

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ/ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΥΤΟΜΑΤΗ Η ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Οι αιμορραγικές επιπλοκές από αντιπηκτικά/αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ευθύνονται για το 13% περίπου των εισαγωγών σε νοσοκομείο λόγω παρενεργειών φαρμάκων και σχετίζονται με υψηλή νοσηρότητα/θνητότητα,
Η αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών εξαρτάται από την ένταση της αιμορραγίας.

1.ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

A. ΣΟΒΑΡΗ/ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΣΟΒΑΡΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Σοβαρή/δύνητικά σοβαρή θεωρείται η αιμορραγία αν χαρακτηρίζεται από ≥ 1 από τα ακόλουθα:

- Εξωτερική αιμορραγία που δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί με τα συνήθη μέσα
- Αιμοδυναμική αστάθεια (συστολική πίεση $< 90\text{mm Hg}$ ή κατά 40 mm Hg χαμηλότερη από την συνήθη ή σημεία shock;
- ανάγκη για επείγουσα επεμβατική διαδικασία, π.χ. χειρουργείο, ενδοσκόπηση, επεμβατική ακτινολογία
- ανάγκη μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών, ΣΕ ($\text{Hb} < 9\text{ gr /dl}$ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ στεφανιαίο σύμβαμα ή καρδιαγγειακή νόσο με ενδείξεις ιστικής υποξίας, $< 7\text{ gr / dl}$ σε όλους)
- αιμορραγία απειλητική για την ζωή ή σε ζωτικό όργανο όπως ενδοκρανιακή, ενδοραχιαία, ενδοοφθαλμική, αιμοθώρακας, αιμοπεριτόναιο, αιμοπερικάρδιο, ενδομυϊκό αιμάτωμα και /ή πίεση νεύρου, αίμαρθρο, οξεία αιμορραγία ΓΕΣ

B. Σε κάθε άλλη περίπτωση η αιμορραγία θεωρείται **ΜΗ ΣΟΒΑΡΗ**

2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

A. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΟΒΑΡΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Μοντέλο αντιμετώπισης ΣΟΒΑΡΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ αποτελεί η ενδοκρανιακή αιμορραγία από κουμαρινικά.

Στόχος είναι η αναστροφή της δράσης του αντιπηκτικού εντός 6-8 ωρών.

Εισαγωγή στο νοσοκομείο (ICD-10= D68.32 αιμορραγική διάθεση από εξωγενώς χορηγηθέντα αντιπηκτικά)

Χειρουργική εξέταση και απόφαση για τον τρόπο αντιμετώπισης πχ χειρουργείο, ενδοσκόπηση

Εργαστηριακός έλεγχος:

- PT, α PTT, INR, ινωδογόνο, D- DIMERS
- Γενική αίματος
- τρανσαμινάσες
- ουρία
- κρεατινίνη
- Ομάδα αίματος –διασταύρωση
- Ειδικές εξετάσεις αιμόστασης (πχ anti-Xa) μη διαθέσιμες

Ειδοποιείται το τμήμα Αιμοδοσίας για πιθανότητα χορήγησης PCC

Τύπος υπολογισμού νεφρικής κάθαρσης

Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)= (140- ηλικία) x ΣΒ / Κρεατινίνη ορού x 72 (Το αποτέλεσμα πολλαπλασιάζεται με 0.85 στις γυναίκες)

Ηλικία: (έτη)

ΣΒ : (Kg) ιδεατό βάρος

Cr : mg/dl

ΓΕΝΙΚΑ ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Διακοπή αντιπηκτικής/αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

Καταγραφή του φαρμάκου (κουμαρινικά, LMWH, UH, Arixtra, Pradaxa, Xarelto, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη)

Καταγραφή της δόσης, του χρόνου λήψης της τελευταίας δόσης αντιπηκτικού/αντιαιμοπεταλιακού

Υπολογισμός υπολειπομένης αντιπηκτικής δράσης βάσει του χρόνου ημιζωής του σκευάσματος

Υπολογισμός υπολειπομένης αντιαιμοπεταλιακής δράσης βάσει του χρόνου ημιζωής ζώης των αιμοπεταλίων

Αναζήτηση αιτίας/ προέλευσης αιμορραγίας (ενδοσκόπηση, απεικονιστικές μέθοδοι)

Εφαρμογή μηχανικής πίεσης (αν είναι εφικτό)

Αποκατάσταση αιμοδυναμικής ισορροπίας με ενδοφλέβια υγρά και μεταγγίσεις ΣΕ.

Νεφρική λειτουργία (υπολογισμός νεφρικής κάθαρσης σε λήψη Pradaxa, Xarelto)

Ηπατική λειτουργία

ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

1.Κουμαρινικά (sintrom, warfarin, parwarfin)

Εργαστηριακός έλεγχος αντιπηκτικής δράσης: INR

ΑΝΤΙΔΟΤΟ: βιταμίνη Κ, PCC (prothrombin complex concentrate), ΦΚΠ

Α) Αιμορραγία υπό θεραπευτικά επίπεδα INR πρέπει να ελέγχεται ως προς το αίτιο (πχ αιματουρία για καρκίνο ουροδόχου κύστης)

Χορήγηση βιταμίνης Κ (προτιμάται η IV χορήγηση από του στόματος)

Δοσολογία 1–3 mg βιταμίνης Κ i.v.

Επανελέγχος INR σε 6–8 ώρες μετά την IV χορήγηση vitamin K

Αλλεργικές αντιδράσεις δεν είναι συχνές σε IV χορήγηση vitamin K με τα νεότερα σκευάσματα.

Β) Αν η τιμή INR είναι υπερθεραπευτική χορηγείται PCC (prothrombin complex concentrate , συμπυκνωμένοι παράγοντες πήξης II, VII, IX, X, Beriplex and Octaplex, Δόση 25 -50 U/kg) μαζί με vitamin K 5-10 mg IV (konakion Amp 10mg).

NICE 2015 p296			
INR προ θεραπείας	2.0 – 3.9	4.0 – 6.0	> 6.0
Beriplex δόση ml/kg ΣΒ	1	1.4	2
Beriplex δόση IU (Factor IX)/kg ΣΒ	25	35	50
Το ΣΒ λαμβάνεται υπόψιν έως της τιμής των 100 Kg –max dose	2500	3500	5000

Εργαστηριακός έλεγχος αναστροφής: INR

Αναμένεται επάνοδος μεταξύ 1.2 – 2.0 εντός 10 min στο 79% -100% των περιπτώσεων.

Δεν έχουν αναφερθεί θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Το PCC θεωρείται αποτελεσματικότερο του ΦΚΠ όσον αφορά τον χρόνο αναστροφής του INR και επίσης στερείται των παρενεργειών του ΦΚΠ όπως υπερφόρτωση κυκλοφορίας, οξεία βλάβη των πνευμόνων σχετιζόμενη με τη μετάγγιση (TRALI), αλλεργική και πυρετική αντίδραση κλπ.

Για την χορήγησή του από την Αιμοδοσία συμπληρώνεται το ειδικό έντυπο (E.22-2).

ΦΚΠ χορηγείται μόνο αν δεν υπάρχει διαθέσιμο PCC σε δόση 15–30 ml/kg ταχέως IV. Ειδοποιείται η Αιμοδοσία

Χρειάζεται αποστολή ΑΙΤΗΣΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ στην ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ και ΑΙΤΗΣΗ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ (Η απόψυξη του ΦΚΠ απαιτεί περίπου 30 λεπτά).

Η ελάχιστη δόση ΦΚΠ είναι ~15 mL/kg (περίπου 4 μονάδες ΦΚΠ= ~1000 mL

Αν και ανασυνδυασμένος παράγων VII (rFVIIa, NovoSeven®) θεωρείται off label για την αναστροφή των αντιπηκτικών, χρησιμοποιείται σε απελπιστικές καταστάσεις, όταν έχουν αποτύχει όλα τα προηγούμενα μέτρα και μετά από προσεκτική εξέταση όφελος/κίνδυνος.

Τον παράγοντα rFVIIa αναζητούμε σε Κέντρα Αιμορροφιλικών (ΛΑΙΚΟ, ΙΓΝΑ) μετά από ειδικό αίτημα που αποστέλλεται με fax(συνεννόηση με Αιμοδοσία)

2.ΚΛΑΣΙΚΗ ΗΠΑΡΙΝΗ (UFH)

Εργαστηριακός έλεγχος αντιπηκτικής δράσης APTT

Λόγω του σύντομου χρόνου ημισείας ζωής (30 λεπτά) η αιμορραγία συχνά ελέγχεται και μόνο με την διακοπή της ηπαρίνης.

ΑΝΤΙΔΟΤΟ η θειϊκή πρωταμίνη.

Η UFH αναστρέφεται γρήγορα με θειϊκή πρωταμίνη. Η δόση της υπολογίζεται από την ποσότητα της UFH που έχει χορηγηθεί τις 2 προηγούμενες ώρες.

1 mg θειϊκής πρωταμίνης εξουδετερώνει 80–100 units UFH. Χορηγείται αργά ενδοφλέβια < 5 mg / min. Μέγιστη δόση 50 mg

Πχ. Σε χορήγηση UFH 1250 units/h IV απαιτείται 25 mg θειϊκής πρωταμίνης.

Αιμορραγία μετά από bolus 5000 units UFH απαιτεί 50 mg θειϊκή πρωταμίνη. Ο χρόνος ημισείας ζωής της θειϊκής πρωταμίνης είναι 7 λεπτά ,(μικρότερος της UFH), και ίσως σε ΥΔ χορήγηση UFH χρειασθεί επανάληψη της δόσης

Εργαστηριακός έλεγχος αναστροφής: APTT.

Η θειϊκή πρωταμίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αλλεργική αντίδραση με αναφυλαξία, με υπόταση, βρογχόσπασμο, και εξάνθημα στο 10% των ασθενών. Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση (πχ ινσουλίνη) Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για αλλεργία πρέπει να γίνει προετοιμασία με κορτικοστεροειδή και αντισταμινικά.

3. ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΗΠΑΡΙΝΗ (LMWH)

Εργαστηριακός έλεγχος αντιπηκτικής δράσης: anti-Xa (διαθέσιμος, συνεννόηση με αιμοδοσία, 1 σωληνάριο με μπλέ πώμα)

Αν και το APTT παρατείνεται σε κάποια σκευάσματα δεν είναι κατάλληλο για την εκτίμηση της αντιπηκτικής δράσης.

ΑΝΤΙΔΟΤΟ: η θειϊκή πρωταμίνη. Η θειϊκή πρωταμίνη αναστέλλει περίπου το 60% της LMWH

Χορήγηση LMWH εντός των προηγούμενων 8 ωρών από την διόρθωση:

Δοσολογία: 1 mg / 100 anti-Xa units of LMWH. Σε αποτυχία αναστολής της αιμορραγίας επιπλέον 0,5 mg/ 100 anti-Xa units

Χορηγείται αργά ενδοφλέβια < 5 mg / min. Μέγιστη δόση 50 mg.

Χορήγηση LMWH σε διάστημα μεγαλύτερο των προηγούμενων 8 ωρών απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις

Εργαστηριακός έλεγχος αναστροφής: όχι εφικτός

Σε απελπιστικές καταστάσεις εφόσον έχει αποτύχει η πρωταμίνη και θεωρείται ότι υπάρχει υπολειμματική ακόμα δράση,

μπορεί να χορηγηθεί rFVIIa 20- 120 lg/kg.

4. Fondaparinux(Arixtra)

Εργαστηριακός έλεγχος αντιπηκτικής δράσης anti-Xa (όχι διαθέσιμος)

Παρατηρείται παράταση PT,APTT αλλά δεν είναι κατάλληλο για την εκτίμηση της αντιπηκτικής δράσης

Ο χρόνος ημισείας ζωής είναι 17–20 h και έως και 72 h όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <30 ml/min

ΑΝΤΙΔΟΤΟ όχι ειδικό

Σε απελπιστικές καταστάσεις 90 lg/kg rFVIIa (Novoseven)

Εργαστηριακός έλεγχος αναστροφής: όχι εφικτός

5. Dabigatran (Pradaxa)

Εργαστηριακός έλεγχος αντιπηκτικής δράσης ECT (όχι διαθέσιμος)

Παρατηρείται παράταση PT↑,APTT↑, (~2x σε trough level ισοδυναμεί με προφυλακτική δόση LMWH) και ↓νωδογόνου αλλά δεν είναι κατάλληλες για την εκτίμηση της αντιπηκτικής δράσης

Παρατηρείται παράταση TT↑↑↑ (πολύ ευαίσθητη εξέταση, κφ τιμή σημαίνει μηδενικά επίπεδα φαρμάκου)

ΑΝΤΙΔΟΤΟ

Ειδικό αντίδοτο;Praxibind 5mg IV [2 φιαλίδια (2,5g/50ml) έτοιμα προς χρήση]

Επανάρξη Pradaxa 24 ώρες μετά το αντίδοτο

Σε περίπτωση μη ύπαρξης ειδικού αντιδότη

Χορήγηση dabigatran εντός των προηγούμενων 2 ωρών από την διόρθωση χορηγείται ενεργός άνθρακας (30-50 gr)

Συστήνεται επίσης Νεφρική αιμοδιύλιση

Σε απελπιστικές καταστάσεις χορηγείται PCC, και rFVIIa.

Εργαστηριακός έλεγχος αναστροφής: όχι εφικτός

6. Rivaroxaban (Xarelto)

Εργαστηριακός έλεγχος αντιπηκτικής δράσης anti-Xa (όχι διαθέσιμος)

Παρατηρείται παράταση PT↑,APTT↑, (παράταση 2x σε trough level ισοδυναμεί με προφυλακτική δόση LMWH)

ΑΝΤΙΔΟΤΟ όχι ειδικό

Σε απελπιστικές καταστάσεις χορηγείται PCC, και rFVIIa .

Εργαστηριακός έλεγχος αναστροφής: όχι εφικτός

Χρήση εξετάσεων πήξης ρουτίνας

Table 1. Effects of DOACs on coagulation testing and recommended testing

Drug Class	DOAC	Conventional Coagulation Testing			Specialized Coagulation Testing		
		PT	APTT	TT	dTT	ECT/EC A	Anti-Xa Activity
Direct Thrombin Inhibitor	Dabigatran	↑/↔	↑	↑	↑	↑	N/A
Factor Xa Inhibitor	Rivaroxaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑
	Apixaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑
	Edoxaban	↑/↔	↑/↔	N/A	N/A	N/A	↑

Color key: red, inappropriate testing; yellow, may be useful for excluding clinically relevant drug levels and may approximate drug levels; green, best test available. Adapted from Siegal et al²⁰ with permission.
↑, increase; ↓, decrease; ↔, no change; N/A, not advised.

ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΥΠΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Ειδικά σε περίπτωση κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης (ΚΕΚ) απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο για 24 ώρες και αξονική τομογραφία CT άμεσα επί νευρολογικών σημείων ή εντός 4-6 ωρών.

Επίσης άμεση CT απαιτείται σε εκχυμώσεις, ανοικτό τραύμα προσώπου ή κρανίου, ή επίμονη κεφαλαλγία

Εργαστηριακός έλεγχος:

- Επί λήψης κουμαρινικών: INR
- Επί λήψης Pradaxa ή rivaroxaban: PT, APTT
- Επί λήψης LMWH: Anti-Xa
- Επί λήψης UH: APTT

Επί υπερθεραπευτικού εργαστηριακού αποτελέσματος απαιτείται άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής, όπως περιγράφεται στα αντίστοιχα κεφάλαια.

Η αντιπηκτική αγωγή διατηρείται για 4 βδομάδες στα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα (πχ INR ~ 2) μετά από σοβαρό τραύμα στο κεφάλι και αρνητική CT.

Σε υποψία εγκεφαλικής αιμορραγίας απαιτείται άμεση αναστροφή (ίδη παράγραφο για το αντίστοιχο αντιπηκτικό) πριν το αποτέλεσμα της CT/Εργαστηριακού ελέγχου (πχ INR).

Υπάρχει το ενδεχόμενο καθυστερημένης εκδήλωσης της εγκεφαλικής αιμορραγίας παρά την αρχική αρνητική CT.

Επανάρξηση αντιπηκτικών γίνεται στο νοσοκομείο με γέφυρα UFH ή LMWH κάτω από επιμελή παρακολούθηση εργαστηριακή και κλινική αναλόγως της κλινικής ένδειξης της αντιπηκτικής αγωγής.

7.ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόλη

Εργαστηριακός έλεγχος αντιαιμοπεταλιακής δράσης (PFA-100, VERIFY, **μη διαθέσιμος**)

Χρειάζεται εκτίμηση από καρδιολόγο για την απόφαση διακοπής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, ειδικά σε stent εντός 6μήνου.

Αναμένεται ελάττωση της αντιαιμοπεταλικής δράσης ~10% ανά ημέρα διακοπής του αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου.

Επί σημαντικής αιμορραγίας χορηγούνται 1-3 δόσεις αιμοπεταλίων (1 μονάδα αιμοπεταλίων/ 10Kg).

Χορήγηση δεσμοπρεσσίνης (DDAVP) επί απειλητικής για την ζωή αιμορραγία

Εργαστηριακός έλεγχος αντιαιμοπεταλιακής δράσης-in vitro χρόνος ροής (όχι διαθέσιμος)

ΟΥΣΙΑ	Χρόνος από την χορήγηση του φαρμάκου που η χορήγηση αιμοπεταλίων έχει μειωμένη δράση (ώρες)	Χρόνος έως την πλήρη αποκατάσταση της λειτουργικότητας μετά την διακοπή (ημέρες)
Aspirin	2	5-7
Clopidogrel	12	5-7
Ibuprofen	6	1
Prasugrel	16-18	5-7
Ticagrelor	18-26	3-5

B.ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΗ ΣΟΒΑΡΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες

Αντιμετώπιση (και από μονάδα πρωτοβάθμιας περίθαλψης) πχ επιποματισμός ρινορραγίας, πλύσεις στοματικής κοιλότητας με αμπούλες tranexamic acid (transamin)

Παραλείπονται 1-2 δόσεις αντιπηκτικού.

Επί Κουμαρινικών και υπερθεραπευτικού INR, χορηγείται και βιταμίνη K 1-3mg από το στόμα (αντίστοιχη ποσότητα από konakion Amp 10mg σε μικρή ποσότητα πορτοκαλάδας).

Αν η αιμορραγία δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί συμβατικά θεωρείται πλέον ως **ΣΟΒΑΡΗ/ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΣΟΒΑΡΗ** και απαιτείται άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής και εισαγωγή στο νοσοκομείο (ίδη παράγραφο Α).

Οι Συντάκτες

Γάφου Ανθήτη, Αιματολόγος

Φιλντίσης Γεώργιος, Εντατικολόγος

Καλιακμάνης Ανδρέας, Παθολόγος

Βάϊερ Ούρσουλα, Αγγειοχειρουργός

Αυγερόπουλος Γεώργιος, Καρδιολόγος

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Makris M, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. Br J Haematol. 2013 Jan;160(1):35-
2. G. Pernod et al. / Thrombosis Research 126 (2010) e167–e174
3. David Keeling. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin –4th edition, British Journal of Haematology, 2012, 160, 35–46
4. British Journal of Haematology, 2017,176.365-
5. Hematology 2016 Reversing vitamin K antagonists: making the old new again