

Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή

Α. Σταθόπουλος
Αναισθησιολόγος
Επιμ. Α΄



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

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

Ασθενής με PCI προ
μηνός υπο διπλή
αντιαιμοπεταλιακή
αγωγή προς
ερευνητική
λαπαροτομή -
ειλεός

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

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
Κετορολάκη	5-6	1
Ετορολάκη	6-8	2
Ινδομεθακίνη	5-10	2
Ναπροξένη	12-17	4
Μελοξικάμη	15-20	4
Πιροξικάμη	45-50	10

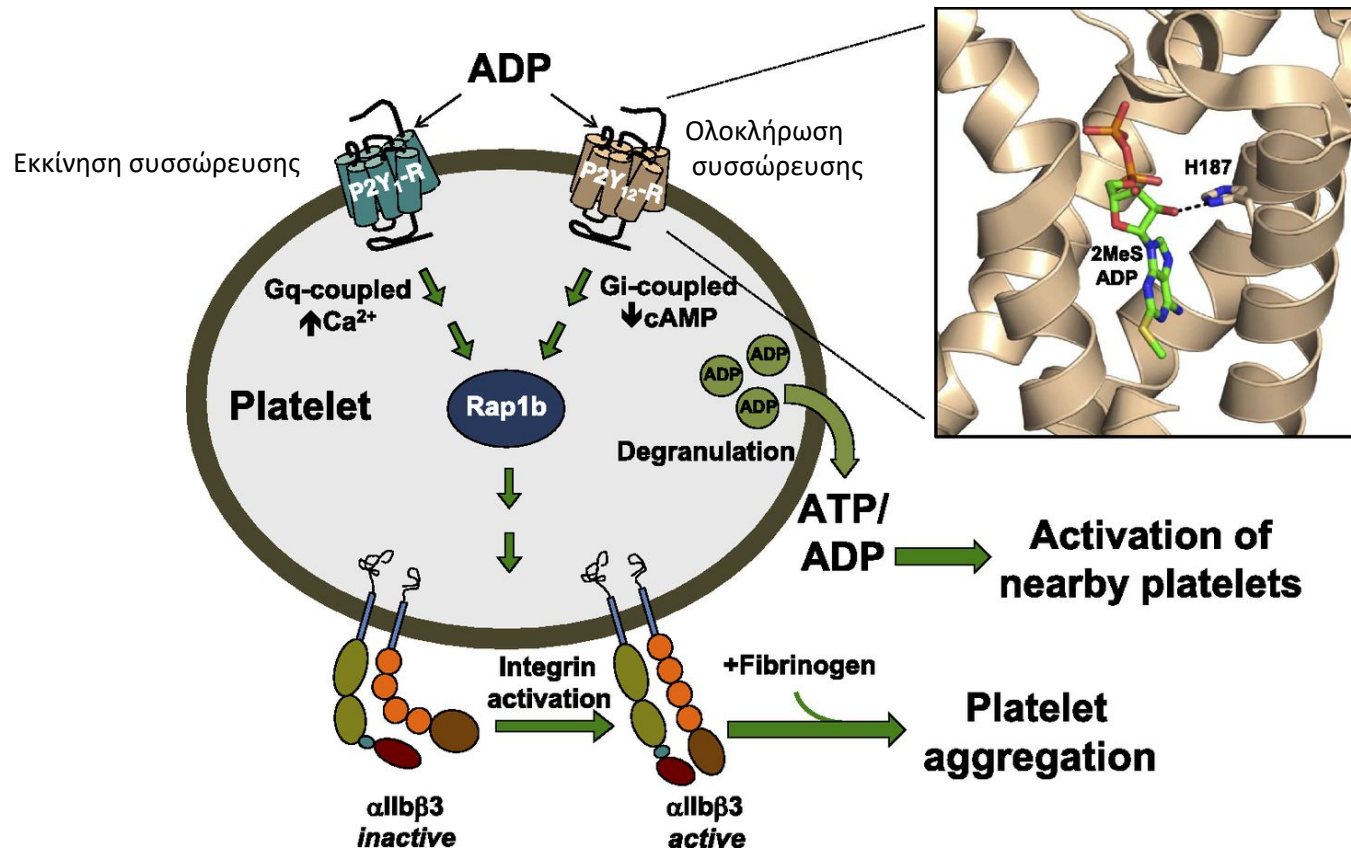
Αναστολείς PD3 και PD5

- 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
- Μη αναστρέψιμη αναστολή
- Ουδετεροπενία
- 10 ημέρες διακοπή

P₂Y₁₂ αναστολείς



P₂Y₁₂ αναστολείς

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
	Απο του στόματος προφάρμακο	Απο του στόματος προφάρμακο	Απευθείας δρών απο του στόματος	Απευθείας 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 P₂Y₁₂ assay (cardiology)
- Platelet mapping portion of TEG (surgery)

REGIONAL ANAESTHESIA

Determination of residual antiplatelet activity of clopidogrel before neuraxial injections¹

H. T. Benzon^{1*}, R. J. McCarthy¹, H. A. Benzon⁴, M. C. Kendall¹, S. Robak¹, P. F. Lindholm², P. G. Kallas³ and J. A. Kotz¹

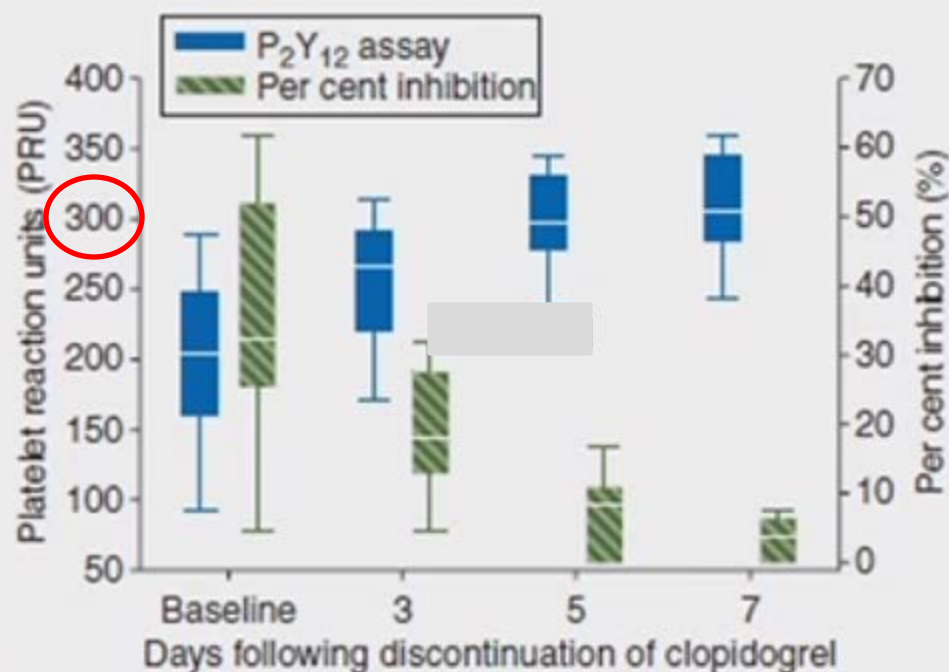
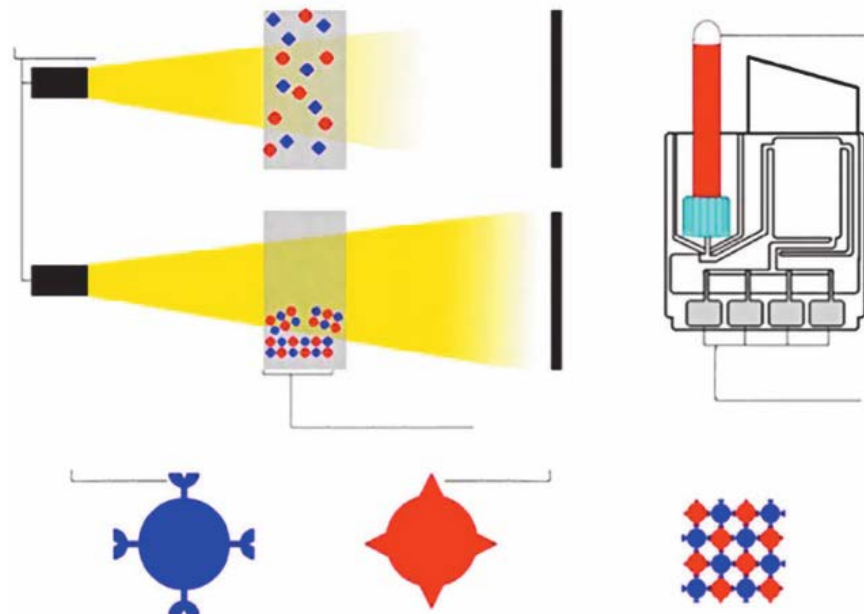


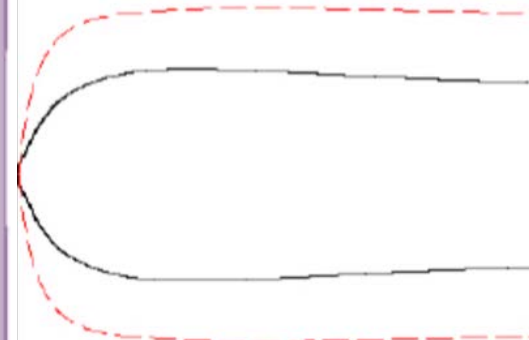
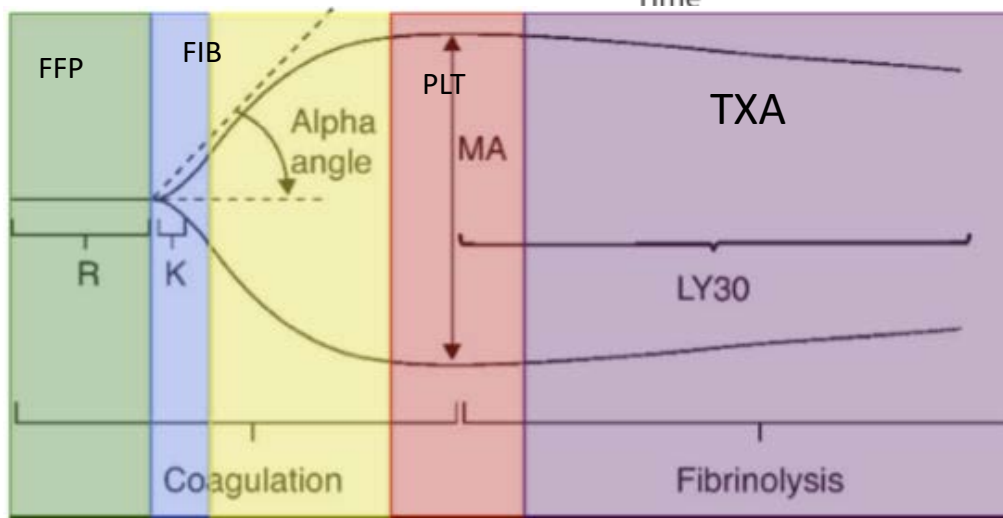
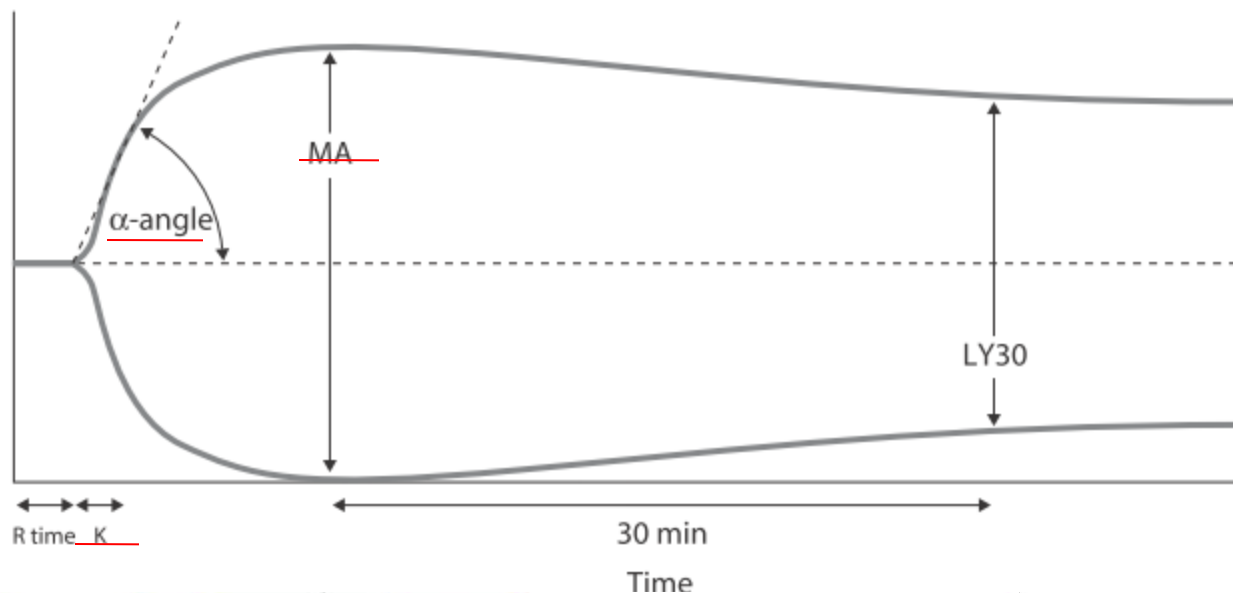
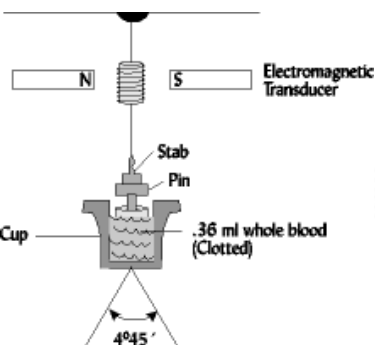
Fig 1 Changes in platelet aggregation measured in PRU and calculated per cent inhibition using a P₂Y₁₂ specific assay (VerifyNow[®], Accumetrics) after discontinuation of clopidogrel therapy in patients awaiting neuraxial steroid injection.

Προεγχειρητικός έλεγχος αιμοπεταλίων

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



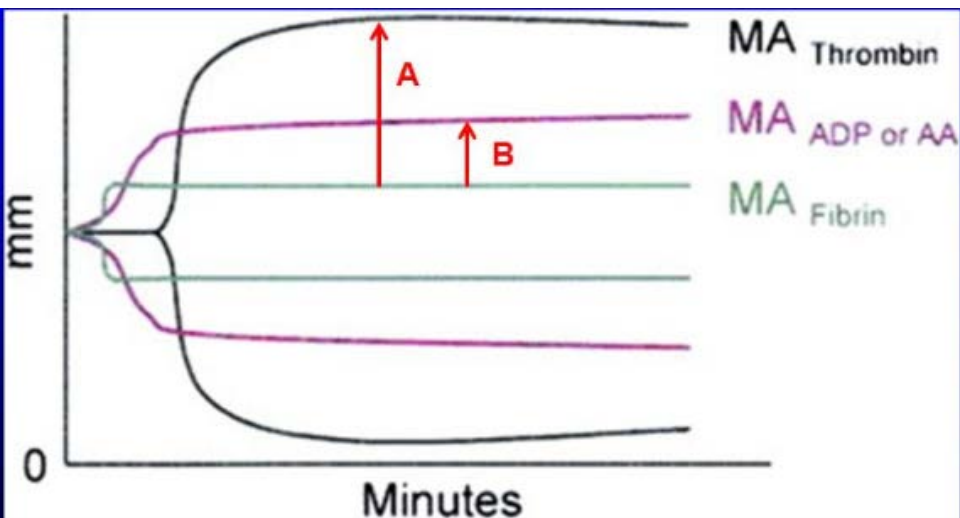
Θρομβοελαστογραφία - βασική τεχνική



ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ

Τροποποιήσεις – βελτιώσεις στην τεχνική

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



$B < A \rightarrow$ μειωμένη απάντηση στο AA ή στο ADP



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.

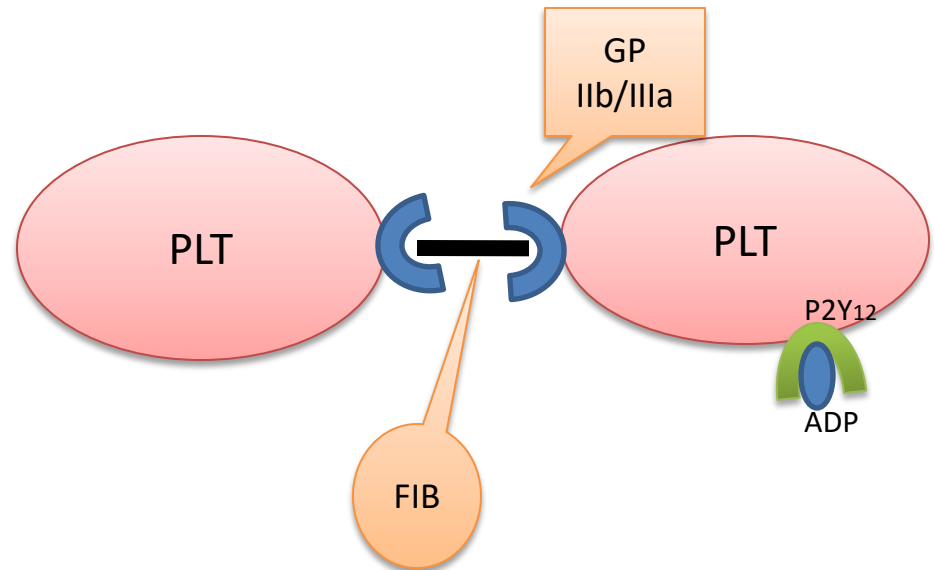
Stage 1
Hypercoagulable state with
secondary fibrinolysis



Stage 2
Hypocoagulable state

Αναστολείς GP IIb/IIIa

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



- Adhesion
- Activation
- Aggregation

abciximab

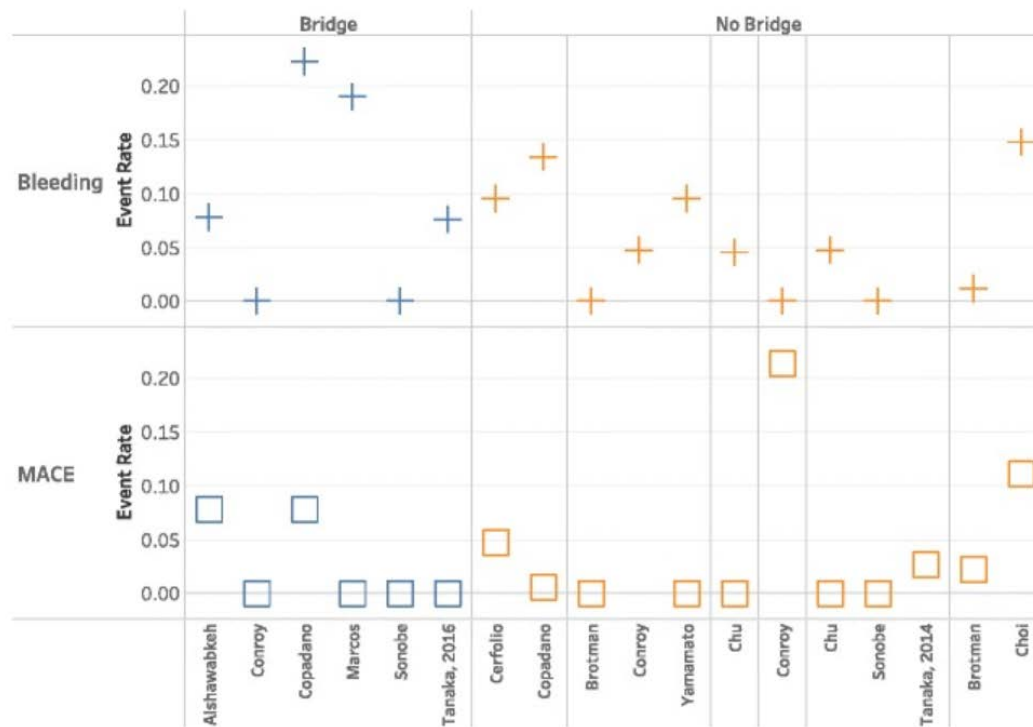
- Το αποτελεσματικότερο απο τα τρία
- Δράσεις εως και 2 εβδομάδες απο τη διακοπή του
- Αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική δράση
- Διακοπή 48 ώρες για αφαίρεση επισκληρίδιου καθετήρα
- Έλεγχος αριθμού αιμοπεταλίων

tirofiban, eptifibatide

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

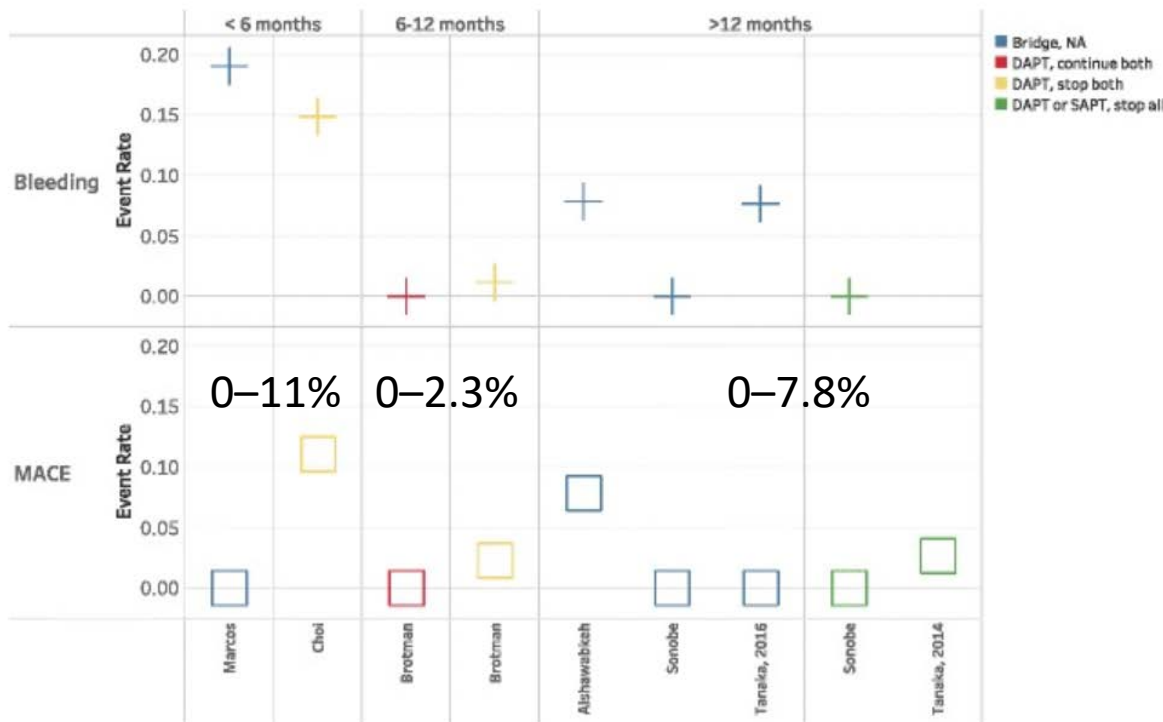
Στρατηγικές «bridging» περιεγχειρητικά σε ασθενείς με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω PCI

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



Χρόνος απο PCI σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση

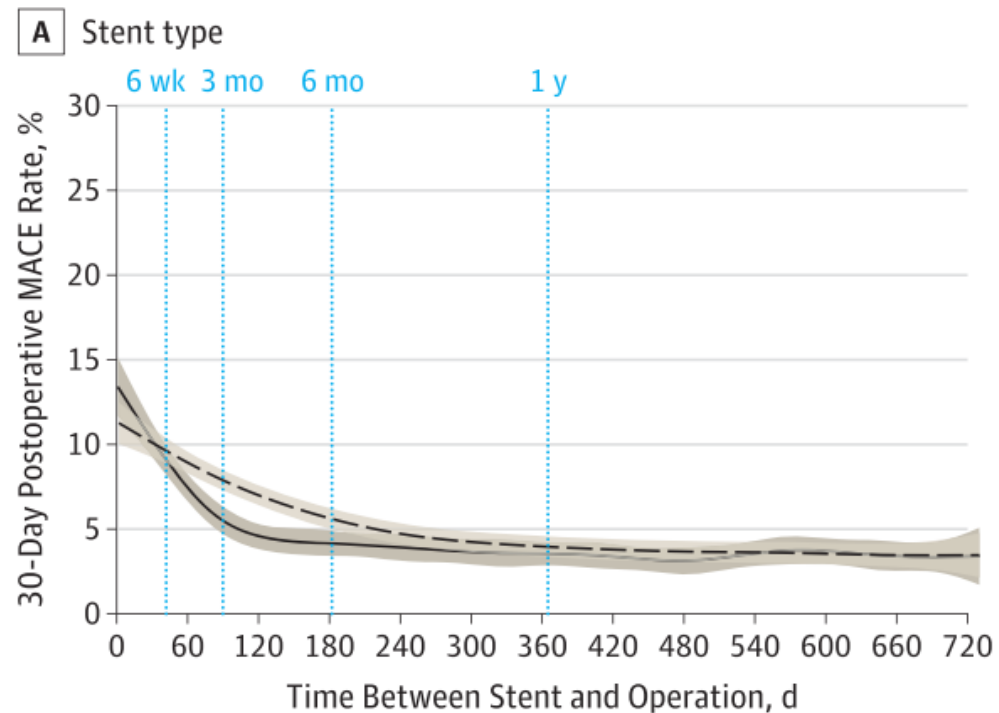
- 1 μήνας → BMS
- 12 μήνες → DES



% 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

- 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

Επανάναρξη 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 $t_{1/2}$ el στίς 4 – 6 ώρες

- Enoxaparin
 - Προφυλακτική δόση → διακοπή 12 ώρες
 - Θεραπευτική δόση → διακοπή 24 ώρες
 - Επανέναρξη 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
 - $t_{1/2} \text{ el} \rightarrow 16 \text{ h}$
- Προσοχή σε χορήγηση x 2

Desirudin, Iepirudin

- 1^{ης} 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 → $t_{1/2}$ el 17 – 21 ώρες

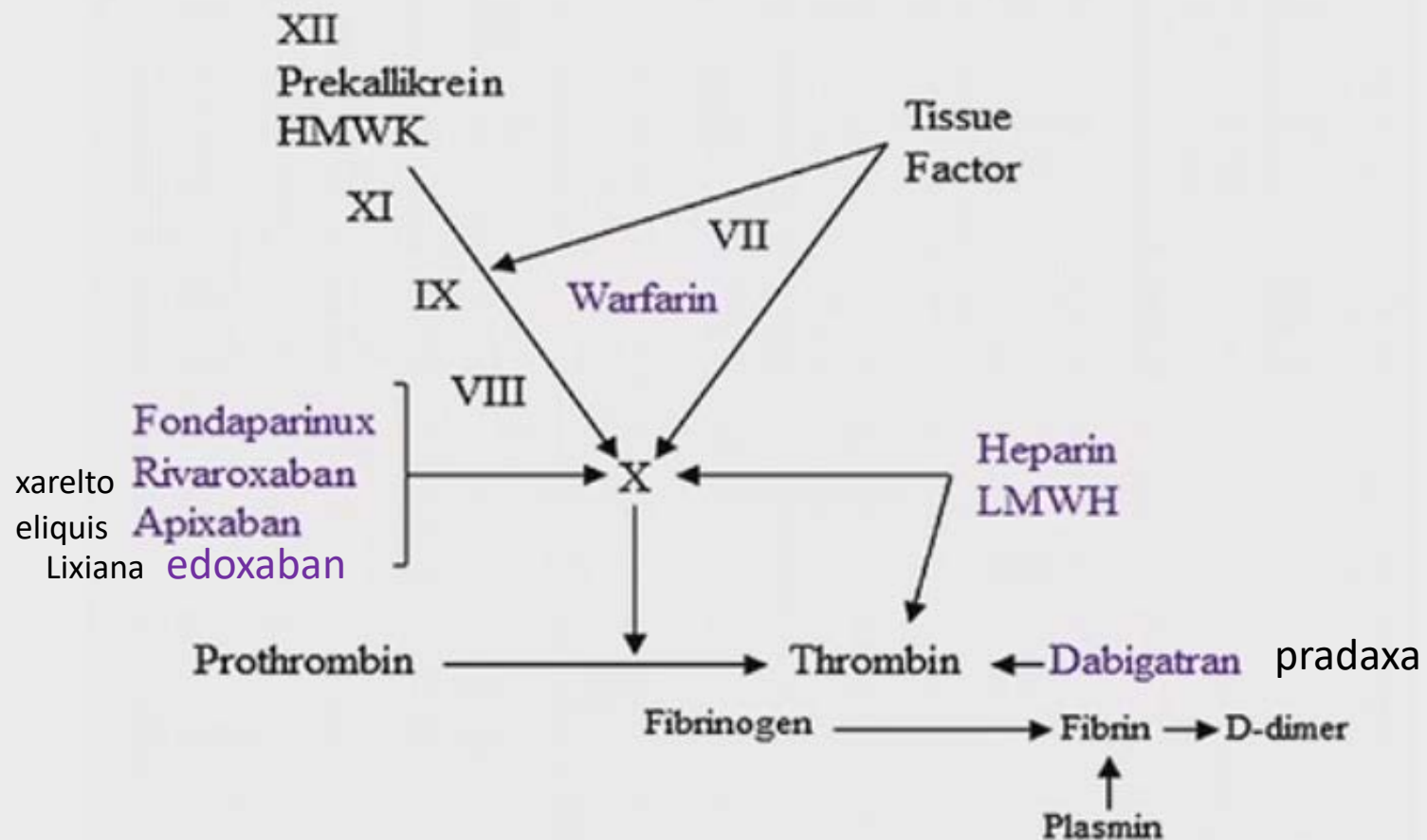
Υψηλος κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών απο την περιοχική αναισθησία

- Συνθετικός αναστολέας του Χα
- $5 \times t_{1/2}$ el → 5 ημέρες
- Διακοπή 36 – 42 ώρες χωρίς τη χρήση επισκληρίδιου καθετήρα
- ASRA → Μια προσπάθεια, ατραυματική τεχνική, χωρίς επισκληρίδιο καθετήρα
- Επανέναρξη στις 6 – 12 ώρες
- Αφαίρεση τυχόν επισκληρίδιου καθετήρα 2 ώρες πριν την 1^η 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 απο EBP (MRI)
 - Μετά απο τις 6 ώρες σπάνια αποτελεσματική η θρομβόλυση στα ΑΕΕ
- 24h – η συνήθης επιλογή στη χειρουργική βιβλιογραφία

NOVACs – Novel Oral Anticoagulants

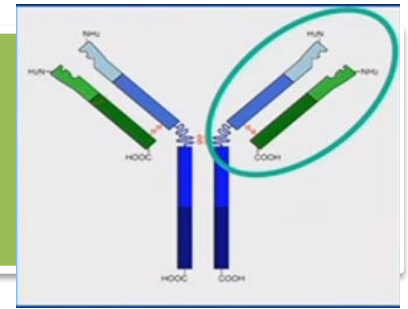
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Μεταβολισμός - αποβολή	80 % νεφρική	33 % νεφρική	25 % νεφρική	50 % νεφρική
$t_{1/2}$	12-17 h	9-13 h	7-23 h (15 h)	9-14 h
5 x $t_{1/2}$	3.5 ημέρες	3 ημέρες	3 - 4 ημέρες	3 ημέρες
Διακοπή για περιοχική τεχνική	3d CrCl > 80 ml/min	3 ημέρες	3 ημέρες	3 ημέρες
	4d 50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

NOVACs – monitoring και αναστροφή

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

praxbind

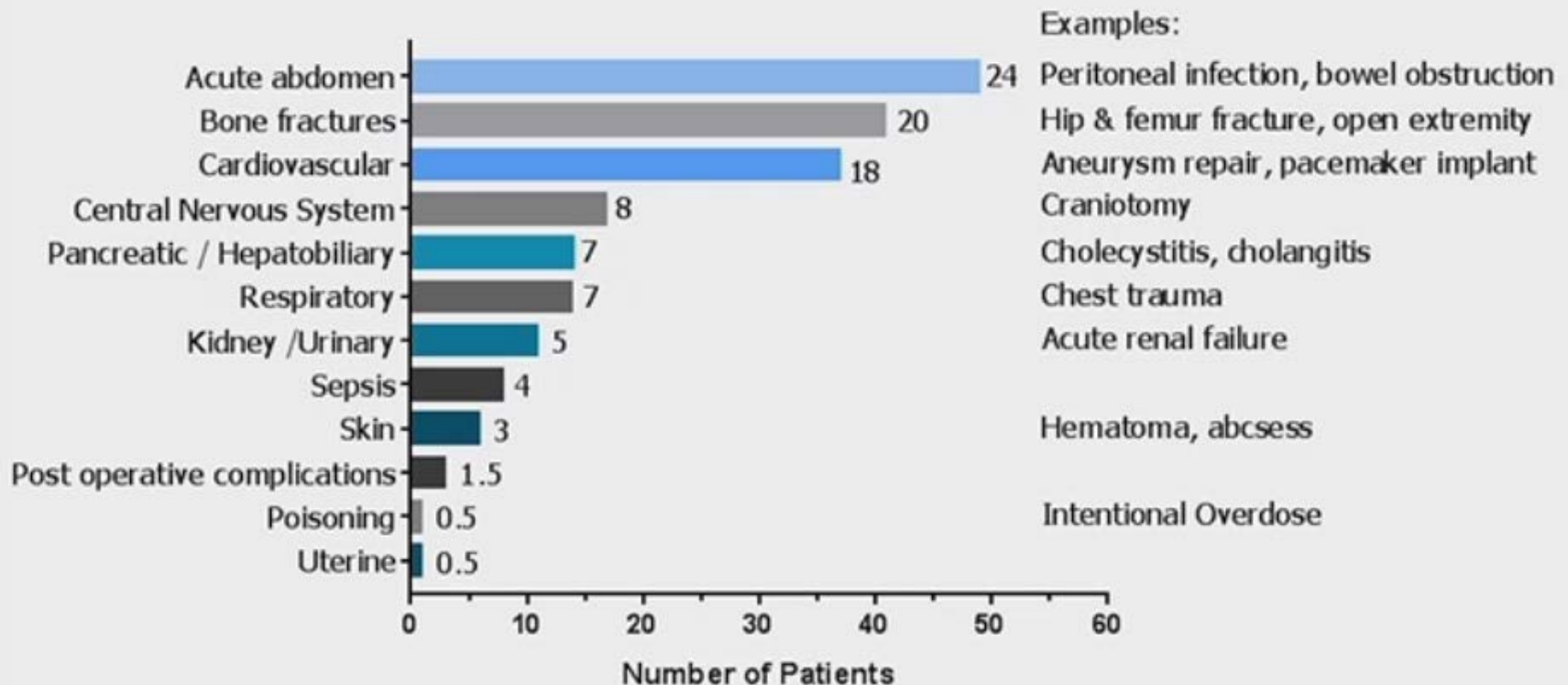
Idarucizumab (Fab τμήμα)



- 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



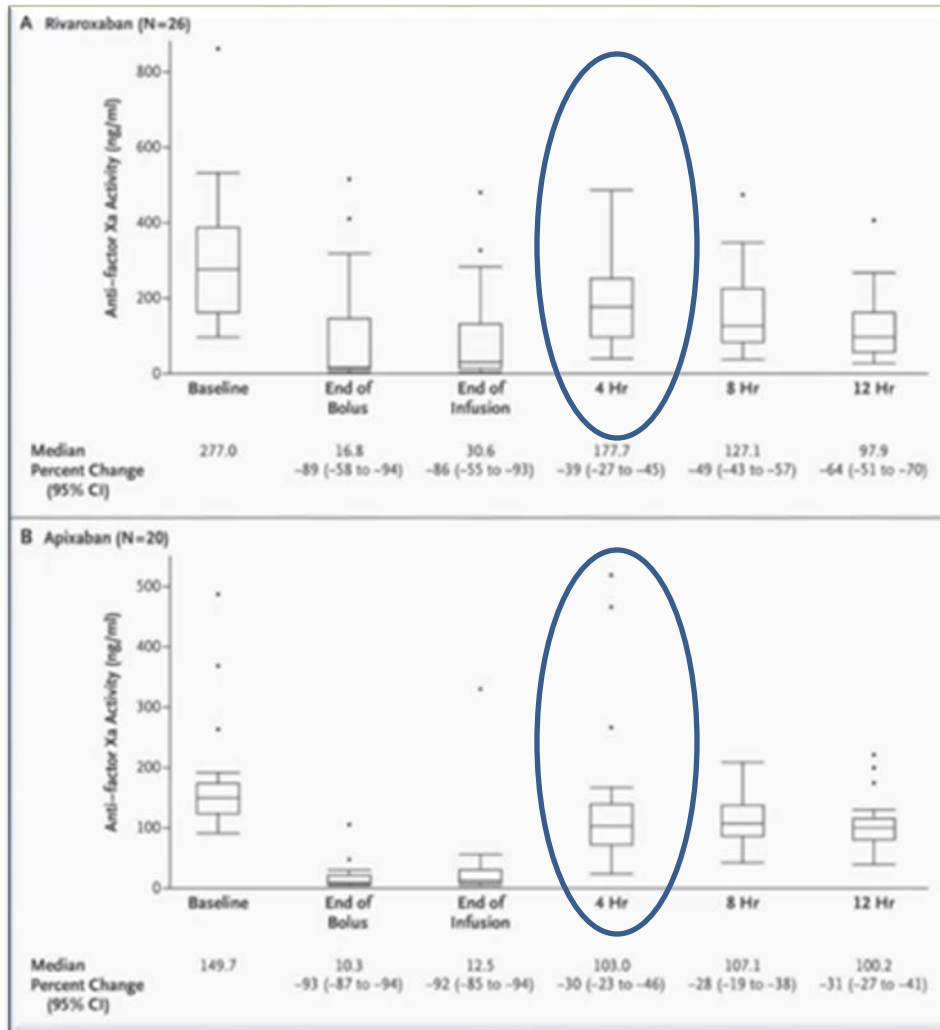
Andexanet alpha

- 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)

20 ml
500 IU

PCC

250 ml
250 IU
H₂O : 92-94 %

Πλάσμα

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 – 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 μg

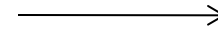
Σημαντική αιμορραγία

TXA
1gr φόρτιση, 1gr σε 8 ώρες

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

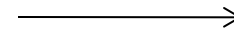
θ, Ca, PH

FIB < 1.5-2 gr/L



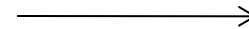
FIB 25-50 mg/kg
Κρυοΐζημα 8-10 U

PLT < 100000/ mm³



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

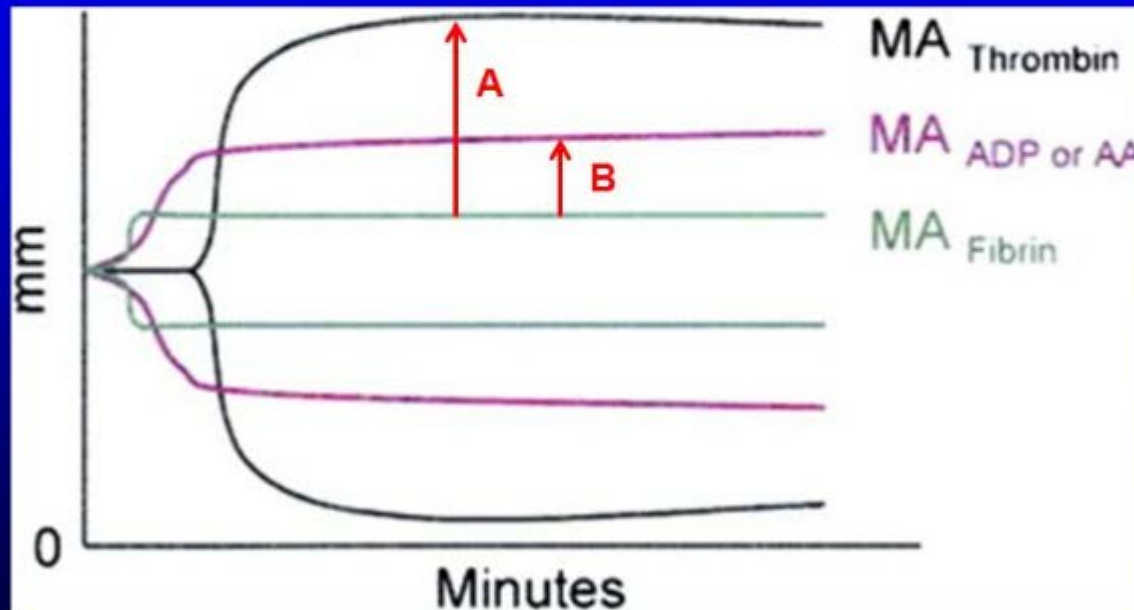
Platelet mapping

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
- nonelective surgical presentation and conditions associated
- with advanced ischemic cardiac disease. The time between
- coronary stent implantation and noncardiac surgery pro-
- vided less explanatory importance. Stent type among those pa-
- tients undergoing surgery more than 6 months after stent place-
- ment was not significantly associated with MACE. Complete
- APT cessation in the perioperative period was also not asso-
- ciated with MACE. Guidelines recommending prolonged de-
- lay and continued use of APT for patients with DES should be
- reevaluated.