, νεφρεκτομή ή βιοψία νεφρού
Εμφύτευση βηματοδότη ή απινιδιστή
Αφαίρεση πολύποδα του κόλου, ιδιαίτερα άμισχος > 1-2 cm
Χειρουργικές επεμβάσεις οργάνων με πλούσια αγγείωση: ήπαρ, σπλήνας, θυρεοειδής
Εντερεκτομές
Μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις με μεγάλη ιστική βλάβη: αρθροπλαστικές, καρκινικές επεμβάσεις, μεγάλες επανορθωτικές πλαστικές χειρουργικές επεμβάσεις
Καρδιοχειρουργικές και νευροχειρουργικές επεμβάσεις

Πίνακας 7: Προτεινόμενη κατηγοριοποίηση του αιμορραγικού κινδύνου σε διάφορες χειρουργικές πράξεις (Spyrgiorgoulou A et al, Liew A et al)⁷⁻⁸

	Περιεγχειρητικός αιμορραγικός κίνδυνος	
	Χαμηλός (κίνδυνος για μέγιστη αιμορραγία τις 2 πρώτες ημέρες <2%)	Υψηλός (κίνδυνος για μέγιστη αιμορραγία τις 2 πρώτες ημέρες 2-4%)*
Κάρδιο-θωρακικές επεμβάσεις	• Βρογχοσκόπηση +/- βιοψία • Μη στεφανιαία αγγειογραφία • Τοποθέτηση καρδιακού βηματοδότη/απινιδιστή • atrial fibrillation ablation	Άορτο-στεφανιαία παράκαμψη
Οδοντιατρικές επεμβάσεις	Απλές εξαγωγές οδόντων	Πολλαπλές εξαγωγές οδόντων
Επεμβάσεις γενικής χειρουργικής	• Αποκατάσταση βουβωνοκήλης • Κοιλιακή υστερεκτομή • Εκτομή μασχαλαίων λεμφαδένων • Βιοψία: δέρματος, κύστεως, θυρεοειδούς, μαστού και λεμφαδένων • Αποκάλυψη συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα • Χολοκυστεκτομή • Αιμορροϊδεκτομή • Αποκατάσταση υδροκήλης • Ενδοσκοπήσεις γαστρεντερικού σωλήνα • Εκτομή κακοήθους εξεργασίας δέρματος	• Ενδοσκοπικά καθοδηγούμενη βιοψία δια λεπτής βελόνης • Διαδερμική γαστροστομία • Εκτομή πολυπόδων • Θεραπεία κιστών • Σπληνεκτομή • Επεμβάσεις χοληφόρων • Πνευμοπεριτόναιο • Κολεκτομή • Μεγάλες καρκινικές επεμβάσεις
Ορθοπεδικές επεμβάσεις	Αρθροσκόπηση	• Αρθροπλαστική ισχίου/γόνατος • Επέμβαση ώμου, άκρου πόδα και άκρας χείρας
Ουρολογικές/Γυναικολογικές επεμβάσεις	• Διαστολή ουρήθρας • Απόξεση	• Βιοψία νεφρού • Διουρηθρική εκτομή προστάτη
Λοιπές	• Αφαίρεση κεντρικού φλεβικού καθετήρα • Αποκατάσταση καταρράκτη	• Αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής • Πεταλεκτομία

* Επεμβάσεις νευροχειρουργικές/ουρολογικές/τραχηλικής χώρας/κοιλιακής χώρας/κακοήθειας μαστού και οποιαδήποτε επέμβαση διάρκειας >45 λεπτών.

Πίνακας 8: HAES-BLED score (Omran et al) ⁹

<u>HAES-BLED score</u>	Παράγοντες Κινδύνου	Βαθμολογία
H	Hypertension Υπέρταση (μη ελεγχόμενη, συστολική αρτηριακή πίεση >160 mmHg)	1
A	Abnormal Επηρεασμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία	1 ή 2 (καθένα από 1)
S	Stroke Εγκεφαλικό επεισόδιο	1
B	Bleeding Ιστορικό αιμορραγίας ή αιμορραγικής προδιάθεσης	1
L	Labile Ευμετάβλητο INR	1
E	Elderly Ηλικιωμένοι (ηλικία >65 έτη)	1
D	Drug Φάρμακα (αντιαιμοπεταλιακά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) ή κατάχρηση αλκοόλ	1 ή 2 (καθένα από 1)

4.1.2 Εκτίμηση θρομβωτικού κινδύνου

Αντίστοιχα με τον αιμορραγικό και ο θρομβωτικός κίνδυνος εξαρτάται **από τον ίδιο τον ασθενή** αλλά και από **το είδος της χειρουργικής επέμβασης**.

Θρομβωτικός κίνδυνος που οφείλεται στον ίδιο τον ασθενή: Στον πίνακα 9 περιγράφεται ο περιεγχειρητικός θρομβωτικός κίνδυνος ενός ασθενούς, ο οποίος λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή λόγω παλαιότερης τοποθέτησης μηχανικής βαλβίδας, ιστορικού κολπικής μαρμαρυγής ή φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, σύμφωνα με τις Αμερικάνικες Οδηγίες (ACCP).⁶ Σύμφωνα με αυτόν, υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο έχουν ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα στην μιτροειδή, ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και πρόσφατο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή CHADS₂ score 5-6 (πίνακας 10) και ασθενείς με πρόσφατη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή ασθενείς με θρομβοφιλία ή με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.

Πίνακας 9: Προτεινόμενη κατηγοριοποίηση περιεγχειρητικού θρομβοεμβολικού κινδύνου⁶

Κίνδυνος	MHV	Κολπική Μαρμαρυγή	VTE
Υψηλός (>10%/έτος κίνδυνος για ΑΤΕ ή >10%/μήνα για VTE)	Οποιαδήποτε μηχανική μιτροειδής βαλβίδα	Βαθμολογία CHADS ₂ 5 ή 6	Πρόσφατη (<3μήνες) VTE
	Caged-ball or titling disc valve στη μιτροειδή/αορτική βαλβίδα	Πρόσφατο (<3 μήνες) εγκεφαλικό ή ΤΙΑ	Σοβαρή θρομβοφιλία
			Ανεπάρκεια πρωτεϊνών C, S ή αντιθρομβίνης
	Πρόσφατο (<6 μήνες) εγκεφαλικό ή ΤΙΑ	Ρευματική βαλβιδοπάθεια	Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
			Πολλαπλές θρομβοφιλίες
Μέτριος (4-10%/έτος κίνδυνος για ΑΤΕ ή 4-10%/μήνα για VTE)	Δίφυλλη AVR με μείζονες παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό	Βαθμολογία CHADS ₂ 3 ή 4	VTE τους τελευταίους 3-12 μήνες
			Υποτροπιάζουσες VTE
			Μη σοβαρή θρομβοφιλία
			Ενεργός κακοήθεια
Χαμηλός (<4%/έτος κίνδυνος για ΑΤΕ ή <2%/μήνα για VTE)	Δίφυλλη AVR χωρίς μείζονες παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό	Βαθμολογία CHADS ₂ 0 ή 2 (χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό ή ΤΙΑ)	VTE >12 μήνες πριν
ΤΙΑ: παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, AVR: αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, ΑΤΕ: αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος, VTE: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, MHV: μιτροειδής βαλβίδα			

Πίνακας 10: CHADS₂ Score (εκτίμηση κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή)	
Ιστορικό Συμφορητικής Καρδιακής Ανεπάρκειας (Congestive Heart Failure)	+1
Ιστορικό Αρτηριακής Υπέρτασης (Hypertension)	+1
Ηλικία ≥ 75 έτη (Age)	+1
Ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη (Diabetes)	+1
Ιστορικό Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου ή αναφερόμενα συμπτώματα Παροδικού Αγγειακού Εγκεφαλικού (Stroke)	+2

Παρόμοια είναι η εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου σύμφωνα με τις **Ευρωπαϊκές Οδηγίες** (2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery).² Η πιο σημαντική διαφορά αφορά στο ότι σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χρησιμοποιούν αντί του CHADS₂ Score, το CHA₂DS₂-VASc score που θεωρείται πιο ακριβές (πίνακας 11).

Έτσι υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο έχουν:²

- Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHA₂DS₂-VASc score ≥ 4 (πίνακας 11)
- Ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα, ή πρόσφατη βιολογική
- Ασθενείς με αποκατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας (τους τελευταίους 3 μήνες)
- Ασθενείς με πρόσφατη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (τους τελευταίους 3 μήνες)
- Ασθενείς με θρομβοφιλία

Πίνακας 11: CHA₂DS₂-VASc score		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Παράγοντες Κινδύνου	Βαθμολογία
C	Cardiac failure (καρδιακή ανεπάρκεια)	1
H	Hypertension (υπέρταση)	1
A	Age ≥ 75 (Doubled), (ηλικία, διπλός βαθμός)	2
D	Diabetes (Διαβήτης)	1
S	Stroke (Doubled), (εγκεφαλικό επεισόδιο, διπλός βαθμός)	2
V	Vascular disease (αγγειακή νόσος)	1
A	Age: 65–74 (ηλικία: 65-74)	1
S	Sex category (Female), (φύλο, γυναίκες)	1

Θρομβωτικός κίνδυνος της χειρουργικής επέμβασης: Εκτός από τους παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με τον ίδιο τον ασθενή, τα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί ένα προθρομβωτικό αποτέλεσμα τόσο στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις με πνευμοπεριτόναιο και αντίστροφη θέση Trendelenburg, όσο και στις μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, και κυρίως παρουσία ενεργού καρκίνου. Θεωρητικά σε αυτές τις επεμβάσεις αυξάνεται ο μετεγχειρητικός κίνδυνος για θρομβοεμβολική νόσο (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή) έως και 100 φορές.¹¹ Επιπλέον, ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο μέσα σε 30 ημέρες μετά από νευροχειρουργική ή αγγειοχειρουργική επέμβαση, ενώ το μικρότερο κίνδυνο παρουσιάζουν επεμβάσεις κοιλίας ή πυέλου (π.χ. χολοκυστεκτομή ή υστερεκτομή).¹²

4.2 Διαχείριση ασθενών

4.2.1 Ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνες:

i) Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (κλασική ηπαρίνη, UFH)

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με κλασική ηπαρίνη εξαιτίας αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου, συστήνεται η διακοπή της κλασικής ηπαρίνης 4-6 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση και λήψη aPTT μια ώρα πριν την επέμβαση. Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται εφόσον υπάρχει φυσιολογική τιμή του aPTT. Η ηπαρίνη ξεκινά 1-2 ώρες μετεγχειρητικά και μόνο όταν υπάρχει επαρκής αιμόσταση.

ii) Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH)

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με θεραπευτική δοσολογία LMWH συστήνεται η διακοπή της τουλάχιστον 24 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Σε περίπτωση χορήγησης προφυλακτικής δοσολογίας LMWH, το χρονικό διάστημα διακοπής των 12 ωρών προεγχειρητικά κρίνεται αναγκαίο για τη διενέργεια κεντρικών αποκλεισμών.

iii) Fontaparinaux (εμπορική ονομασία Arixtra)

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με fontaparinaux προτείνεται η διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης 24-36 ώρες μετά την τελευταία λήψη. Το φάρμακο ξεκινά 6-12 ώρες μετεγχειρητικά αναλόγως της αιμόστασης.

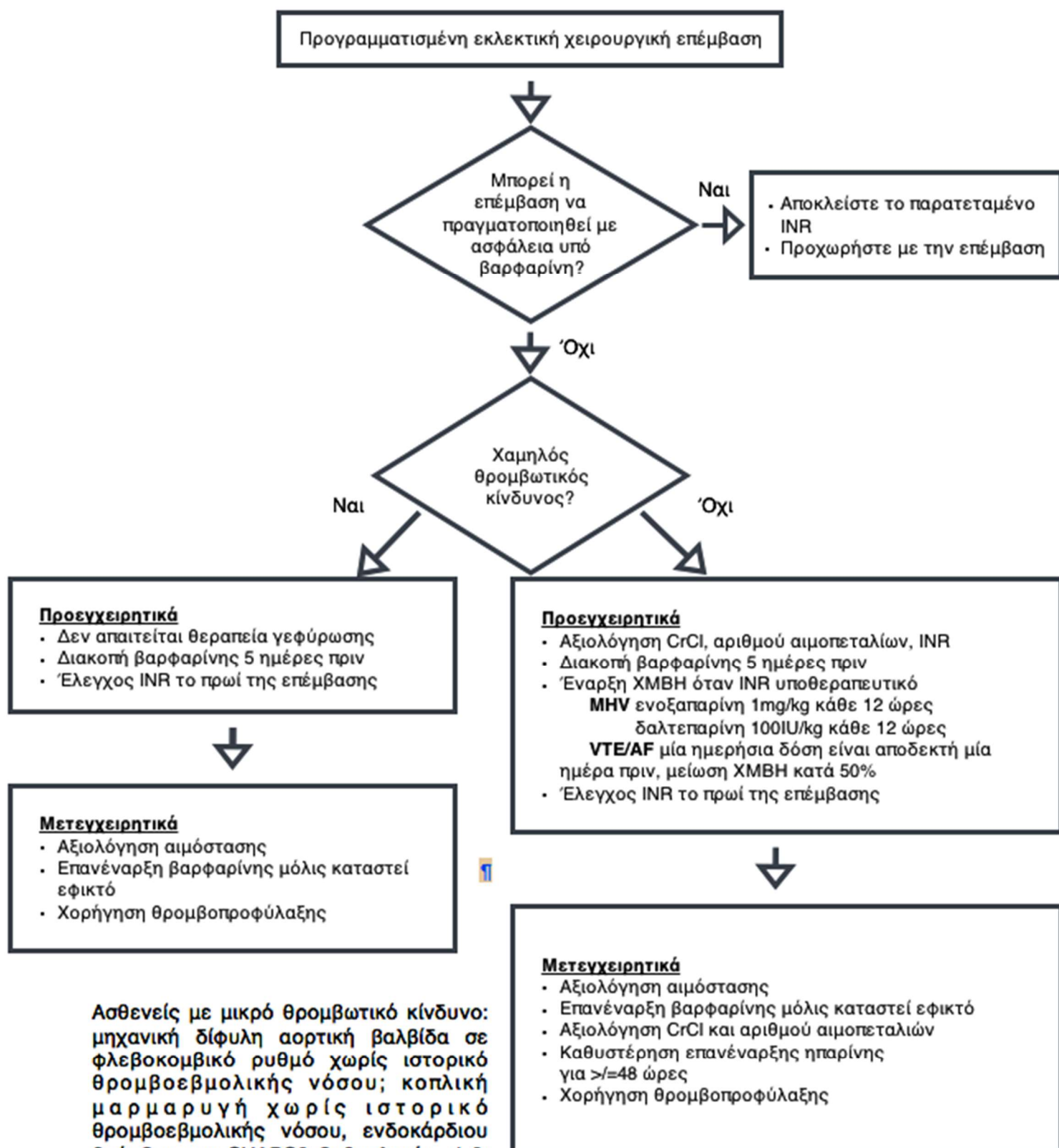
4.2.2 Ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή Ανταγωνιστές της Βιταμίνης K (VKAs, βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη: εμπορική ονομασία Sintrom)

Σε ασθενείς που ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι πολύ μικρός (πίνακας 2), η επέμβαση μπορεί να γίνει χωρίς διακοπή των VKAs, απλώς πρέπει οι μετρήσεις για τις τιμές του INR το πρωί της επέμβασης να είναι κοντά στα κατώτερα θεραπευτικά επίπεδα, (σχήμα 2).¹³

Στους ασθενείς που ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μεγάλος, ενώ ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος μικρός, συστήνεται διακοπή των VKA 3-5 ημέρες πριν, αναλόγως του τύπου των VKA, (για την ασενοκουμαρόλη – Sintrom - φαίνεται ότι 3 ημέρες διακοπής επαρκούν), και καθημερινή μέτρηση του INR προεγχειρητικά. Όταν το $INR \leq 2$ μπορεί να ξεκινήσει η χορήγηση LMWH σε προφυλακτική δοσολογία. Η επέμβαση πραγματοποιείται εφόσον το $INR \leq 1.5$. Μετεγχειρητικά χορηγούνται οι VKA 12-24 ώρες μετά την επέμβαση και εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση. Στο ενδιάμεσο χορηγούνται LMWH σε προφυλακτική δοσολογία, οι οποίες διακόπτονται όταν οι καθημερινές μετρήσεις αναδείξουν $INR > 2$, (σχήμα 2).¹³

Σε ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου και υψηλού αιμορραγικού κινδύνου πρέπει να γίνει θεραπεία γεφύρωσης με θεραπευτική δοσολογία. Σε όσους γίνεται θεραπεία γεφύρωσης με θεραπευτική δοσολογία LMWH η τελευταία δόση δίνεται 24 ώρες πριν την επέμβαση και συνήθως στο 50% της θεραπευτικής δοσολογίας. Μετεγχειρητικά η θεραπευτική δοσολογία με LMWH ξεκινά 48-72 ώρες μετά την επέμβαση, ενδιάμεσα χορηγείται προφυλακτική LMWH, ή τίποτα όταν υπάρχει αιμορραγική διάθεση, και όταν επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση ξεκινούν ταυτόχρονα και οι VKA. Όταν το INR φτάσει τα επιθυμητά θεραπευτικά επίπεδα σταματά η χορήγηση της LMWH, (σχήμα 2).¹³ Σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου και πολύ υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (ύπαρξη μεταλλικής βαλβίδας ή πρόσφατη πνευμονική εμβολή), για να μη μείνει ακάλυπτος ο ασθενής μεγάλο χρονικό διάστημα περιεγχειρητικά, προτείνεται η περιεγχειρητική χορήγηση LMWH 12ωρης δράσης ή η χορήγηση κλασικής ηπαρίνης.

Σχήμα 2: Αλγόριθμος περιεγχειρητικής διαχείρισης ασθενών σε θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ(Wysokinski W)¹³



Ασθενείς με μικρό θρομβωτικό κίνδυνο: μηχανική δίφυλη αορτική βαλβίδα σε φλεβοκομβικό ρυθμό χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου; κοπλική μαρμαρυγή χωρίς ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, ενδοκάρδιου θρόμβου και CHADS2 βαθμολογία ≤ 2 ; ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου παλαιότερο των τριών μηνών χωρίς ενεργό κακοήθεια.
CrCl: κάθαρση κρεατινίνης, ΧΜΒΗ: χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη.

Χρήση φίλτρων στην κάτω κοίλη φλέβα: Προσοχή!!! Σε ασθενείς με πολύ υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και οξεία φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (πρόσφατη πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων) η χειρουργική επέμβαση πρέπει να αναβάλλεται μέχρι να συμπληρωθούν 3 μήνες συνεχούς αντιπηκτικής αγωγής. Τα φίλτρα της κάτω κοίλης συστήνονται σε ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση μέσα σε 1 μήνα από τη διάγνωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Προτιμάται η τοποθέτηση αφαιρέσιμων φίλτρων και ως πύλη εισαγωγής η έσω σφαγίτιδα. Τα φίλτρα πρέπει να αφαιρούνται καταλλήλως όταν πια δεν είναι αναγκαία το συντομότερο δυνατόν.

Σε ασθενείς με **μέτριο θρομβοεμβολικό κίνδυνο** (πίνακας 9), η απόφαση για θεραπεία γαφύρωσης ή όχι λαμβάνεται μετά από εκτίμηση του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου ξεχωριστά για κάθε ασθενή.

Στον πίνακα 12 περιγράφεται μια πιο αναλυτική προεγχειρητική και μετεγχειρητική προσέγγιση των ασθενών αυτών.⁷

Πίνακας 12: Αναλυτικό πρωτόκολο διαχείρισης αντιπηκτικής αγωγής (AC. Spyropoulos et al)⁷

Ημέρα	Παρέμβαση
Προεγχειρητική Παρέμβαση	
-7 έως -10	Αξιολόγηση της ανάγκης για προεγχειρητική θεραπεία γεφύρωσης και του αιμορραγικού κινδύνου της επέμβασης ως υψηλού ή χαμηλού, έλεγχος εργαστηριακών εξετάσεων αναφοράς (Hgb, αριθμός αιμοπεταλίων, κρεατινίνη, INR)
-7	Διακοπή της ασπιρίνης (ή οποιουδήποτε άλλου αντιαιμοπεταλιακού)
-5 ή -6	Διακοπή της βαρφαρίνης
-3	Έναρξη LMWH σε θεραπευτική ή ενδιάμεση δόση*
-1	Τελευταία χορήγηση LMWH προεγχειρητικά και όχι νωρίτερα από 24 ώρες από την έναρξη της επέμβασης στη μισή της συνολικής ημερήσιας δόσης, έλεγχος INR πριν την επέμβαση, προχωρήστε με την επέμβαση αν INR <1,5, αν INR >1,5 σκεφτείτε τη διόρθωση με από του στόματος χορήγηση χαμηλής δόσης βιταμίνης K (1-2,5mg)
Ημέρα εγχειρητικής παρέμβασης	
0 ή +1	Επανάναρξη βαρφαρίνης στη δόση συντήρησης το ίδιο απόγευμα ή το πρωί μετά την επέμβαση**
Μετεγχειρητική Παρέμβαση	
+1	Χαμηλός-αιμορραγικός κίνδυνος: έναρξη LMWH στην προκαθορισμένη δόση, επανάναρξη βαρφαρίνης Υψηλός-αιμορραγικός κίνδυνος: όχι χορήγηση θεραπευτικής LMWH, εάν δεν υπάρχει αιμορραγία χορήγηση προφυλακτικής LMWH και επανάναρξη βαρφαρίνης
+2 ή +3	Χαμηλός-αιμορραγικός κίνδυνος: συνέχιση χορήγησης LMWH Υψηλός-αιμορραγικός κίνδυνος: επανάναρξη LMWH στην προκαθορισμένη δόση
+4	Χαμηλός-αιμορραγικός κίνδυνος: έλεγχος INR (διακοπή LMWH αν INR >1,9) Υψηλός-αιμορραγικός κίνδυνος: έλεγχος INR (διακοπή LMWH αν INR >1,9)
+7 έως +10	Χαμηλός-αιμορραγικός κίνδυνος: έλεγχος INR Υψηλός-αιμορραγικός κίνδυνος: έλεγχος INR
*LMWH σκευάσματα: ενοξαπαρίνη 1,5 mg/kg ημερησίως ή 1 mg/kg δύο φορές την ημέρα υποδόρια, δαλτεπαρίνη 200 IU/kg ημερησίως ή 100 IU/kg δύο φορές την ημέρα υποδόρια και τινζαπαρίνη 175 IU/kg μια φορά την ημέρα υποδόρια. Ενδιάμεσες δόσεις LMWH (ναδροπαρίνη 2850-5700 IU δύο φορές την ημέρα υποδόρια, ενοξαπαρίνη 40 mg δύο φορές την ημέρα υποδόρια) έχουν μελετηθεί λιγότερο. **Δόσεις φόρτισης (2 φορές την ημέρα τη δόση συντήρησης) έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί. Hgb: αιμοσφαιρίνη	

4.2.3 Ασθενείς υπό αγωγή με τα άμεσης δράσης από του στόματος αντιπηκτικά- Direct Oral Anticoagulants (DOACs)

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότεροι ασθενείς υπό αγωγή με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά προσέρχονται για μια χειρουργική επέμβαση. Στους πίνακες 13 και 14 παραθέτονται οι κυριότερες φαρμακολογικές ιδιότητες και οι κλινικές ενδείξεις αυτών των φαρμάκων.¹⁴

Πίνακας 13: Φαρμακολογικές ιδιότητες των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) ¹⁴			
	Νταπιγκατράνη	Ριβαροξαμπάνη	Απιξαμπάνη
Οδός και συχνότητα χορήγησης	Από το στόμα, δύο φορές ημερησίως	Από το στόμα, μία φορά ημερησίως	Από το στόμα, δύο φορές ημερησίως
Βιοδιαθεσιμότητα	6-7%	80%	66%
Χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση	1,25-3 ώρες	2-4 ώρες	1-3 ώρες
Χρόνος ημίσειας ζωής	12-14 ώρες	5-13 ώρες (9 13)	8-15 ώρες (10-14)
Χρόνος ημίσειας ζωής με βάση τη νεφρική λειτουργία (ώρες)			
CrCl>80 ml/min	14-17	5-9	8-15
CrCl>50-79 ml/min	16,6 (12-18)	8,7	14,6
CrCl>30-99 ml/min	18,7 (18-24)	9,0	17,6
CrCl<30 ml/min	27,5	9,5	17,3
Αποβολή/Απέκκριση	80% από τους νεφρούς, 20% στα κόπρανα	65% από τους νεφρούς, 35% από το ήπαρ	25% από τους νεφρούς, 70% από το ήπαρ
Σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος	35%	>90%	87%
Αποβολή με νεφρική διάλυση	Ναι	Πολύ λίγη	Πολύ λίγη
Αλληλεπίδραση με μεταφορείς P-gp	++	+	+
Αλληλεπίδραση CYP3A4	-	+	+

Πίνακας 14: Έγκριση για κλινικές ενδείξεις των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs)¹⁴								
	Προφύλαξη από θρομβοεμβολική νόσο μετά από τακτική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου και γόνατος		Θεραπεία και δευτερογενής προφύλαξη της θρομβοεμβολικής νόσου		Προφύλαξη από αγγειακό εγκεφαλικό και συστηματική εμβολή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας		Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο	
Νταμπιγκατράν η/ Pradaxa	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗
Ριβαροξαμπάνη / Xarelto	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA
	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Απιξαμπάνη/ Eliquis	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA	U.S. FDA	EMA
	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗

EMA: European Medicines Agency, FDA: Food and Drug Administration, VTE: Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis/Pulmonary Embolism)

Πολλά πρωτόκολλα έχουν προταθεί για την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό DOACs και αναμένονται τα αποτελέσματα εφαρμογής αυτών σε τυχαιοποιημένες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη. Μέχρι τότε οι ειδικοί συμφωνούν ότι και σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να γίνεται **εκτίμηση του αιμορραγικού και του θρομβωτικού κινδύνου** μαζί με την **εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας** του ασθενούς. Για το λόγο αυτό θεωρείται αναγκαίο ο ιατρός να γνωρίζει την φαρμακοκινητική των DOACs.

Σε επεμβάσεις με **ελάχιστο αιμορραγικό κίνδυνο** (πίνακας 15) και φυσιολογική **νεφρική λειτουργία** συστήνεται η **μη διακοπή** του φαρμάκου. Η χειρουργική επέμβαση διενεργείται 18-24 ώρες μετά την τελευταία δόση σε περίπτωση που το φάρμακο χορηγείται μια φορά ημερησίως, ενώ όταν το φάρμακο χορηγείται δύο φορές

την ημέρα παραλείπεται μία δόση. Η επόμενη χορήγηση ξεκινά 6 ώρες μετά την επέμβαση.¹⁵

Πίνακας 15: Επεμβατικές πράξεις που δεν είναι αναγκαία η διακοπή των DOACs¹⁵

Πραγματοποιείτε τις επεμβάσεις στα “μεσοδιαστήματα” των επιπέδων των DOACs. Σκεφτείτε τον προγραμματισμό της επέμβασης 18-24 ώρες μετά την τελευταία λήψη και την επανέναρξη 6 ώρες αργότερα (παραλείψτε τη μία δόση των DOACs που χορηγούνται δύο φορές ημερησίως)

Οδοντιατρικές

- Αφαίρεση 1 έως 3 οδόντων
- Περιοδοντικές επεμβάσεις
- Παροχέτευση αποστήματος
- Τοποθέτηση εμφυτεύματος

Οφθαλμολογικές

- Αποκατάσταση καταρράκτη και γλαυκώματος

Ενδοσκόπηση χωρίς χειρουργική εξαίρεση

Επιφανειακές χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. παροχέτευση αποστήματος, ελάσσονες εκτομές δέρματος)

Για όλες τις υπόλοιπες επεμβάσεις, δηλαδή σε όσες ο αιμορραγικός κίνδυνος θεωρείται μεγαλύτερος από ελάχιστος (είτε αυτός κατατάσσεται ως μικρός, είτε ως μεγάλος) είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τη νεφρική λειτουργία του ασθενή. Η νεφρική λειτουργία του ασθενή θα πρέπει να εκτιμάται με βάση την κάθαρση της κρεατινίνης (estimated CrCl) και άρα τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated GFR ή eGFR) όπως αυτός υπολογίζεται κατά την εξίσωση Cockcroft-Gault ($eGFR = ((140 - \text{Ηλικία}) \times \text{Βάρος σώματος (kg)}) / (72 \times \text{Κρεατινίνη ορού (mg/dL)})$ ($\times 0.85$ εάν **Θηλυκού γένους**), καθώς με αυτόν το υπολογισμό έχουν γίνει όλες οι μελέτες των DOACs. Ο παραπάνω υπολογισμός γίνεται πολύ εύκολα μέσω εφαρμογών των σύγχρονων κινητών τηλεφώνων αν γνωρίζουμε το φύλο, την ηλικία, το βάρος και την κρεατινίνη ορού του ασθενούς. Ο **αιμορραγικός κίνδυνος** (στον πίνακα 7 διακρίνεται ποιες επεμβάσεις θεωρούνται μικρού και ποιες μεγάλου αιμορραγικού κινδύνου), ο **θρομβωτικός κίνδυνος** και η **νεφρική λειτουργία** είναι οι παράμετροι που θα καθορίσουν το πότε θα γίνει η διακοπή των αντιπηκτικών φαρμάκων και πότε η έναρξή τους. Γενικότερα, ισχύει ότι σε ασθενείς με **φυσιολογική νεφρική λειτουργία και μικρό θρομβωτικό κίνδυνο** πρέπει να γίνεται διακοπή του φαρμάκου **τουλάχιστον 24 ώρες στην περίπτωση επέμβασης μικρού αιμορραγικού κινδύνου** (π.χ. εάν η χειρουργική επέμβαση διενεργηθεί Δευτέρα, ο ασθενής δεν θα πάρει το φάρμακο την Κυριακή) και **τουλάχιστον 48-72 ώρες στην περίπτωση επέμβασης μεγάλου αιμορραγικού κινδύνου** (π.χ. εάν η χειρουργική επέμβαση διενεργηθεί

Δευτέρα, ο ασθενής δεν θα πάρει το φάρμακο το Σάββατο και την Κυριακή ή ακόμα και την Παρασκευή). Στον πίνακα 16 παρατίθεται ένα προτεινόμενο πρωτόκολλο προεγχειρητικής διακοπής των φαρμάκων σύμφωνα με τον αιμορραγικό κίνδυνο της επέμβασης και τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς.

Στην περίπτωση **υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου και παρά το γεγονός ότι η επέμβαση είναι υψηλού αιμορραγικού κινδύνου θα πρέπει να υπάρχουν 2-3 ημίσεις ζωές** μεταξύ της τελευταίας δοσολογίας και της χειρουργικής επέμβασης, στοχεύοντας σε ήπιο ή μέτριο αντιπηκτικό αποτέλεσμα κατά τη χειρουργική επέμβαση λόγω του κινδύνου της θρόμβωσης (σε ασθενή με καλή νεφρική λειτουργία η τελευταία δοσολογία γίνεται τη 2^η προεγχειρητική ημέρα, παραλείποντας 2 δόσεις για το dabigatran και το apixaban και 1 δόση για το rivaroxaban).

Μετεγχειρητικά, ο κίνδυνος της αιμορραγίας υπερτερεί του κινδύνου για θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Για το λόγο αυτό, η χορήγηση των αντιπηκτικών ξεκινά τουλάχιστον **24 ώρες μετά από μικρού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις** και τουλάχιστον **48-72 ώρες μετά από υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις σύμφωνα με την προεγχειρητική δοσολογία**. Ενδιάμεσα, σε περίπτωση **πολύ υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου**, προτείνεται η χορήγηση μιας μειωμένης δοσολογίας (για το dabigatran χορηγούνται 110-150 mg το βράδυ της χειρουργικής επέμβασης και μια μόνο ίδια δόση την επόμενη ημέρα, για το rivaroxaban χορηγούνται 10 mg το βράδυ της χειρουργικής επέμβασης και μια ίδια δόση την επόμενη ημέρα και για το apixaban χορηγούνται 2,5 mg το βράδυ της χειρουργικής επέμβασης και μια μόνο ίδια δόση την επόμενη ημέρα). Μόλις κριθεί ότι δεν υπάρχει αιμορραγικός κίνδυνος τα φάρμακα χορηγούνται σύμφωνα με την προεγχειρητική δοσολογία.

Προσοχή!!! Η θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνες παρεντερικά σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και βρίσκονται υπό αγωγή με DOACs προτείνεται από κάποιους ειδικούς στην περίπτωση υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου και αιμορραγικού κινδύνου ή και διενέργειας περιοχικής αναισθησίας εξαιτίας του ότι πρόκειται για νέα φάρμακα, ενώ αντίθετα η θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνες παρεντερικά είναι καλά εδραιωμένη. **Η θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνες παρεντερικά είναι αναγκαία** όταν ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει τίποτα από το στόμα ή έχει καθυστερημένη απορρόφηση εντέρου.

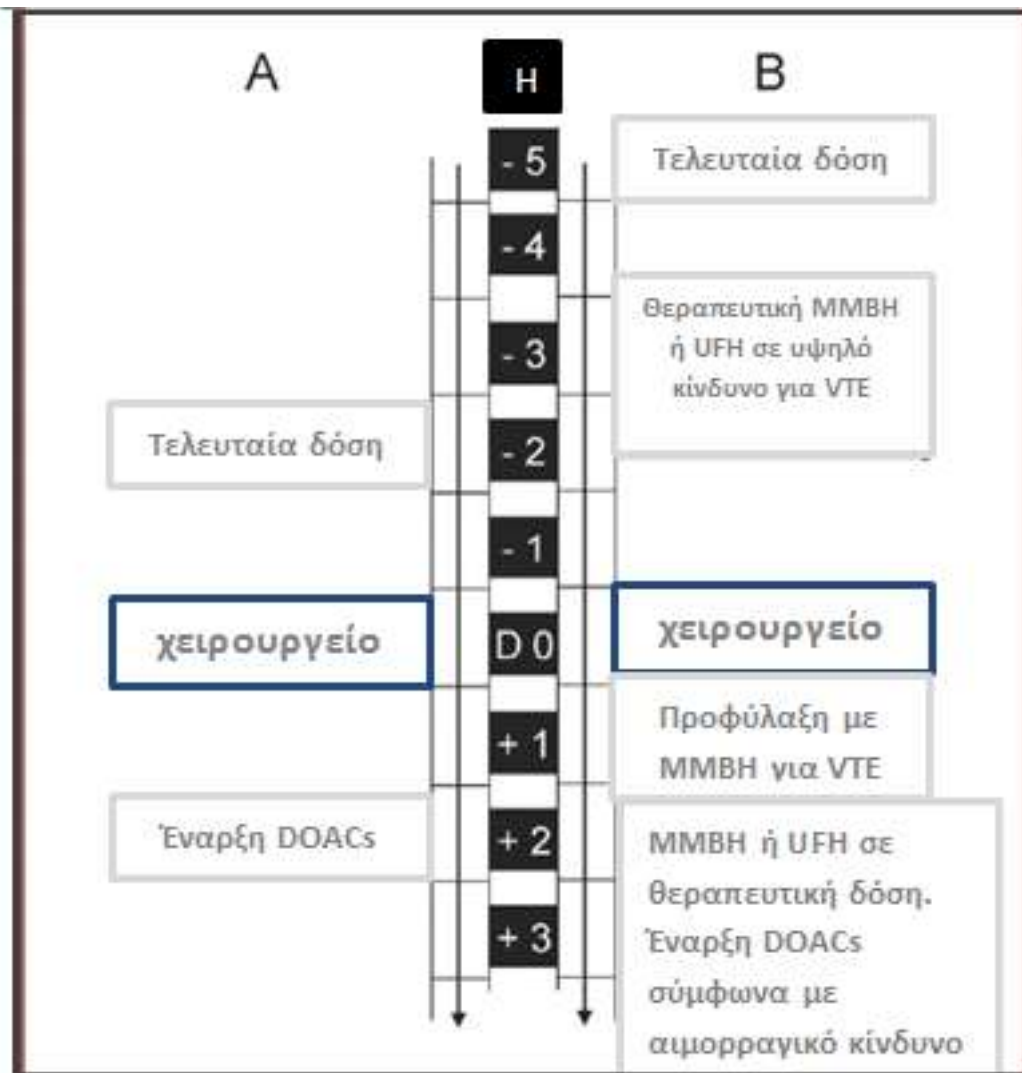
Πίνακας 16: Προτεινόμενο πρωτόκολλο προεγχειρητικής διακοπής των DOACs⁷

Φάρμακο (δόση)*	Νεφρική λειτουργία	Επέμβαση χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου (2 ή 3 ημίσεις ζωές μεταξύ της τελευταίας δόσης και της επέμβασης)**	Επέμβαση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (4 ή 5 ημίσεις ζωές μεταξύ της τελευταίας δόσης και της επέμβασης) ***
Νταπιγκατράνη (150mg δύο φορές/ημέρα)			
$t_{1/2}$ = 14-17 ώρες	Φυσιολογική ή ελαφρώς επηρεασμένη (CrCl>50 mL/min)	Τελευταία δόση: 2 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 2 δόσεις)	Τελευταία δόση: 3 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 4 δόσεις)
$t_{1/2}$ = 16-18ώρες	Μέτρια επηρεασμένη (CrCl 30-50 mL/min)	Τελευταία δόση: 3 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 4 δόσεις)	Τελευταία δόση: 4-5 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 6-8 δόσεις)
Ριβαροξαμπάνη (20mg μια φορά ημερησίως)			
$t_{1/2}$ = 8-9 ώρες	Φυσιολογική ή ελαφρώς επηρεασμένη (CrCl>50 mL/min)	Τελευταία δόση: 2 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 1 δόση)	Τελευταία δόση: 3 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 2 δόσεις)
$t_{1/2}$ = 9ώρες	Μέτρια επηρεασμένη (CrCl 30-50 mL/min)	Τελευταία δόση: 2 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 1 δόση)	Τελευταία δόση: 3 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 2 δόσεις)
$t_{1/2}$ = 9-10ώρες	Σοβαρά επηρεασμένη (CrCl 15-29,9 mL/min)¥	Τελευταία δόση: 3 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 2 δόσεις)	Τελευταία δόση: 4 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 3 δόσεις)
Απιξαμπάνη (5mg δύο φορές/ημέρα)			
$t_{1/2}$ = 7-8ώρες	Φυσιολογική ή ελαφρώς επηρεασμένη (CrCl>50 mL/min)	Τελευταία δόση: 2 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 2 δόσεις)	Τελευταία δόση: 3 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 4 δόσεις)
$t_{1/2}$ = 17-18ώρες	Μέτρια επηρεασμένη (CrCl 30-50 mL/min)	Τελευταία δόση: 3 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 4 δόσεις)	Τελευταία δόση: 4 ημέρες πριν την επέμβαση (παραλείπω 6 δόσεις)

*Υπολογισμένο $t_{1/2}$ βασισμένο στη νεφρική κάθαρση, **στοχεύοντας σε ένα ήπιο μέχρι μέτριο αντιπηκτικό αποτέλεσμα στο χειρουργείο (<12%-25%), ***στοχεύοντας σε πολύ μικρό έως καθόλου αντιπηκτικό αποτέλεσμα στο χειρουργείο (<3%-6%), ¥ σε ασθενείς που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη 15 mg μια φορά την ημέρα

Τέλος, η ομάδα εργασίας θεωρεί αναγκαίο να αναφερθούν και οι οδηγίες για την περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό DOACs που ισχύουν στη Γαλλία, οι οποίες λαμβάνοντας υπόψιν ότι αναφέρθηκε πιο πάνω - δηλαδή ότι πρόκειται για νεοεμφανιζόμενα φάρμακα, που εμπλέκονται με τη νεφρική λειτουργία, έχουν γρήγορη έναρξη δράσης και άμεσο και ισχυρό αντιπηκτικό αποτέλεσμα και η περιεγχειρητική τους διαχείριση δεν έχει επαρκή τεκμηρίωση - προτείνουν μια πιο συντηρητική προσέγγιση, (Σχήμα 3). Σύμφωνα με αυτή για μικρού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις η τελευταία δόση χορηγείται δύο ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση, ενώ για μεσαίου ή υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις η τελευταία δόση χορηγείται 5 ημέρες πριν. Η θεραπεία γεφύρωσης με LMWH ή κλασική ηπαρίνη σε θεραπευτική δοσολογία έχει θέση εάν υπάρχει υψηλός θρομβωτικός κίνδυνος. Η χορήγηση των φαρμάκων ξεκινά τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα σε επεμβάσεις με μικρό αιμορραγικό κίνδυνο, ενώ σε μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο πολύ αργότερα και όταν κριθεί ότι δεν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας. Στο ενδιάμεσο προτείνεται η παρεντερική χορήγηση ηπαρινών σαν θεραπεία γεφύρωσης σε προφυλακτική ή θεραπευτική δοσολογία αναλόγως του θρομβωτικού κινδύνου (Σχήμα 3). Με τον τρόπο αυτό θεωρείται πιο ασφαλής η διενέργεια κεντρικών αποκλεισμών.

Σχήμα 3: Προτεινόμενο πρωτόκολλο περιεγχειρητικής διαχείρισης των DOACs σύμφωνα με τις Γαλλικές Οδηγίες¹⁶



A: επέμβαση με μικρό αιμορραγικό κίνδυνο, B: επέμβαση με μεσαίο ή μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο, H: ημέρα (διακοπή 2 ημέρες προεγχειρητικά σε μικρού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις και 5 ημέρες προεγχειρητικά σε μεσαίου ή μεγάλου κινδύνου αιμορραγικές επεμβάσεις). Σε περίπτωση γεφύρωσης με ηπαρίνη και για επεμβάσεις με μεσαίο ή μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο (B), δεν επιτρέπεται να χορηγούνται ταυτόχρονα δύο αντιπηκτικά (no overlap) ούτε προεγχειρητικά ούτε μετεγχειρητικά. DOAC (Direct Oral Anticoagulants); MMBH (Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες); UFH (κλασική ηπαρίνη); VTE (φλεβική θρομβοεμβολική νόσος)

4.2.4 Επείγουσα χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή

Στην περίπτωση ασθενούς που θα υποβληθεί σε **επείγουσα χειρουργική επέμβαση και είναι σε θεραπεία με κλασική ηπαρίνη (UFH)** η αναστροφή γίνεται με πρωταμίνη, υπολογίζοντας τη συνολική δοσολογία της ηπαρίνης που έλαβε ο ασθενής τις προηγούμενες δυο ώρες. Η δόση της πρωταμίνης για αναστροφή είναι 1 U πρωταμίνης για 1 U νατριούχου ηπαρίνης.

Στην περίπτωση ασθενούς που βρίσκεται **σε θεραπεία με MMBH και πρόκειται να υποβληθεί σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση** επιτυγχάνεται αναστροφή στο περίπου 50% της δράσης της με τη χορήγηση πρωταμίνης. Η αναστροφή αυτή είναι διαφορετική στις διάφορες MMBH που κυκλοφορούν.

Στην περίπτωση ασθενούς που θα υποβληθεί σε **επείγουσα χειρουργική επέμβαση και είναι σε θεραπεία με VKA** χορηγούνται σε χαμηλή δοσολογία 2.5-5.0 mg ενδοφλεβίως βιταμίνης K. Το αποτέλεσμα της βιταμίνης K αρχίζει σε 6-12 ώρες. Σε περίπτωση που απαιτείται γρήγορη αναστροφή χορηγούνται μαζί με τη βιταμίνη K και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) ή συμπυκνωμένα συμπληρώματα προθρομβίνης (prothrombin complex concentrates, PCCs).

Στην περίπτωση ασθενούς που θα υποβληθεί σε **επείγουσα χειρουργική επέμβαση και είναι σε θεραπεία με DOACs** και μέχρι την κυκλοφορία των αντιδότην τους που αναμένεται να γίνει σύντομα (ήδη αναμένεται το idarucizumab, η κυκλοφορία του οποίου εγκρίθηκε στα τέλη του 2015 από FDA & EMA σαν αντίδοτο του dabigatran, και το Andexanet Alpha για την αναστροφή των rivaroxaban και apixaban που ολοκλήρωσε με επιτυχία τις πρώτες του μελέτες), προσπαθούμε όσο είναι δυνατό να μεσολαβήσει το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μεταξύ της λήψης του φαρμάκου και της επέμβασης. Εάν η λήψη είναι πρόσφατη (2-3 ώρες) συνιστάται – και μόνο για την νταμπιγκατράνη - η από του στόματος χορήγηση ενεργού άνθρακα. Σε περίπτωση που είναι επηρεασμένος ο πηκτικός έλεγχος (αυξημένο aPTT για την νταμπιγκατράνη και αυξημένο PT για τη ριβαροξαμπάνη) και ο αιμορραγικός κίνδυνος της επέμβασης είναι μεγάλος μπορεί να χορηγηθούν PCCs (prothrombin complex concentrates).

5. Βιβλιογραφία

1. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, Kraw ME, Lindsay TF, Love MP, Pannu N, Rabasa-Lhoret R, Shuaib A, Teal P, Thérourx P, Turpie AG, Welsh RC, Tanguay JF; Canadian Cardiovascular Society. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guideline. *Can J Cardiol*. 2011 May-Jun;27 Suppl A:S1-59
2. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* 2014; 35: 2383–2431
3. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation* 2013; 128:2785-2798
4. Oprea AD, Popescu WM. Perioperative management of antiplatelet therapy. *Br J Anaesth* 2013; 111 (S1): i3–i17
5. T. H. Baron, P. S. Kamath, and R. D. McBane, “Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *New Eng JMed* 2013;(368) 22:2113–24
6. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R; American College of Chest Physicians. 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 Feb;141(2 Suppl):e326S-50S
7. AC.Spyropoulos, JD. Douketis. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120: 2954-2962
8. ALiew, J Douketis. Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant. *Intern Emerg Med* 2013; 8:477–484
9. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, Goss F, Hammerstingl C The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicenter BNK OnlinebRiDgingRegistRy (BORDER). *Thromb Haemost* 2012;108(1):65–73

10. Tafur AJ, McBane R 2nd, Wysokinski WE, Litin S, Daniels P, Slusser J, Hodge D, Beckman MG, Heit JA. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. *J Thromb Haemost* 2012; 10(2):261–7
11. Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7(4):324-331
12. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF, White RH. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5):884–890
13. WE. Wysokinski, RD. McBane II. Periprocedural Bridging Management of Anticoagulation. *Circulation* 2012; 126:486-90
14. Breuer G, Weiss D, Ringwald J. “New” direct oral anticoagulants in the perioperative setting. *Curr Opin Anesthesiol* 2014; 27:409-419
15. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation. Executive Summary. *Eur H J* 2013; 34: 2094-106
16. Sie P, Samama C, Godier A, Rosencher N, Steib A, Liau J, Van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P. Surgery and invasive procedures in patients on long term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin on factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011 Dec;104(12):669-76