

# Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή

Α. Σταθόπουλος  
Αναισθησιολόγος  
Επιμ. Α΄

Ασθενής σε ασπιρίνη με  
ισχαιμικό ΑΕΕ προ 5 ετίας  
προς ολική αρθροπλαστική  
ισχίου

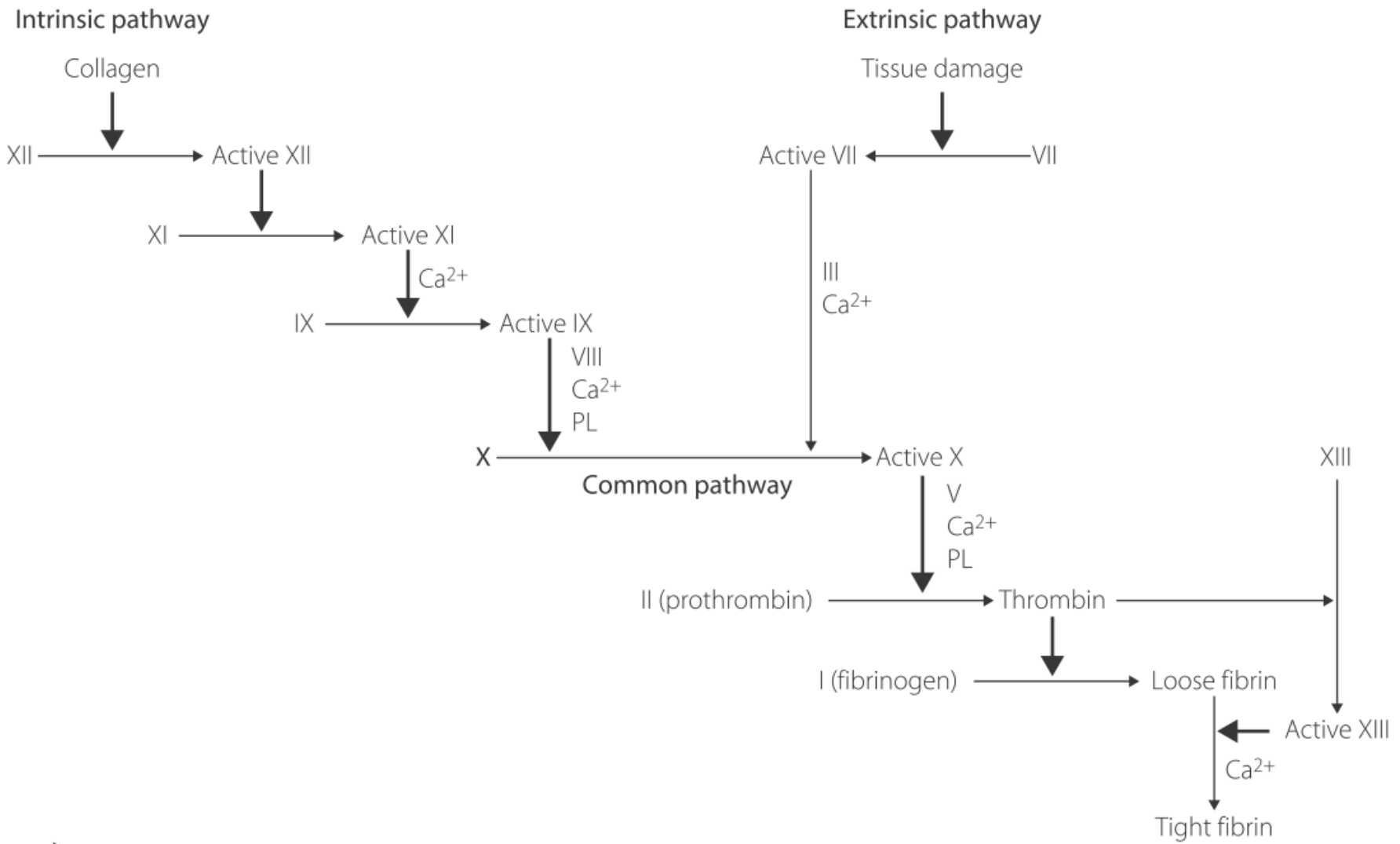
Ασθενής με χρόνια  
κολπική μαρμαρυγή  
υπο xarelto προς  
θωρακοτομή

Ασθενής με  
μεταλλική αορτική  
βαλβίδα υπο  
Sintrom προς  
σιγμοειδεκτομή

PCI προ  
6μήνου  
ΔΕ  
κολεκτομή

# Οδηγίες

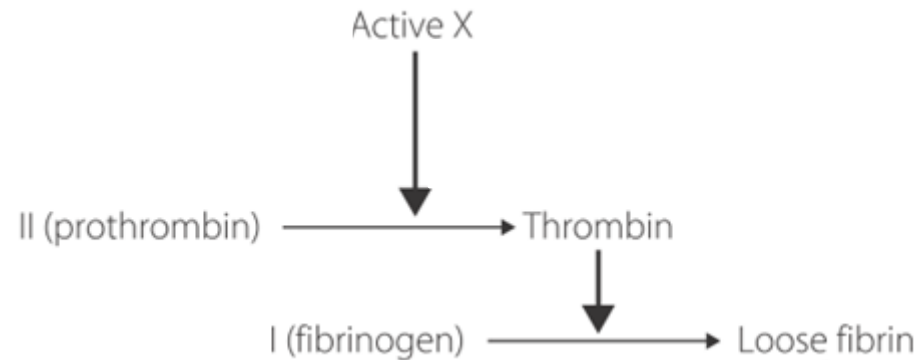
- American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA)
- European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA)
- Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland
- Ελληνική Αναισθησιολογική εταιρία



TF – ιστικός  
παράγων

Παράγων VII

Ενεργοποίηση X, IX



eptacog alfa

- Λειτουργικά PLT και κφ ινωδογόνο
- 90–120 μg/kg iv σε 3–5 min
- επανάληψη ανά 2– 6-ώρες
- θρομβώσεις στο 1-2 %

# Αντιαιμοπεταλιακά

- Ασπιρίνη
- NSAIDs
- Αναστολείς PD3, PD5
- Αναστολείς P2Y12
- Αναστολείς IIb IIIa

# Ασπιρίνη

- Μόνιμη αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων κατά 60 %
- 10 – 15 % των κυκλοφορούντων PLT παράγονται την ίδια ημέρα
- 50 – 60 % των κυκλοφορούντων PLT είναι «καθαρά» στις 4 – 5 ημέρες απο τη διακοπή
- **Διακοπή 6 ημέρες**
  - Πρωτογενής πρόληψη
- **Διακοπή 4 ημέρες**
  - Δευτερογενής πρόληψη
- Επανέναρξη στις 24 ώρες

ASRA

# Ασπιρίνη

- Δεν διακόπτεται σε CABG
- Σε επεμβάσεις ισχίου +/-

## Μη διακοπή της ασπιρίνης προεγχειρητικά

Φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ΑΕΕ  
-CABG  
-ορθοπεδικές επεμβάσεις ισχίου

Stroke 2012  
N Eng J Med 2002

Δεν σχετίζεται με τη θνητότητα ή την πιθανότητα ΑΕΕ σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις  
Σχετίζεται με μτχ αιμορραγία

Εξαίρεση οι ασθενείς υψηλού κινδύνου που δεν έπερναν

N Eng J Med 2014, POISE - 2

# NSAIDs

| NSAID        | $\frac{1}{2}$ Life (ώρες) | 5 $\frac{1}{2}$ lives , ημέρες |
|--------------|---------------------------|--------------------------------|
| Δικλοφαινάκη | 1-2                       | 1                              |
| Ιβουπροφαίνη | 2-4                       | 1                              |
| Νιμεσουλίδη  | 4                         | 1                              |
| Λορνοξικάμη  | 3-5                       | 1                              |
| Κετορολάκη   | 5-6                       | 1                              |
| Ετορολάκη    | 6-8                       | 2                              |
| Ινδομεθακίνη | 5-10                      | 2                              |
| Ναπροξένη    | 12-17                     | 4                              |
| Μελοξικάμη   | 15-20                     | 4                              |
| Πιροξικάμη   | 45-50                     | 10                             |

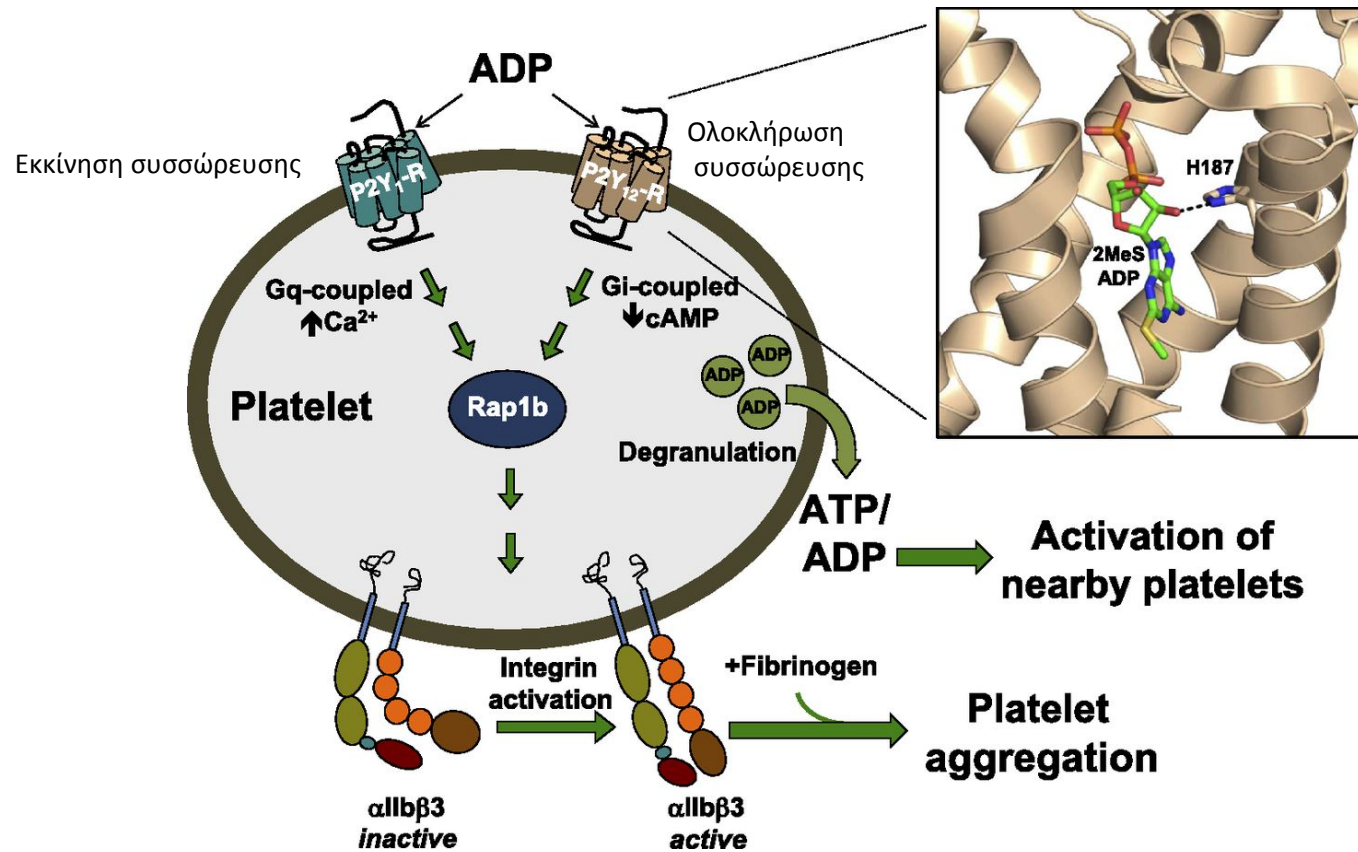
# Αναστολείς PD3 και PD5

- Silostazol - PD3, dipyridamol - PD5
- 40 % αναστολή της λειτουργίας των PLT
- Παρόμοιος  $t_{1/2} \rightarrow 10-11$  ώρες
- $5 \times t_{1/2} \rightarrow 50$  ώρες
- Επανέναρξη στις 24 ώρες

# Τικλοπιδίνη

- $t_{1/2}$  el  $\rightarrow$  24-32 h
- $t_{1/2}$  el  $\rightarrow$  90 ώρες μετά απο μακροχρόνια χορήγηση
- 10 ημέρες διακοπή
- Μη αναστρέψιμη αναστολή
- Ουδετεροπενία

# P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> αναστολείς



Plavix

Efient

Brilique

Kengrexal

# P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> αναστολείς

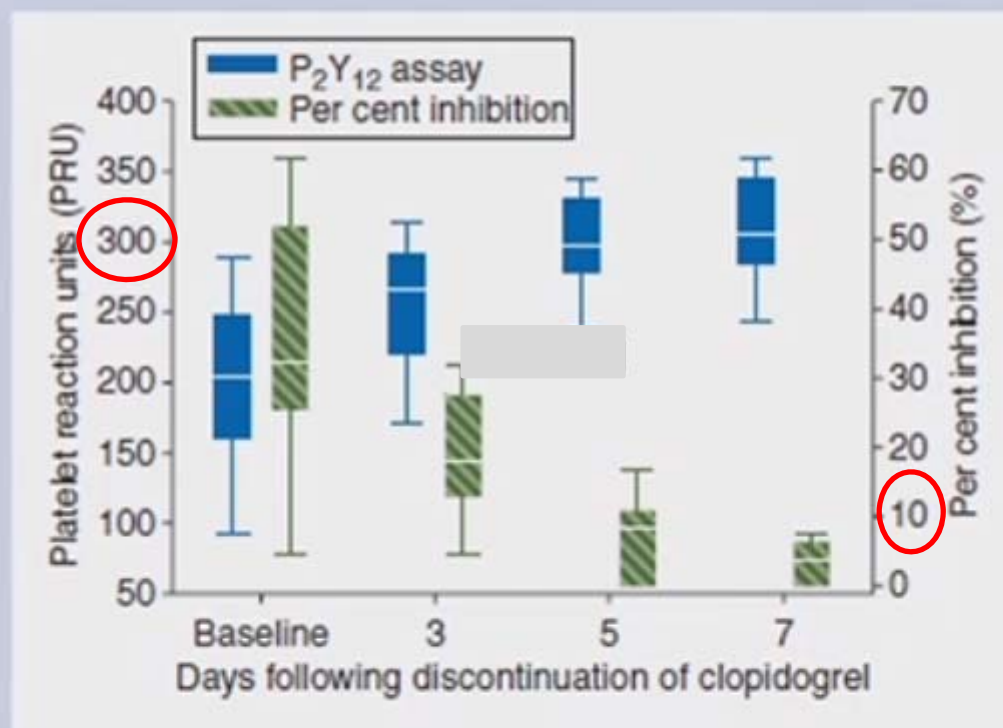
|                          | Clopidogrel                    | Prasugrel                      | Ticagrelor                         | Cangrelor            |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------------|
|                          | Απο του στόματος<br>προφάρμακο | Απο του στόματος<br>προφάρμακο | Απευθείας<br>δρών απο του στόματος | Απευθείας<br>δρών IV |
| Χρόνος για μέγιστη δράση | 4-24 ώρες                      | 1 ώρα                          | 2-4 ώρες                           | 2 λεπτά              |
| % αναστολή               | 60-70                          | 90                             | 90                                 | 80-90                |
| Διακοπή                  | 5-7 ημέρες                     | 7-10 ημέρες                    | 5 ημέρες                           | 3 ώρες               |
| Επανέναρξη               | 12-24 ώρες                     | 24 ώρες                        | 24 ώρες                            | 24 ώρες              |

- VerifyNow P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> assay (cardiology)
- Platelet mapping portion of TEG (surgery)

REGIONAL ANAESTHESIA

## Determination of residual antiplatelet activity of clopidogrel before neuraxial injections<sup>1</sup>

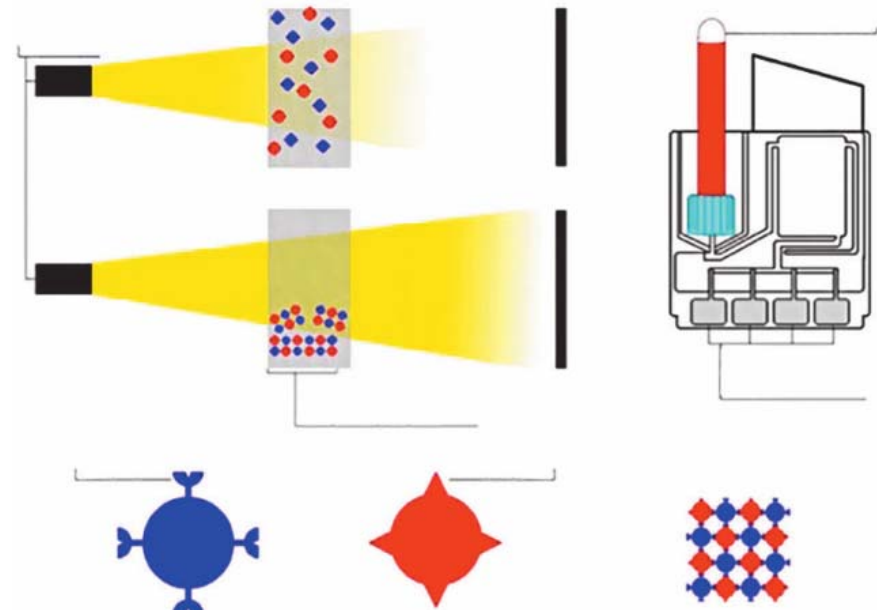
H. T. Benzon<sup>1\*</sup>, R. J. McCarthy<sup>1</sup>, H. A. Benzon<sup>4</sup>, M. C. Kendall<sup>1</sup>, S. Robak<sup>1</sup>, P. F. Lindholm<sup>2</sup>, P. G. Kallas<sup>3</sup> and J. A. Kotz<sup>1</sup>



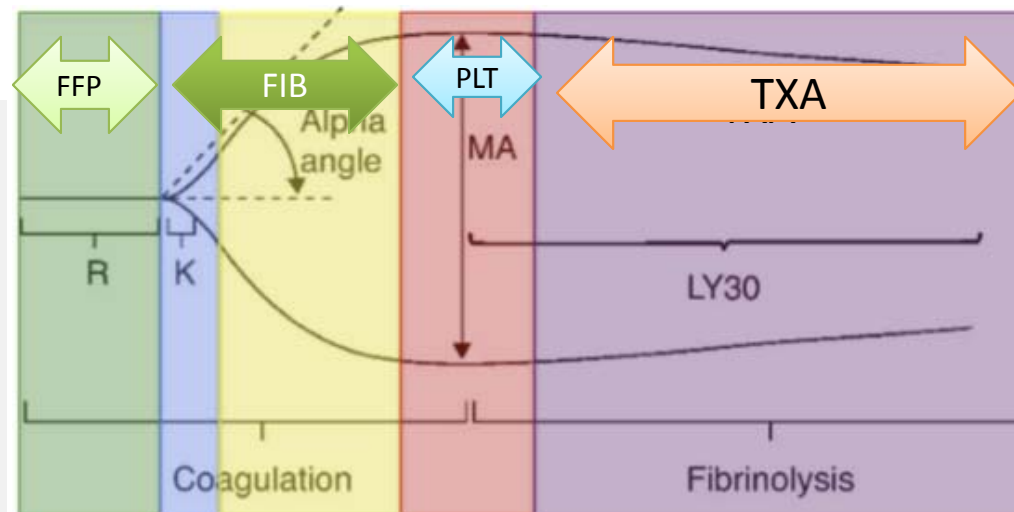
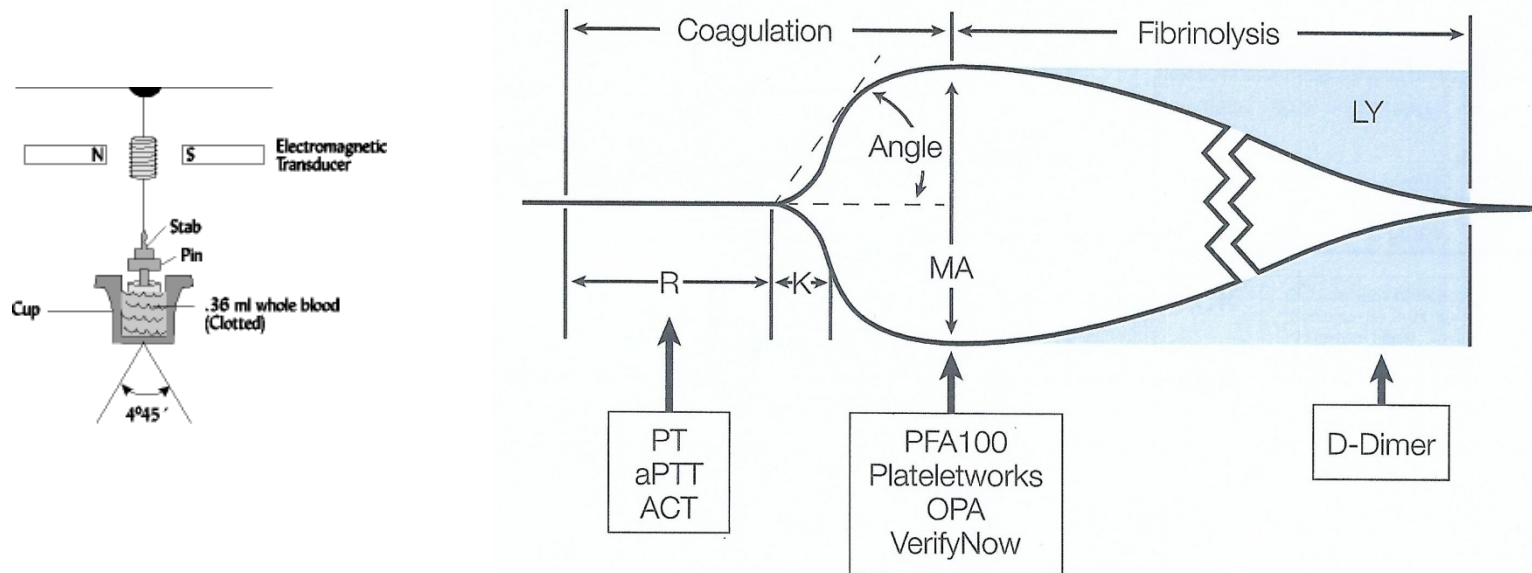
**Fig 1** Changes in platelet aggregation measured in PRU and calculated per cent inhibition using a P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> specific assay (VerifyNow<sup>®</sup>, Accumetrics) after discontinuation of clopidogrel therapy in patients awaiting neuraxial steroid injection.

# Προεγχειρητικός έλεγχος αιμοπεταλίων

- VerifyNow – καρδιολόγοι → επάρκεια  
θεραπείας
- μονάδες αντίδραση του P2Y12 (PRU)
  - υψηλότερες τιμές → υψηλότερη δραστικότητα αιμοπεταλίων



# Θρομβοελαστογραφία - βασική τεχνική



# ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ

## Τροποποιήσεις – βελτιώσεις στην τεχνική

- TEG accelerants / ενεργοποιητές / τροποποιητές
  - Celite / **Kaolin** / TF → επιτάχυνση της διαδικασίας
  - **Reopro** (abciximab) αποκλεισμός της συνιστώσας των αιμοπεταλίων στην πήξη – ρόλος του ινοδωγόνου
  - **Platelet mapping reagents**
    - ανάλυση των επιδράσεων ασπιρίνης, κλοπιδογρέλης
- Δοχεία ηπαρινάσης : υπολειπόμενη δράση ηπαρίνης



## Normal

R;K;MA;Angle = Normal



## Anticoagulants/hemophilia

Factor Deficiency  
R;K = Prolonged;  
MA;Angle = Decreased



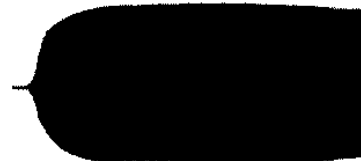
## Platelet Blockers

Thrombocytopenia/  
Thrombocytopathy  
R ~ Normal; K = Prolonged;  
Angle ~ Normal  
MA = Very Decreased



## Fibrinolysis (UK, SK or t-PA)

Presence of t-PA  
R ~ Normal;  
MA = Continuous decrease  
LY30 > 7.5%;  
Ly60 > 15.0%



## Hypercoagulability

R;K = Decreased;  
MA;Angle = Increased

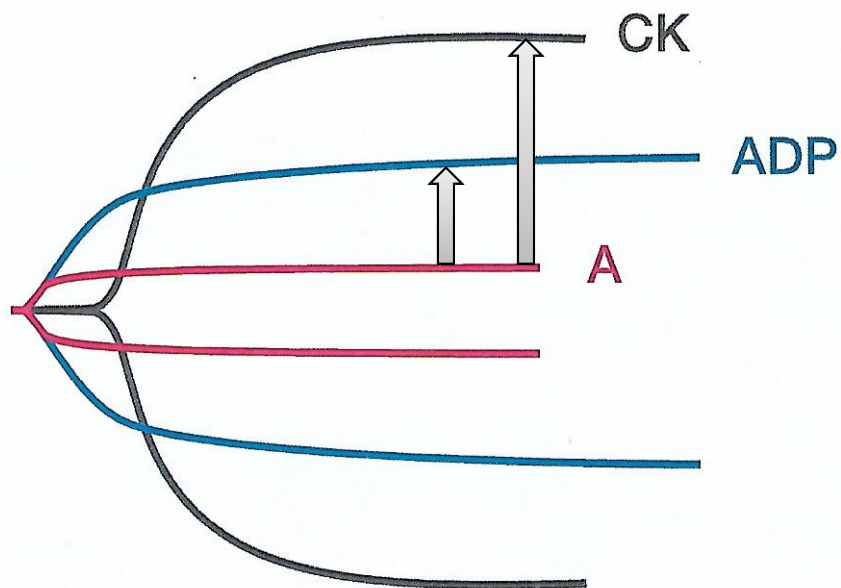


## D.I.C.

**Stage 1**  
Hypercoagulable state with  
secondary fibrinolysis



**Stage 2**  
Hypocoagulable state



| R    | K   | Angle | MA    |
|------|-----|-------|-------|
| min  | min | deg   | mm    |
| 6.4  | 1.8 | 63.7  | 58.2  |
| 5—10 | 1—3 | 53—72 | 50—70 |

**CK**

Clot strength uninhibited  
(Can also use CKH, K,  
KH sample types)

**ADP**

Clot strength with inhibitor  
effect such as clopidogrel, etc.  
(Can also use AA sample  
type for inhibitor effect such  
as aspirin, etc.)

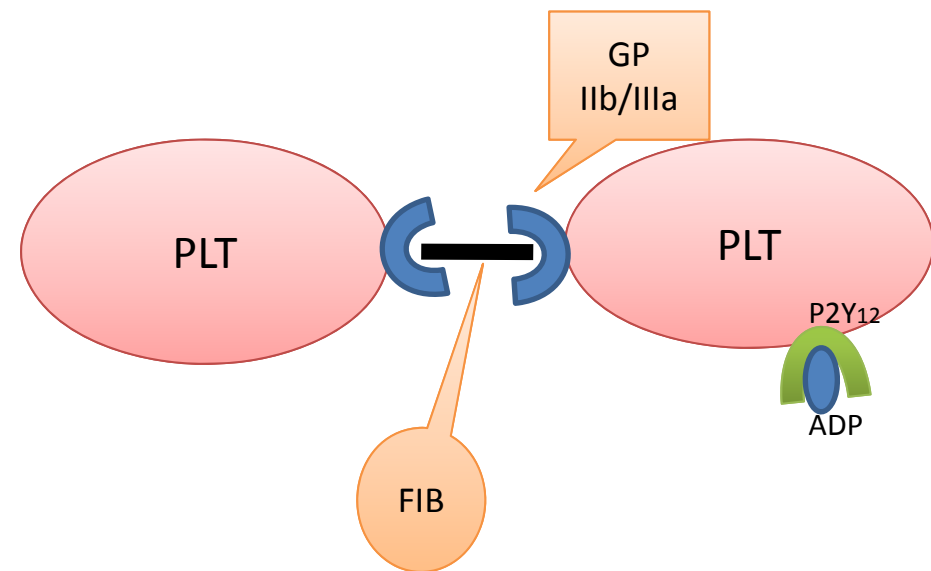
**A**

Clot strength without platelet  
participation

| PM       |      |
|----------|------|
| % Inhib. | 59.2 |
| mm       |      |
| MA (CK)  | 58.2 |
| MA (A)   | 7.9  |
| MA (ADP) | 28.4 |

# Αναστολείς GP IIb/IIIa

- Αποκλεισμός του τελικού βήματος στη διαδικασία συσώρευσης των αιμοπεταλίων
- Η πιο αποτελεσματική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
- Αναστρέψιμος αποκλεισμός
- Abciximab, tirofiban, eptifibatide



- Adhesion
- Activation
- Aggregation

# abciximab

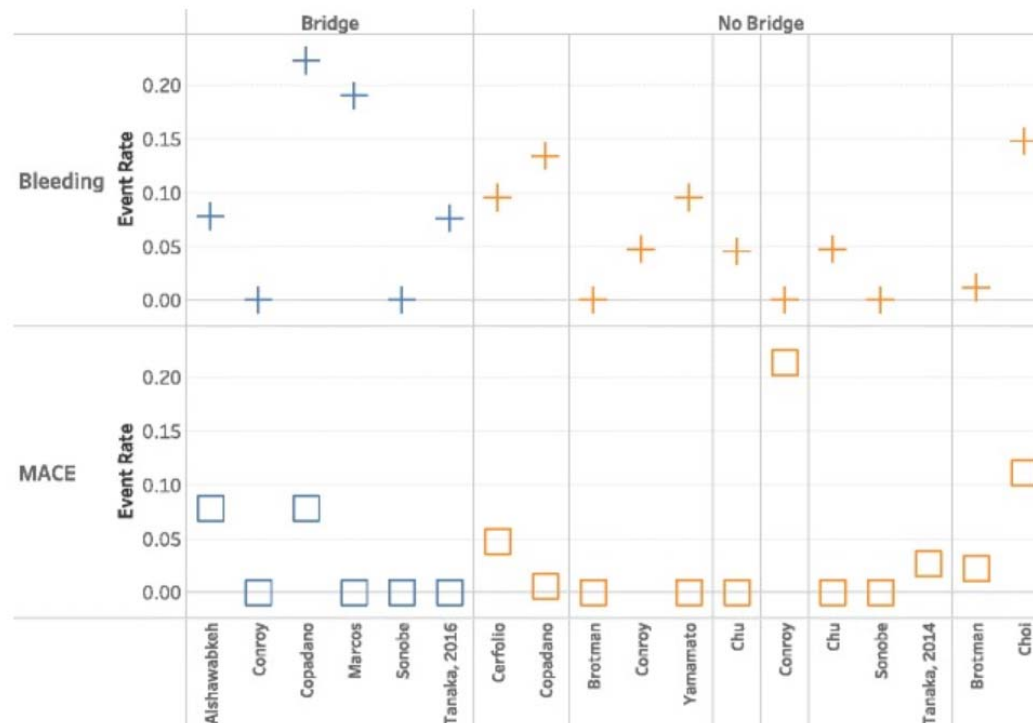
- Το αποτελεσματικότερο απο τα τρία
- Δράσεις εως και 2 εβδομάδες απο τη διακοπή του
- Αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική δράση
- Διακοπή 48 ώρες για αφαίρεση επισκληρίδιου καθετήρα
- Έλεγχος αριθμού αιμοπεταλίων

# tirofiban, eptifibatide

- 4 ώρες διακοπή για χειρουργική επέμβαση  
– Δραστητικότητα PLT 50 – 80 %
- Αντένδειξη περιοχικής αναισθητικής τεχνικής
- Διακοπή 8 – 10 ώρες για αφαίρεση επισκληρίδιου καθετήρα
- Έλεγχος αριθμού αιμοπεταλίων πριν απο κάθε επεμβατική πράξη

## Στρατηγικές «bridging» περιεγχειρητικά σε ασθενείς με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω PCI

- LMWH, IIb/IIIa αναστολείς, κλασσική ηπαρίνη  
– Διακοπή κλοπιδογρέλης



Perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing non-cardiac surgery following coronary stent placement: a systematic review

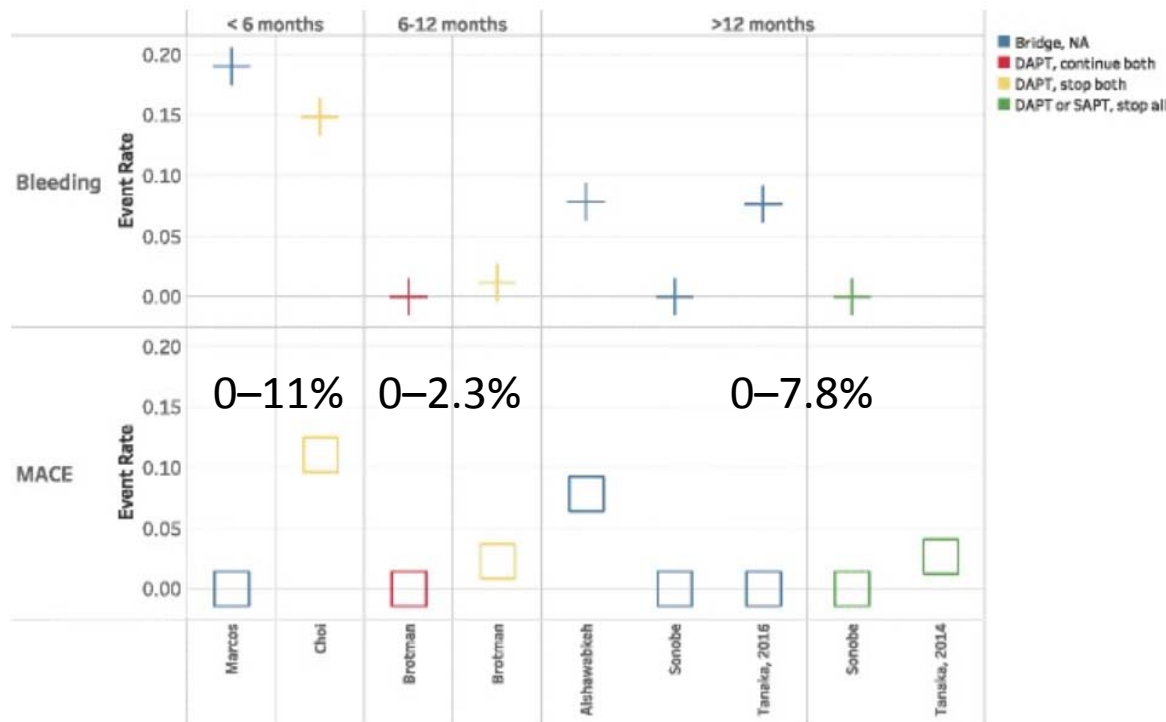
Christopher P. Childers, Melinda Maggard-Gibbons, Jesus G. Ulloa, Ian T. MacQueen, Isomi M. Miale-Lye, Roberta Shanman, Selene Mak, Jessica M. Beroes and Paul G. Shekelle

Systematic Reviews 2018 7:4

Syst Rev 2018

# Χρόνος απο PCI σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση

- 1 μήνας → BMS
- 12 μήνες → DES

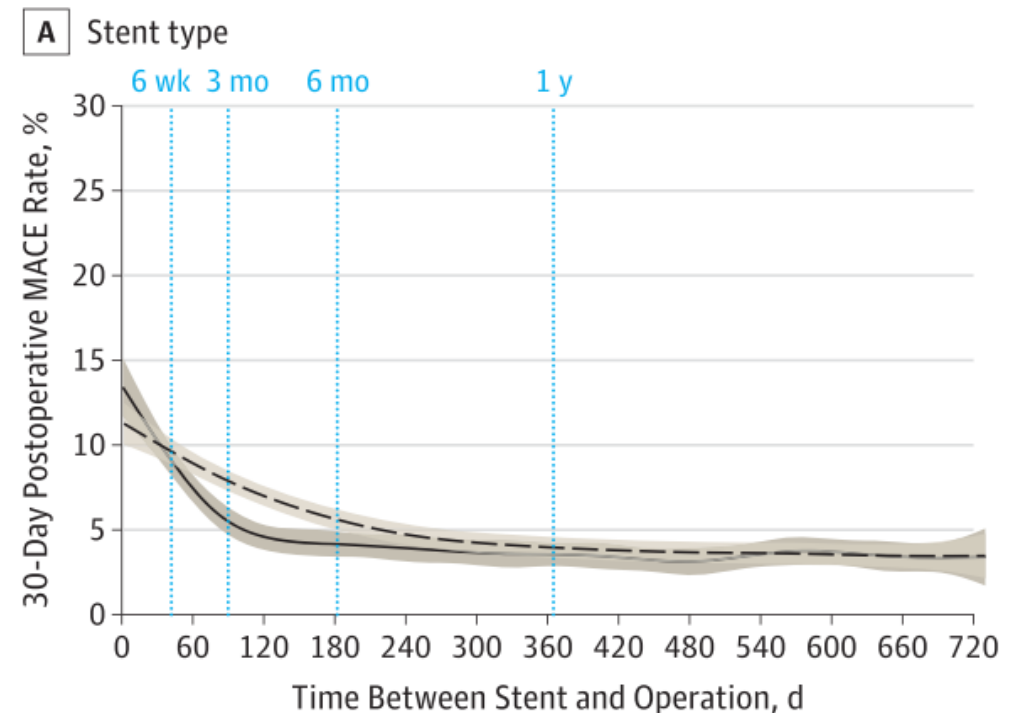


| % MACE | Απόσταση από PCI      |
|--------|-----------------------|
| 11.6   | <6 εβδομάδες          |
| 6.4    | 6 εβδομάδες – 6 μήνες |
| 4.2    | 6 μήνες – 1 έτος      |
| 3.5    | 1 έτος – 2 έτη        |

Hawn et al, JAMA 2013

retrospective review of over  
40,000 patients undergoing  
NCS after stent implantation

- Επείγουσα χειρουργική επέμβαση
- Πρόσφατο OEM
- Αυξημένος Cardiac Risk Index
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Διαβήτης
- Νεφρική ανεπάρκεια



# Παλαιότερα αντιπηκτικά

- Κλασσική ηπαρίνη
- Ασενοκουμαρόλη – Warfarin
- Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους – LMWH
- Fondaparinux

# Ασенокουμαρόλη

- Διακοπή 5 ημέρες
- Έλεγχος INR
  - $\text{INR} < 1.2 \rightarrow \text{ASRA}$  X, II --> μεγαλύτερους χρόνους ημισείας ζωής
  - $\text{INR} < 1.4 \rightarrow \text{ESRA}$ 
    - Προβληματικά επίπεδα X και II ,  $< 40\%$  ASA annual meeting 2016
- Στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν κουμαρινικά
  - $\text{INR} < 1.4$ 
    - Επίπεδα II, VII, IX, X  $> 60\%$  (φυσιολογική αιμόσταση)

IV κλασσική ηπαρίνη → 1000 -2000 IU/hour

- $\frac{1}{2}$  life → εξαρτάται απο τη δόση

| δόση                | $\frac{1}{2}$ life | 5 half lives |
|---------------------|--------------------|--------------|
| 25 IU/kg (1750 U)   | 30 min             | 2h           |
| 100 IU/kg (7000 U)  | 60 min             | 6h           |
| 400 IU/kg (28000 U) | 150 min            | 12.5h        |

- Διακοπή έγχυσης → 6 h
- Επανέναρξη έγχυσης → 2 h

# SC ηπαρίνη x 2 , x3

## X 2

- Διακοπή για 6 ώρες για περιοχική αναισθησία

## X 3

- Διακοπή για 6 – 24 ώρες

- PTT > 35 sec  
– 2.8 %

- PTT > 35 sec  
– 5 %

Anesth Analg 2014

- Αναφορές για αυτόματες ΚΝΣ αιμορραγίες

Επανέναρξη στις 2 ώρες μετά απο επέμβαση ενδιάμεσου κινδύνου και στις 6-8 ώρες μετά απο επέμβαση υψηλού κινδύνου για MTX αιμορραγία

LMWH → μέγιστη δράση στις 3-4 ώρες και  $t_{1/2}$  *e/* στίς 4 – 6 ώρες

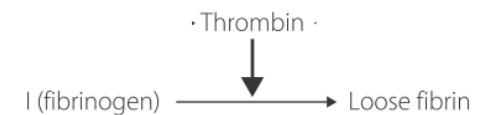
- Enoxaparin
  - Προφυλακτική δόση → διακοπή 12 ώρες
  - Θεραπευτική δόση → διακοπή 24 ώρες
  - Επανεναρξη στις 2 – 4 ώρες
- Προφυλακτική δόση
  - Enoxaparin → 40 mg x 1
  - Nadroparin → 0.3-0.6 ml x 1
  - Dalteparin → 5000 IU x 1
  - Tinzaparin → 4500 IU x 1

# LMWH

- ACT και aPTT δεν επηρεάζονται
- anti Χα δραστικότητα
- 10 φορές μικρότερος κίνδυνος HIT
- Αντένδειξη στους ασθενείς με HIT
- Προσοχή στη νεφρική ανεπάρκεια
  - $t_{1/2} \text{ el} \rightarrow 16 \text{ h}$  (versus 4-6 ώρες)
- Προσοχή σε χορήγηση x 2

# Desirudin, lepirudin

- 1<sup>ης</sup> γεννιάς απευθείας αναστολείς της θρομβίνης
- Σε ασθενείς με HIT τύπου II
- $t_{1/2}$  *el*  $\rightarrow$  2-3 ώρες, παράταση στη νεφρική ανεπάρκεια
- Διακοπή 8-10 ώρες, έλεγχος aPTT
- Fondaparinux, argatroban



Fondaparinux  $\rightarrow$   $t_{1/2}$  el 17 – 21 ώρες

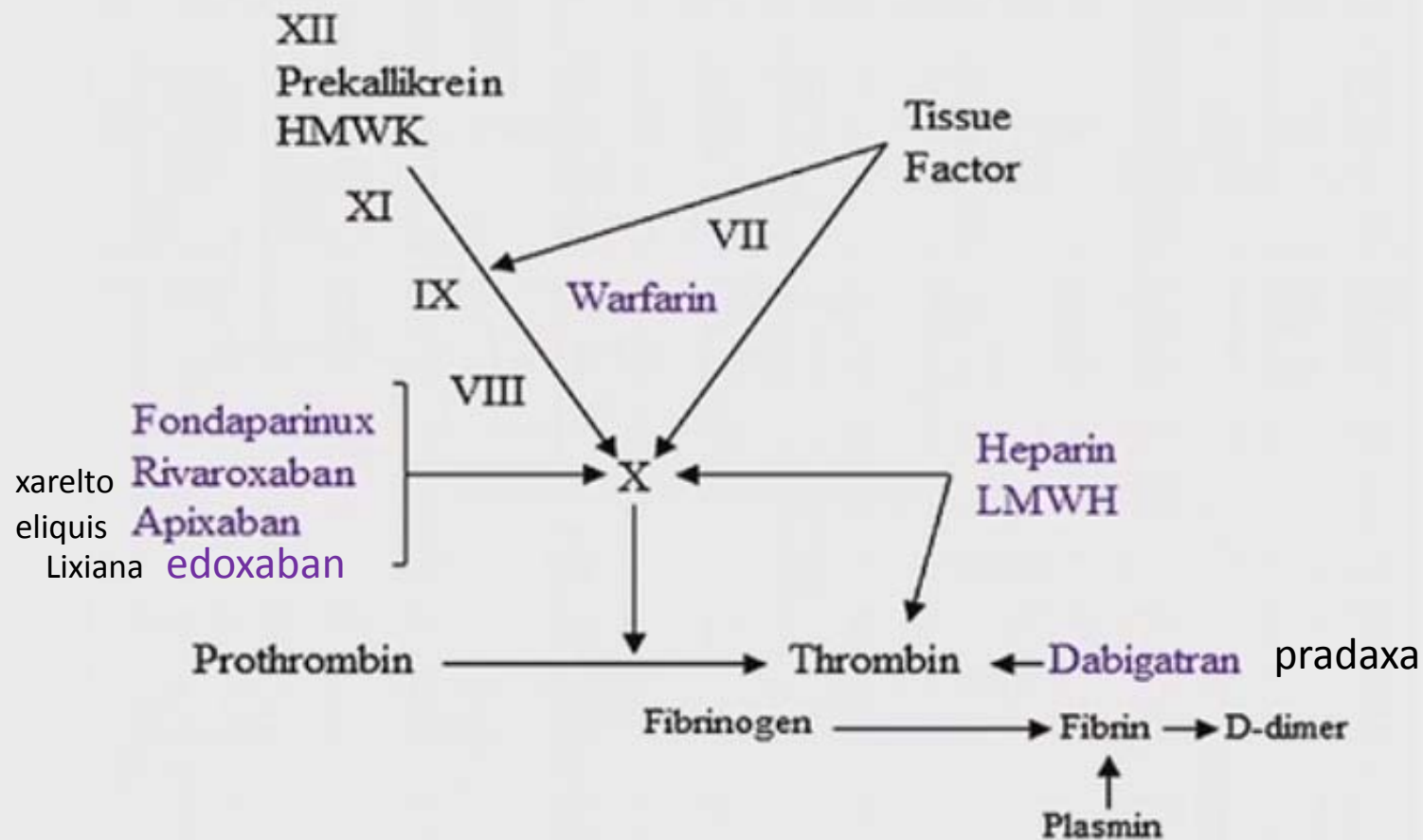
Υψηλός κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών απο την περιοχική αναισθησία

- Συνθετικός αναστολέας του Χα
- $5 \times t_{1/2}$  el  $\rightarrow$  5 ημέρες
- Διακοπή 36 – 42 ώρες χωρίς τη χρήση επισκληρίδιου καθετήρα
- ASRA  $\rightarrow$  Μια προσπάθεια, ατραυματική τεχνική, χωρίς επισκληρίδιο καθετήρα
- Επανέναρξη στις 6 – 12 ώρες
- Αφαίρεση τυχόν επισκληρίδιου καθετήρα 2 ώρες πριν την 1<sup>η</sup> δόση του φαρμάκου

# Ινωδολυτικά

- Παραδοσιακά 10 ημέρες αντένδειξη αγγειακής παρακέντησης
- $t_{1/2} \text{ el} \rightarrow$  λίγες ώρες
- Αναστολή πλασμινογόνου και ινωδογόνου
  - 72 ώρες
- Αποφυγή υπαραχνοειδούς – επισληριδίου
  - 24 ώρες  $\rightarrow$  Σκανδιναβοί
  - 48 ώρες ?  $\rightarrow$  US

# NOVACs – Novel Oral Anticoagulants



# NOVACs – Novel Oral Anticoagulants

- Διακοπή για 2 versus 5 half lives

| Half life | % που παραμένει στο πλάσμα |
|-----------|----------------------------|
| 1         | 50                         |
| 2         | 25                         |
| 3         | 12,5                       |
| 4         | 6,25                       |
| 5         | 3,125                      |
| 6         | 1,5615                     |

Αποδεκτό για ασθενείς υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Συστήνεται στους περισσότερους ασθενείς

# NOVACs – επανέναρξη

- [8h - χρόνος για μέγιστη δράση] (time to peak effect)
  - Στις 8 ώρες θεωρείται ότι ο θρόμβος έχει σταθεροποιηθεί
    - Στις 7 ώρες → ώριμος θρόμβος μετά από EBP (MRI)
    - Μετά από τις 6 ώρες σπάνια αποτελεσματική η θρομβόλυση στα ΑΕΕ
- 24h – η συνήθης επιλογή στη χειρουργική βιβλιογραφία

# NOVACs – Novel Oral Anticoagulants

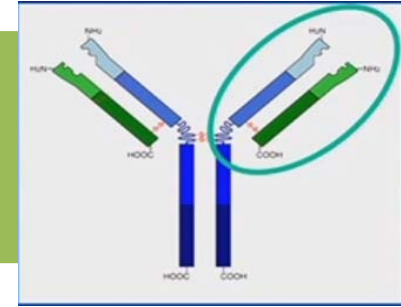
|                                             | Dabigatran                                      | Rivaroxaban              | Apixaban                 | Edoxaban                                            |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|
| Μεταβολισμός<br>- αποβολή                   | 80 % νεφρική                                    | 33 % νεφρική             | 25 % νεφρική             | 50 % νεφρική                                        |
| $t_{1/2} el$                                | 12-17 h                                         | 9-13 h                   | 7-23 h (15 h)            | 9-14 h                                              |
| 5 x $t_{1/2} el$                            | 3.5 ημέρες                                      | 3 ημέρες                 | 3 - 4 ημέρες             | 3 ημέρες                                            |
| Διακοπή για<br>περιοχική<br>τεχνική         | 3d $CrCl > 80$ ml/min                           | 3 ημέρες                 | 3 ημέρες                 | 3 ημέρες                                            |
|                                             | 4d $50 < CrCl < 80$                             |                          |                          |                                                     |
|                                             | 5d $CrCl < 50$                                  |                          |                          |                                                     |
| Διακοπή για<br>περιοχική<br>τεχνική - πόνος | 4 ημέρες<br>6 ημέρες<br>(νεφρική<br>ανεπάρκεια) | 3 ημέρες                 | 3 ημέρες                 | 3 ημέρες<br>5 - 6 ημέρες<br>(νεφρική<br>ανεπάρκεια) |
| Επανέναρξη                                  | 24 h<br>12 h (high risk)                        | 24 h<br>12 h (high risk) | 24 h<br>12 h (high risk) | 24 h<br>12 h (high risk)                            |

# NOVACs – monitoring και αναστροφή

| Φάρμακο     | Εργαστηριακό test                                                 | Αναστροφή                                |
|-------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Dabigatran  | PTT, μη γραμμική σχέση<br>Dilute TT<br>ECT (ecarin clotting time) | Ανθρακας – 2h<br>Κάθαρση<br>Idarucizumab |
| Rivaroxaban | PT<br>Factor Xa assay agent specific                              | Ανθρακας – 8h<br>PCC<br>Andexanet alpha  |
| Apixaban    | Factor Xa assay agent specific                                    | Andexanet alpha                          |
| Edoxaban    | PT<br>Factor Xa assay agent specific                              | PCC<br>Andexanet alpha                   |

praxbind

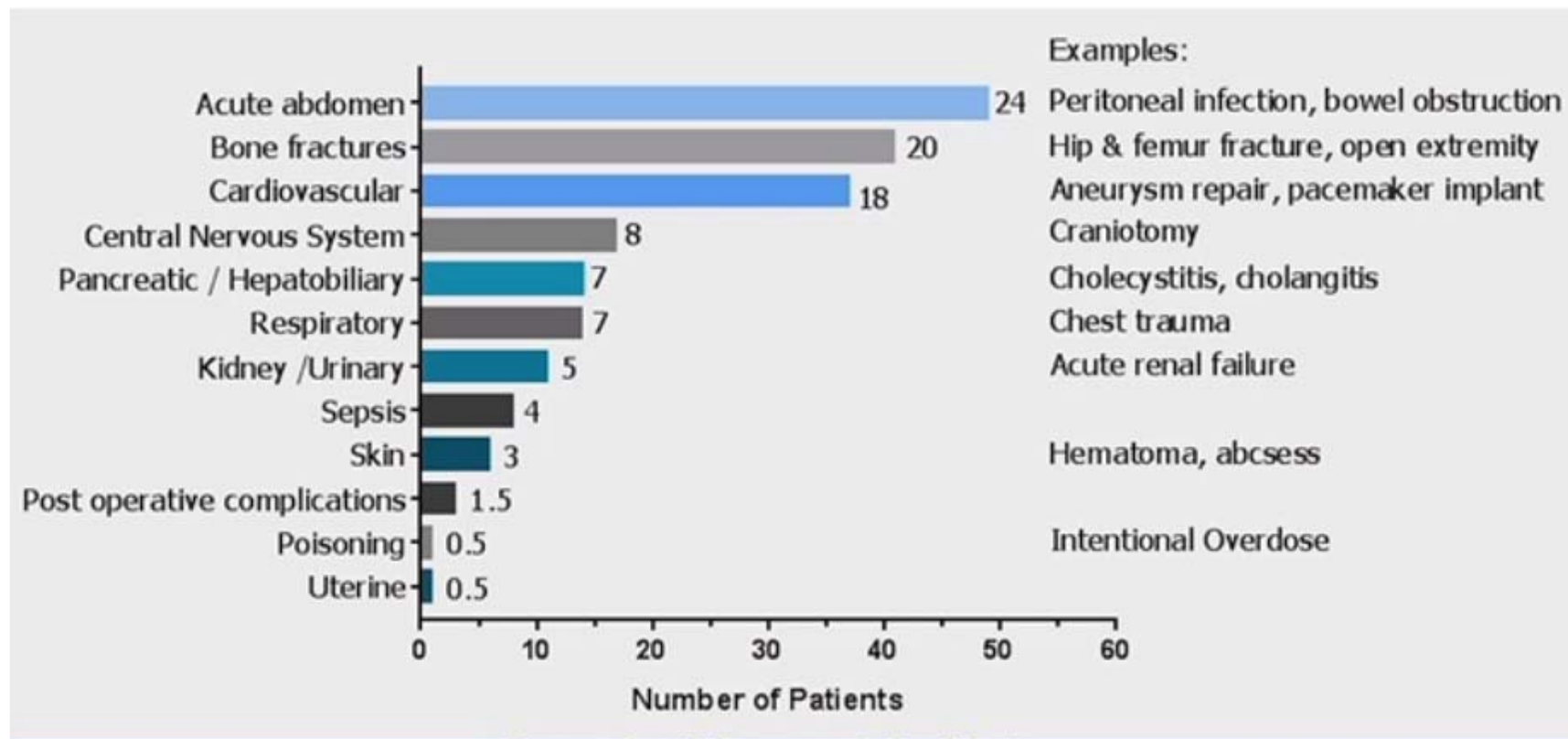
# Idarucizumab (Fab τμήμα)



- Δεσμεύει το dabigatran (ελεύθερο κλάσμα και συνδεδεμένο στη θρομβίνη)
- Δράση εντός λεπτών
- Δόση: 2 εγχύσεις των 50 ml / 2.5 gr
- 90 ασθενείς → φυσιολογικό ECT
- Διάρκεια δράσης → 24 ώρες

NEJM 2015,2017

# Συχνότερες ενδείξεις - Idarucizumab



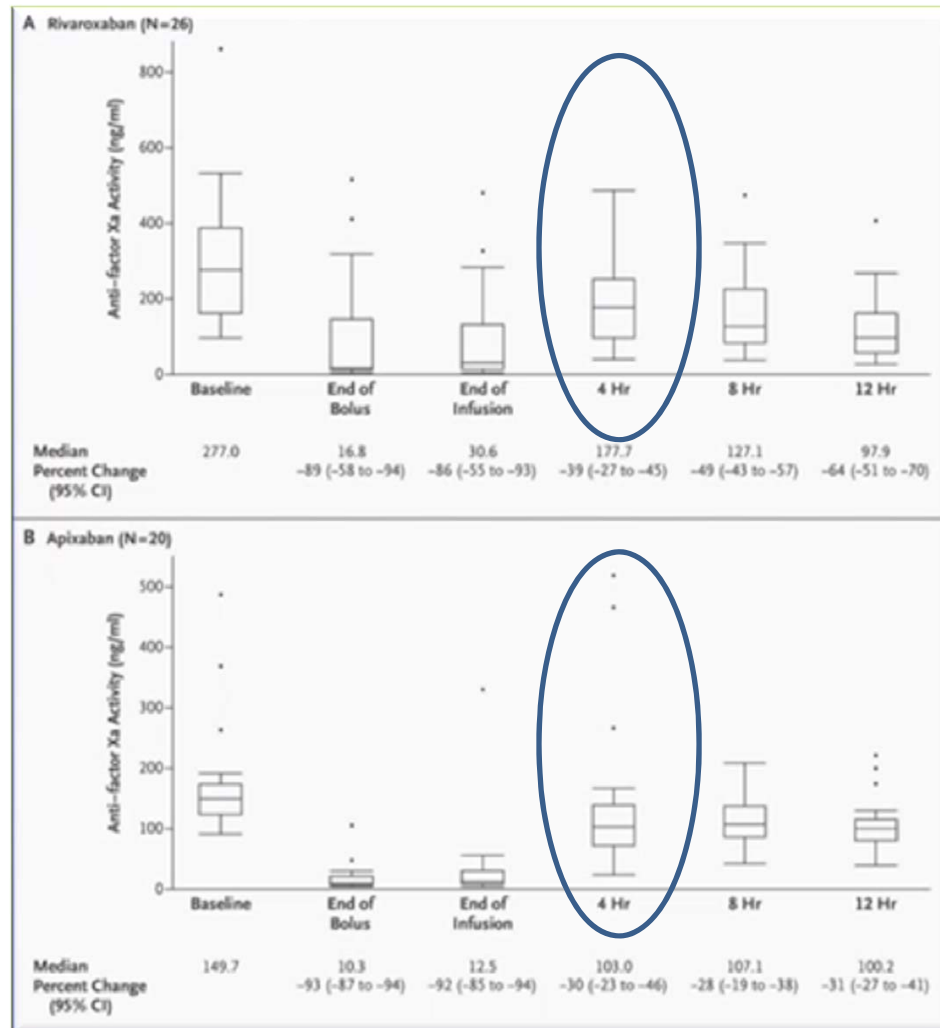
# Andexanet alpha

- Για τους FXa αναστολείς



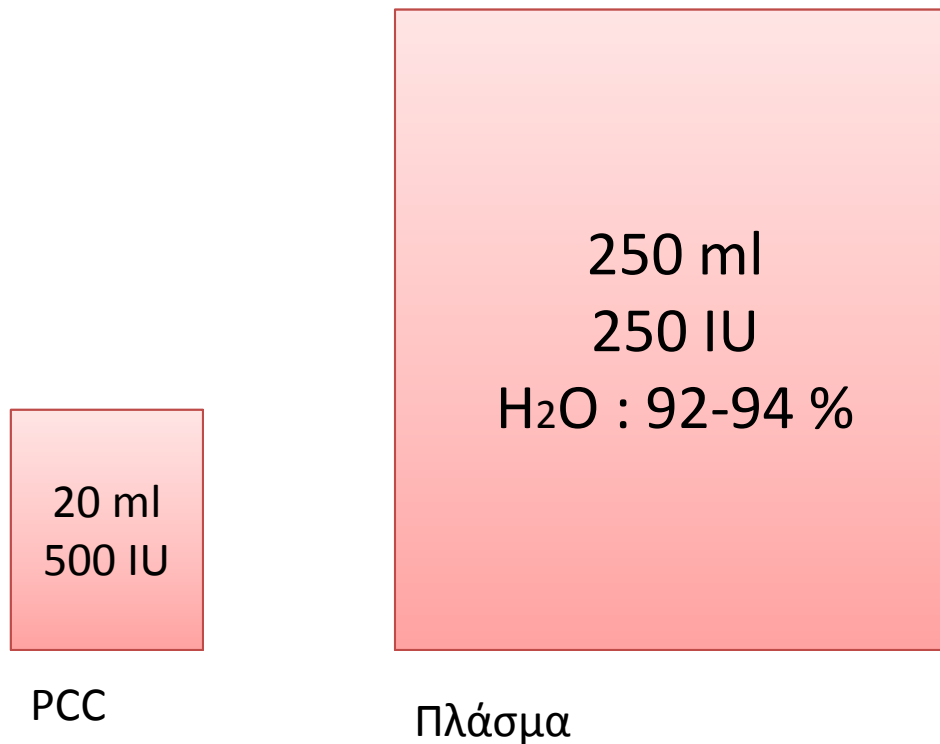
- Bolus και κατόπιν IV έγχυση για 2 ώρες
- Μικρή διάρκεια δράσης

# Andexanet alpha – διάρκεια δράσης



# PCCs – Prothrombin Complex Concentrates

- II, VII, IX, X, πρωτεΐνη C και S (4 - Factor PCC)



## PCCs - αναστροφή ανταγωνιστών Vit K

| INR                                     | 2-3.9 | 4 - 6 | >6   |
|-----------------------------------------|-------|-------|------|
| Δόση σε ml / kg                         | 1     | 1.4   | 2    |
| Δόση σε IU (factor IX) / kg             | 25    | 35    | 45   |
| Μέγιστη δόση – 100 kg –<br>IU factor IX | 2500  | 3500  | 5000 |

# Δεσμοπρεσίνη - DDAVP

- Συνθετικό ανάλογο της βαζοπρεσίνης
- Ελάχιστη αγγειοσύσπαση
- Αυξάνει τα επίπεδα παράγοντα VIII και von Willebrand
- Βελτίωση της λειτουργικότητας των αιμποπεταλίων στη ΧΝΑ
- Καρδιοχειρουργική
- 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV 1 ώρα προ χ/ου
  - επανάληψη στις 4 και 24 ώρες

amp 1ml  $\rightarrow$  4  $\mu\text{g}$

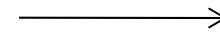
## Σημαντική αιμορραγία

TXA  
1gr φόρτιση, 1gr σε 8 ώρες

Εργαστήριο  
FIB, PLT, PTT, PT, INR, **TEG**

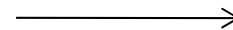
θ, Ca, PH

FIB < 1.5-2 gr/L



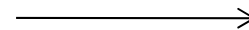
FIB 25-50 mg/kg  
Κρυοϊζημα 8-10 U

PLT < 100000/ mm<sup>3</sup>



PLT  
8-10 U

INR > 1.7



FFP 20 – 30 ml/kg  
PCCs 25-50 IU/kg

# Δεν είναι μόνο τα φάρμακα...

- Τραύμα
- Σήψη
- Ουραιμία
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Μαζική μετάγγιση
- DIC



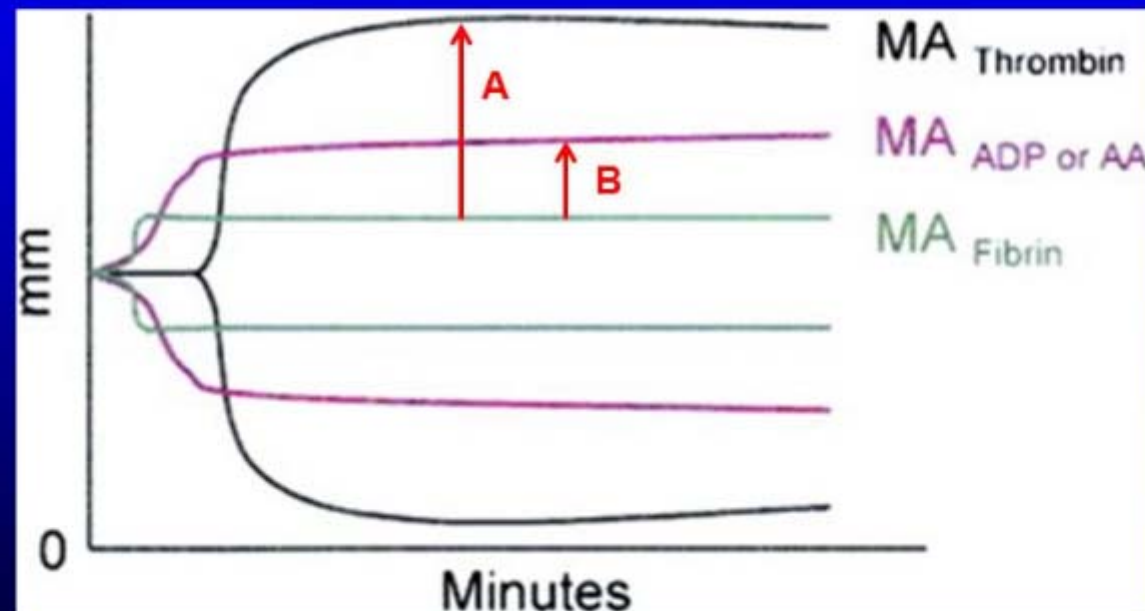
# Platelet mapping

Black line = standard TEG (fibrin + thrombin-activated platelets)

Green line = fibrin only (venom protease generates fibrin)

Purple line = venom-generated fibrin + AA or ADP-activated platelets

Arrows = contribution of platelets to clot strength under test conditions



If  $B < A$  platelet response to ADP or AA is inhibited

- The 2016 update to ACC/AHA guidelines repeat the 2014 recommendations regarding APT management encouraging providers to continue ASA through the perioperative period, and if previously on DAPT, to restart the P2Y12 inhibitor shortly after surgery. The result of the studies included in our review, and specifically that of Hawn et al., suggest that the importance of APT agent is likely small compared to other clinical factors.
- Predominant risk factors for MACE after noncardiac surgery in patients with recent coronary stent implantation included non elective surgical presentation and conditions associated with advanced ischemic cardiac disease. The time between coronary stent implantation and noncardiac surgery provided less explanatory importance. Stent type among those patients undergoing surgery more than 6 months after stent placement was not significantly associated with MACE. Complete APT cessation in the perioperative period was also not associated with MACE. Guidelines recommending prolonged delay and continued use of APT for patients with DES should be reevaluated.