

Αντιθρομβωτική αγωγή



Θ. Θεοδωρίδης
Διευθυντής,
Αιματολογικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Αντιθρομβωτική αγωγή

Σκοπό έχει την παρεμπόδιση του σχηματισμού και τον περιορισμό της επεκτάσεως του θρόμβου στον αυλό των αγγείων.

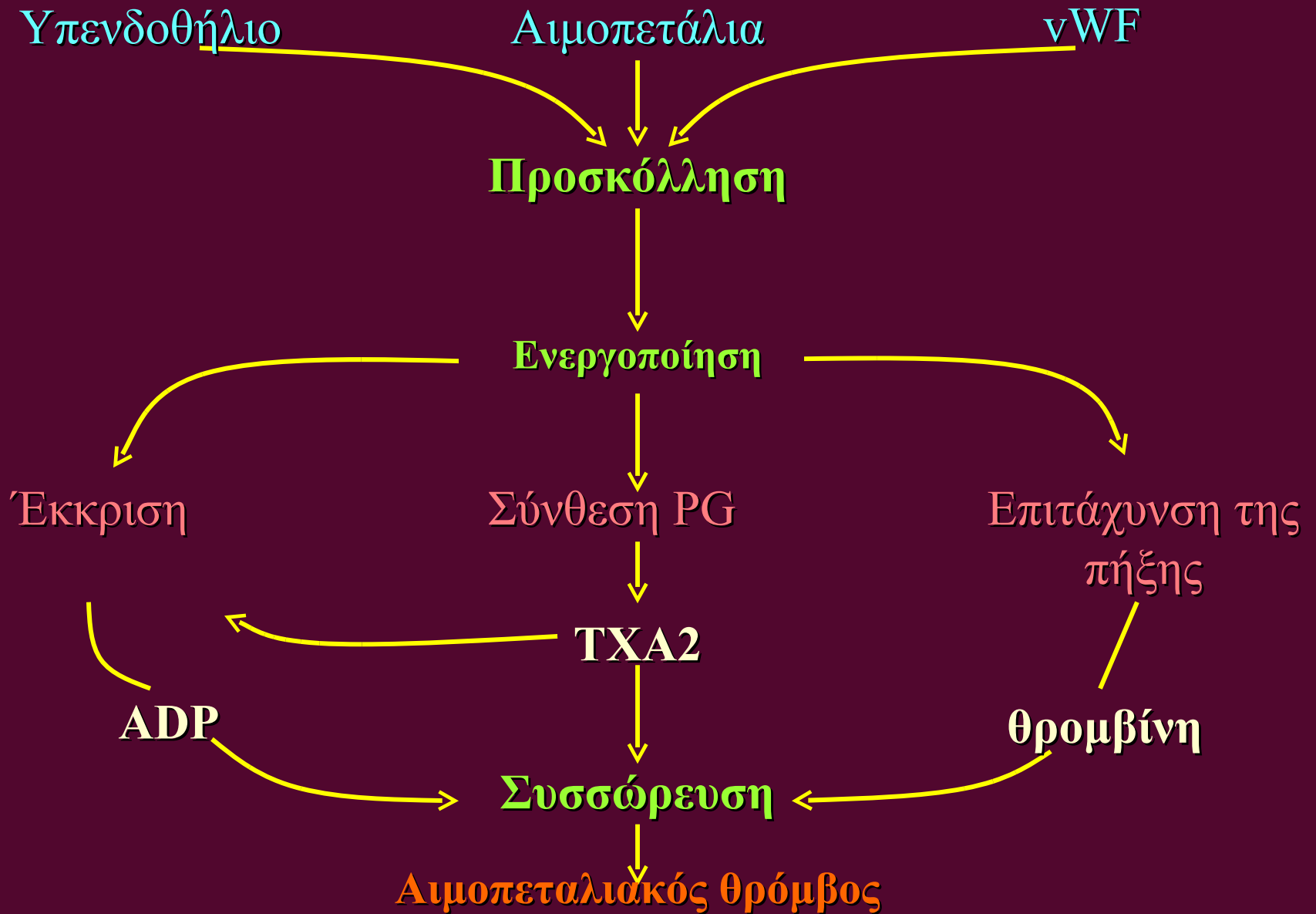
Αντιθρομβωτικά φάρμακα

- Αντιαιμοπεταλιακά
- Αντιπηκτικά

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

- Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα αποτρέπουν τη συσσώρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων.
- Απαραίτητα για πάσχοντες από:
Στεφανιαία νόσο, στενώσεις καρωτίδων, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αρτηριοπάθεια, σε ασθενείς με συμπτωματολογία αθηροσκλήρυνσης.

Αρχική αιμόσταση



Αντιαιμοπεταλιακά

Αποτρέπουν τη συσσώρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

- ❑ Ασπιρίνη (Aspirin, Salospir, Egicalm)
- ❑ Κλοπιδογρέλη (Plavix)
- ❑ Τικλοπιδίνη (Ticlid)
- ❑ Διπυριδαμόλη (Persantin)
- ❑ Ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων Abciximab (Reo Pro)

Ασπιρίνη

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Aspirin, Salospir)

Ακετυλοσαλικυλική λυσίνη (Egicalm)

Αναστέλλει τη δράση της κυκλοξυγενάσης των αιμοπεταλίων \longrightarrow αναστολή του σχηματισμού της Θρομβοξάνης (TXA₂) Προσταγλαδίνη.

Δράση αγγειοσυσταλτική.

Επίταση της συσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Ασπιρίνη ΙΙ

- Αναστέλλει την έκλυση του ADP.
- Αναστέλλει τη φλεγμονώδη διαδικασία και προφυλάσσει τις LDL από την οξειδωσή τους.
- Δράση πιο αποτελεσματική με βιταμίνη E.

Ασπιρίνη III

Παρενέργειες:

- Αιμορραγίες από το πεπτικό
 - Ναυτία
 - Διάρροια
 - Θρομβοπενία
-

Τικλοπιδίνη - Ticlid

- ❑ Θειενοπυριδίνη. Αναστέλλει την προκαλούμενη από το ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων.
- ❑ Αποκλεισμός των υποδοχέων ADP της μεμβράνης των αιμοπεταλίων.
- ❑ Ουδετεροπενία, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, ηπατική δυσλειτουργία με διάρροια και εξάνθημα.

Κλοπιδογρέλη - Plavix

- Παρόμοια δράση με την τικλοπιδίνη.
- Λιγότερες παρενέργειες, καλύτερα αποτελέσματα.
- Σπάνια, διάρροια ή σοβαρό εξάνθημα.
- Έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερικές αγγειοπάθειες.

Διπυριδαμόλη - Persantin

- Αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης.
- Αποκλείει την επαναπρόσληψη αδενοσίνης στα αιμοπετάλια.
- Συνδυασμός με ασπιρίνη προφυλάσσει από ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια.

Abciximab - Reo Pro

- ❑ Φυσικός ανταγωνιστής των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων.
 - ❑ Αγγειοπλαστική των στεφανιαίων.
 - ❑ Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
 - ❑ Εξωσωματική κυκλοφορία.
 - ❑ Επανασυραγγοποίηση των στεφανιαίων.
 - ❑ Χορηγούνται ενδοφλεβίως.
-

Αποτελεσματικότητα

- Η χορήγηση των αντιαιμοπεταλιακών αναστέλλει τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων για μια εβδομάδα.
- Η διακοπή, αποκαθιστά τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων σε 7 – 10 μέρες.
- Το όφελος εξαρτάται από τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων.

Αντιπηκτικά φάρμακα

Τα αντιπηκτικά φάρμακα αναστέλλουν τη θρομβίνη, καθώς και κάποιους από τους παράγοντες που συμμετέχουν στο μηχανισμό της πήξης, αποτρέποντας με αυτόν τον τρόπο την περαιτέρω παραγωγή ινικής.

Αντιπηκτικά φάρμακα

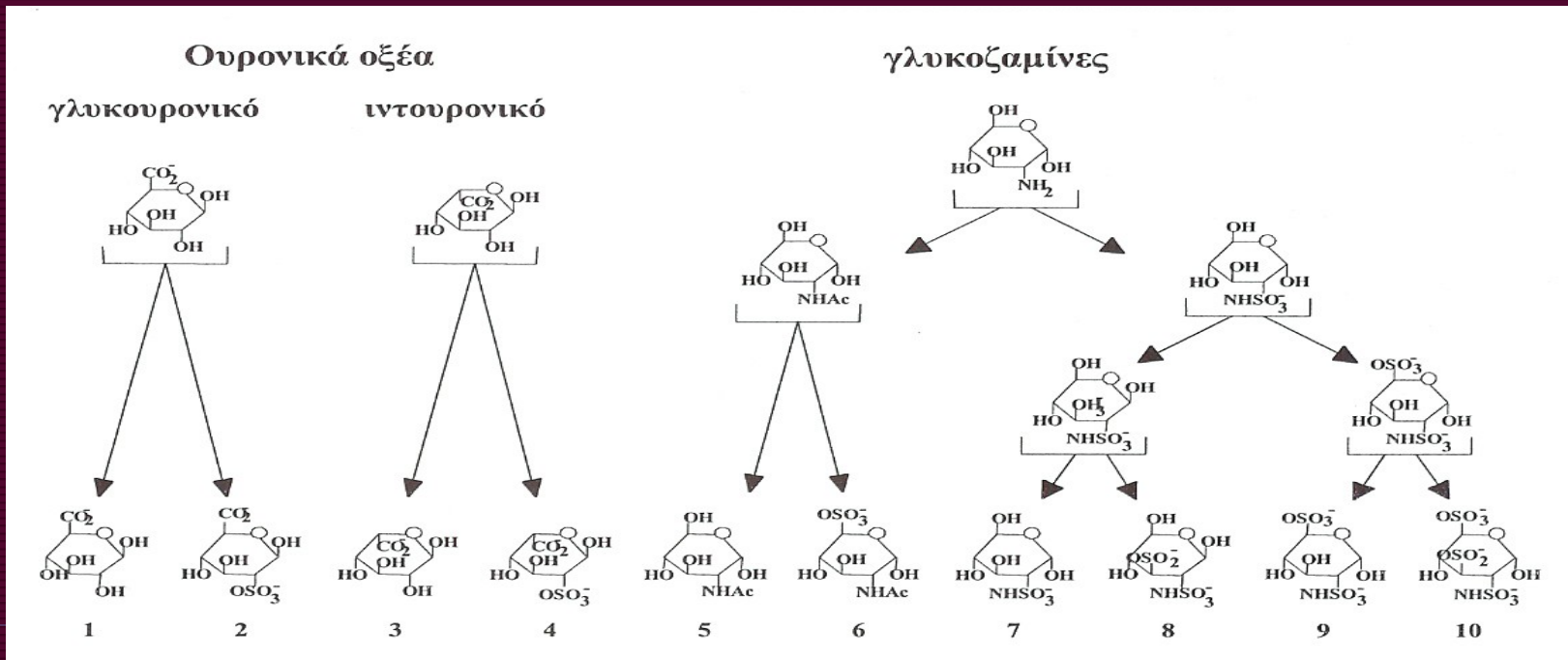
- Η ηπαρίνη. Χορηγείται παρεντερικώς.
- Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, τα παράγωγα της κουμαρίνης. Χορηγούνται per os.

Ηπαρίνη

- Κλασσική μορφή (unfractionated heparin. UFH)
- Ανομοιογενές μείγμα πολυσακχαριτών.
- ΜΒ: 3.000-40.000D

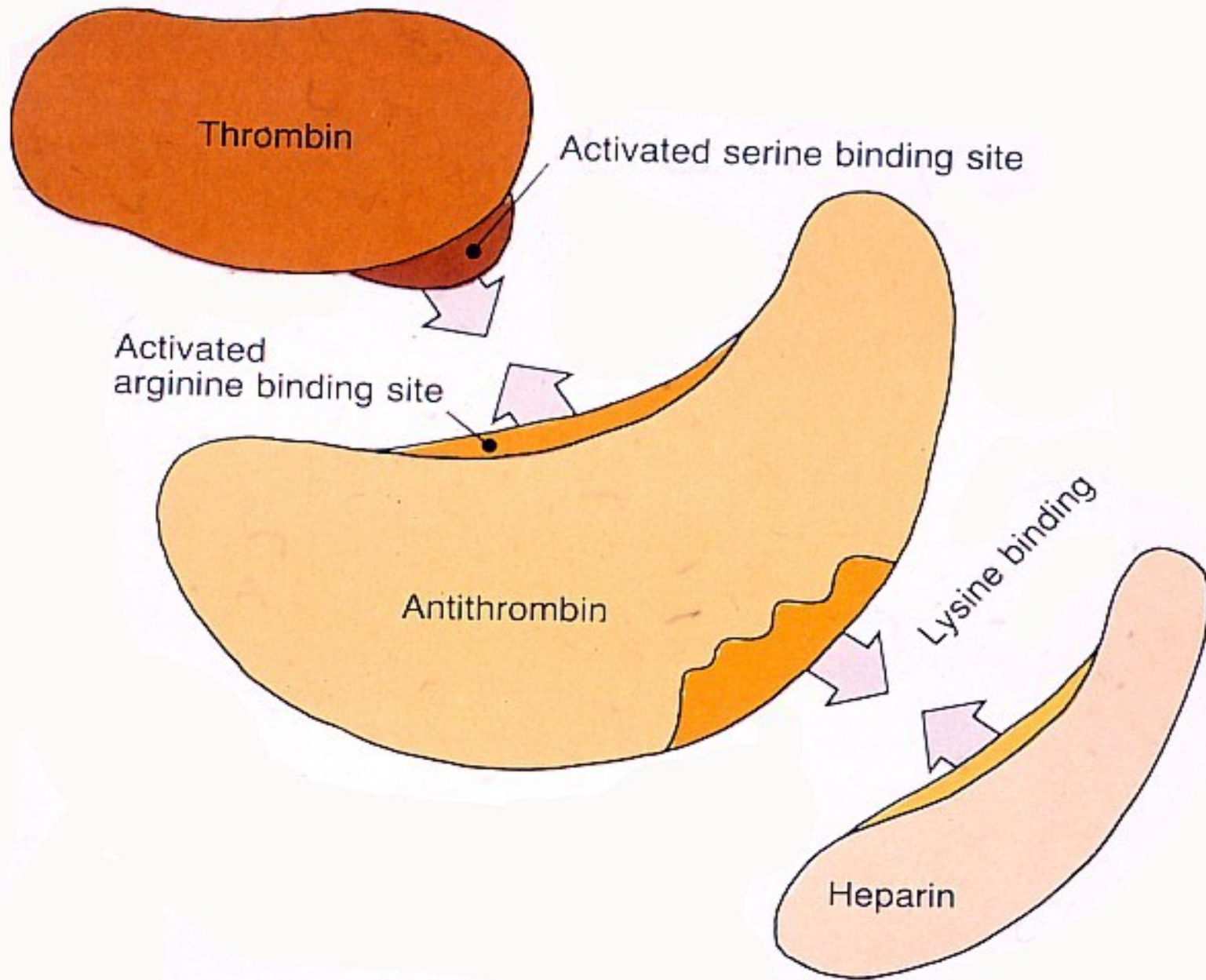
Ηπαρίνη

Γλυκοζαμινογλυκάνη: αποτελείται από επαναλαμβανόμενες μονάδες δισακχαριτών και πεντασακχαριτών → ανομοιογενές μόριο.



Ηπαρίνη ΙΙ

- Αντιθρομβωτική δράση: Μέσω της Αντιθρομβίνης (AT)
- Αναστέλλει: Θρομβίνη, Χα, ΙΧα, ΧΙα, ΧΙΙα
- Συνδέεται με την AT \longrightarrow AT/ΗΠ. Η θρομβίνη συνδέεται με το σύμπλεγμα.
- Το σύμπλεγμα TAT αποχωρίζεται από την ηπαρίνη.
- Η θρομβίνη που βρίσκεται στην TAT, καθίσταται ανενεργής.



Ηπαρίνη III

- Χρόνος ημιζωής, 60 -90 λεπτά.
- Μεταβολίζεται στο ήπαρ.
- Δεν διαπερνά τον πλακούντα.
- Κυκλοφορεί σαν Na-ούχος (ΕΦ) και Ca-ούχος (ΥΔ) μορφή

Η δράση της ηπαρίνης είναι πολλαπλή

- Αντιπηκτική
- Αντ αιμοπεταλιακή
- Αναστολή πολλαπλασιασμού λείων μυικών ινών και αύξηση σκελετικών
- Αύξηση διαπερατότητας των αγγείων
- Ρύθμιση αγγειογένεσης
- Καταστολή του σχηματισμού οστεοβλαστών– ενεργοποίηση οστεοκλαστών
- Ενεργοποίηση λιποπρωτεϊνικής λιπάσης
- Διεγερτική της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων
- Αντιαθηρωματική

Ηπαρίνη IV

Ενδείξεις χορήγησης:

- ❑ Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.
- ❑ Πνευμονική εμβολή.
- ❑ Χειρουργικές επεμβάσεις υψηλού κινδύνου.
- ❑ Έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ηπαρίνη V

Αντενδείξεις χορήγησης:

- ❑ Κληρονομικές ή επίκτητες αιμορραγικές διαθέσεις.
- ❑ Ηπατική ανεπάρκεια με ύπαρξη αιμορραγούντων κίρσων του οισοφάγου.
- ❑ Πρόσφατη εγκεφαλική αιμορραγία.
- ❑ Ευαισθησία στο φάρμακο.

Ηπαρίνη VI

- Εργαστηριακή παρακολούθηση:

Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης.
aPTT.

Τιμή, σχεδόν διπλάσια σε σχέση με
του μάρτυρα.

Βαθμός αναστολής της θρομβίνης.

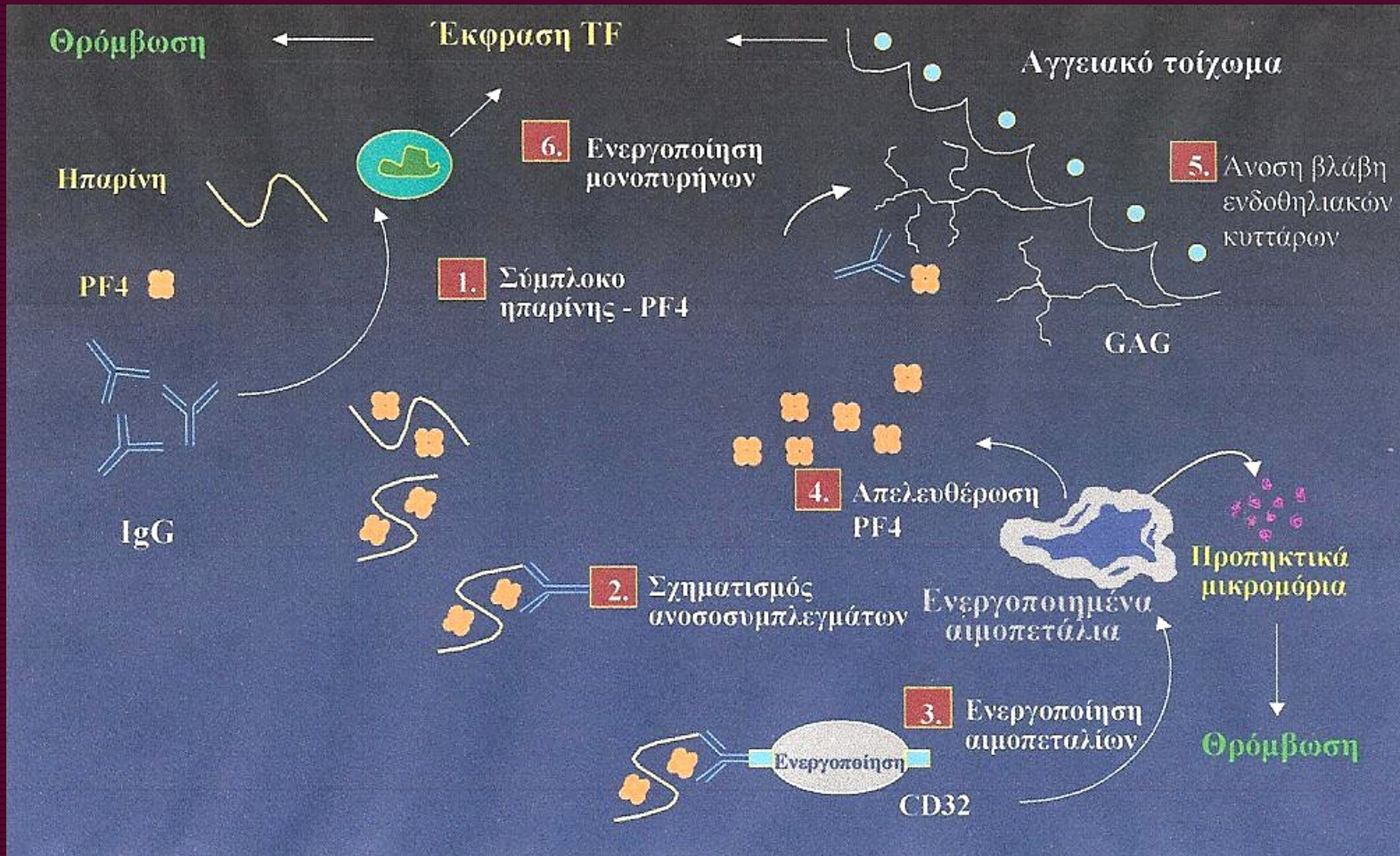
Παρενέργειες

- Αιμορραγία
- Αλωπεκία
- Οστεοπόρωση
- Θρομβοπενία εξ ηπαρίνης (HIT)

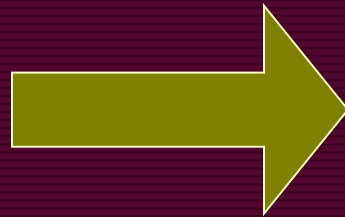
HIT

- Ανόσου τύπου
 - Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων
 - Θρομβοπενία
 - Θρομβώσεις
-

Παθογενετικός μηχανισμός



IgG



Ηπαρίνη + PF4

Κριτήρια διαφοροποίησης ΗΙΤ

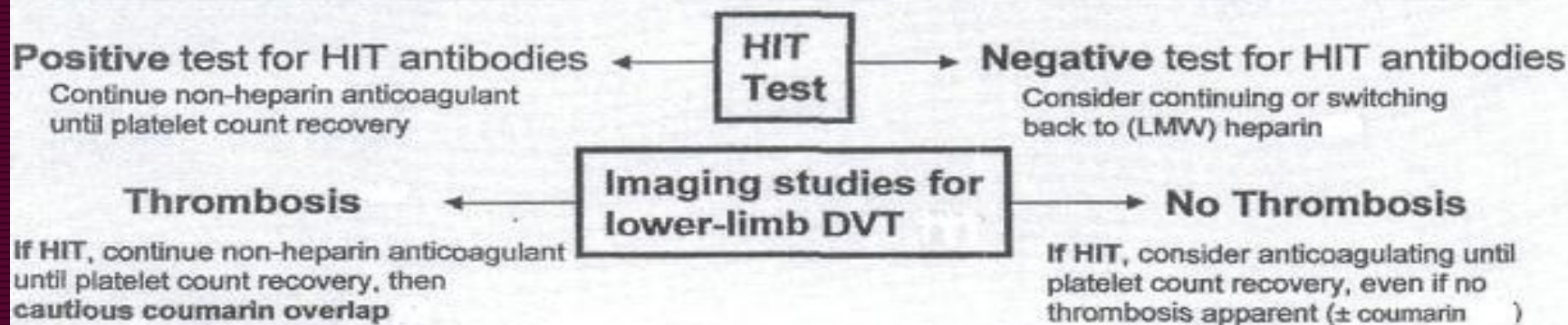
- ❑ Ο χρόνος εμφάνισης της θρομβοπενίας (4-14ημ.)
- ❑ Μεγάλη πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων (>50%)
- ❑ Συσχέτιση με την εμφάνιση θρομβώσεων

Η κλινική διάγνωση της ΗΙΤ

- Δεν υπάρχουν σαφώς καθορισμένα κριτήρια.
- Συστήματα βαθμολόγησης (scoring system)
- Σχέση χορήγησης ηπαρίνης και μεταβολής του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Suspicion of HIT based upon the "4 T's"	Score	Pre-test Probability Score Criteria		
		2	1	0
Thrombocytopenia	<input type="checkbox"/>	nadir 20-100, or >50% platelet fall	nadir 10-19, or 30-50% platelet fall	nadir <10, or <30% platelet fall
Timing of onset of platelet fall	<input type="checkbox"/>	day 5-10, or ≤day 1 with recent heparin	>day 10 or timing unclear (but fits with HIT)	≤day 1 (no recent heparin)
Thrombosis or other sequelae	<input type="checkbox"/>	proven thrombosis, skin necrosis, or ASR	progressive, recurrent, or silent thrombosis; erythematous skin lesions	none
Other cause of platelet fall	<input type="checkbox"/>	none evident	possible	definite
Total Pre-test Probability Score	<input type="checkbox"/>	periodic reassessment as new information can change pre-test probability (e.g., positive blood cultures)		

Total Pre-test Probability Score										
High			Moderate				Low			
8	7	6	5	4	3	2	1	0		
Stop heparin give alternative non-heparin anticoagulant argatroban or lepirudin or danaparoid (or bivalirudin or fondaparinux)			Physician judgment				Continue (LMW) heparin			



Εργαστηριακή διερεύνηση ΗΙΤ

- Η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις του.
- Η εργαστηριακή διάγνωση απλά επιβεβαιώνει την κλινική διάγνωση.

Κυριότερες δοκιμασίες

- ❑ SRA (serotonin release assay) Τεστ απελευθέρωσης σεροτονίνης. Η πλέον ευαίσθητη και με μεγάλη ειδικότητα. (>90%). Απαιτούνται ραδιενεργά υλικά (C14) και πλυμένα αιμοπετάλια.
- ❑ PAT (Platelet aggregation test) Έλεγχος συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Πολύ αξιόπιστη. Απαιτείται ειδικός εξοπλισμός
- ❑ ΗΡΙΑ.ELISA (Ανοσοενζυμική μέθοδος) Πολύ αξιόπιστη. Μπορεί να γίνει σε όλα τα εργαστήρια.
- ❑ ID-PaGIA (particle gel immunoassay) Τεστ συγκολλήσεων σε γέλη. Απλή και γρήγορη, όχι πολύ αξιόπιστη. Απαιτείται ειδική φυγόκεντρος.
- ❑ Κυτταρομετρία ροής. Πολύ αξιόπιστη. Μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια που διαθέτουν κυτταρομετρητή και εμπειρία.

ΚΑΝΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

- Άμεση διακοπή της ηπαρίνης.
- Επιλογή εναλλακτικής αντιθρομβωτικής αγωγής.
- **'ΟΧΙ** χορήγηση κουμαρινικών.
- **'ΟΧΙ** χορήγηση αιμοπεταλίων.
- Εργαστηριακός έλεγχος για αντισώματα.
- Ακτινολογικός έλεγχος για DVT.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΟΥ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

*Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and
thrombolytic Therapy. September, 2004*

Ουσίες που μπορούν να εξουδετερώσουν την ηπαρίνη

- Ο αιμοπεταλιακός παράγοντας 4 (PF-4) σχηματίζοντας με την ηπαρίνη ένα σύμπλεγμα εμποδίζοντας έτσι τη δράση της.
- Η θειική πρωταμίνη παίρνοντας τη θέση της ηπαρίνης στο σύμπλεγμα με την αντιθρομβίνη και εμποδίζει έτσι την αντιθρομβινική και αντι-Χα δράση της ηπαρίνης. Η χορήγηση της θειικής πρωταμίνης ενέχει όμως και παρενέργειες, όπως πνευμονική υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια και αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (ΧΜΒΗ)

Είναι προϊόντα κλασματοποίησης της κλασικής ηπαρίνης που παρασκευάζονται με ενζυμικό, χημικό ή φυσικό αποπολυμερισμό. Αποτελούν και αυτές όπως η κλασική ηπαρίνη ετερογενή και φυσικοχημικά διαφορετικά μόρια.

Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (ΧΜΒΗ)

- Απώλεια αντιθρομβινικής δράσης.
- Διατήρηση της αντι-Χα δράσης.
- Χορήγηση: Υποδορίως (ΥΔ)

ΧΜΒΗ

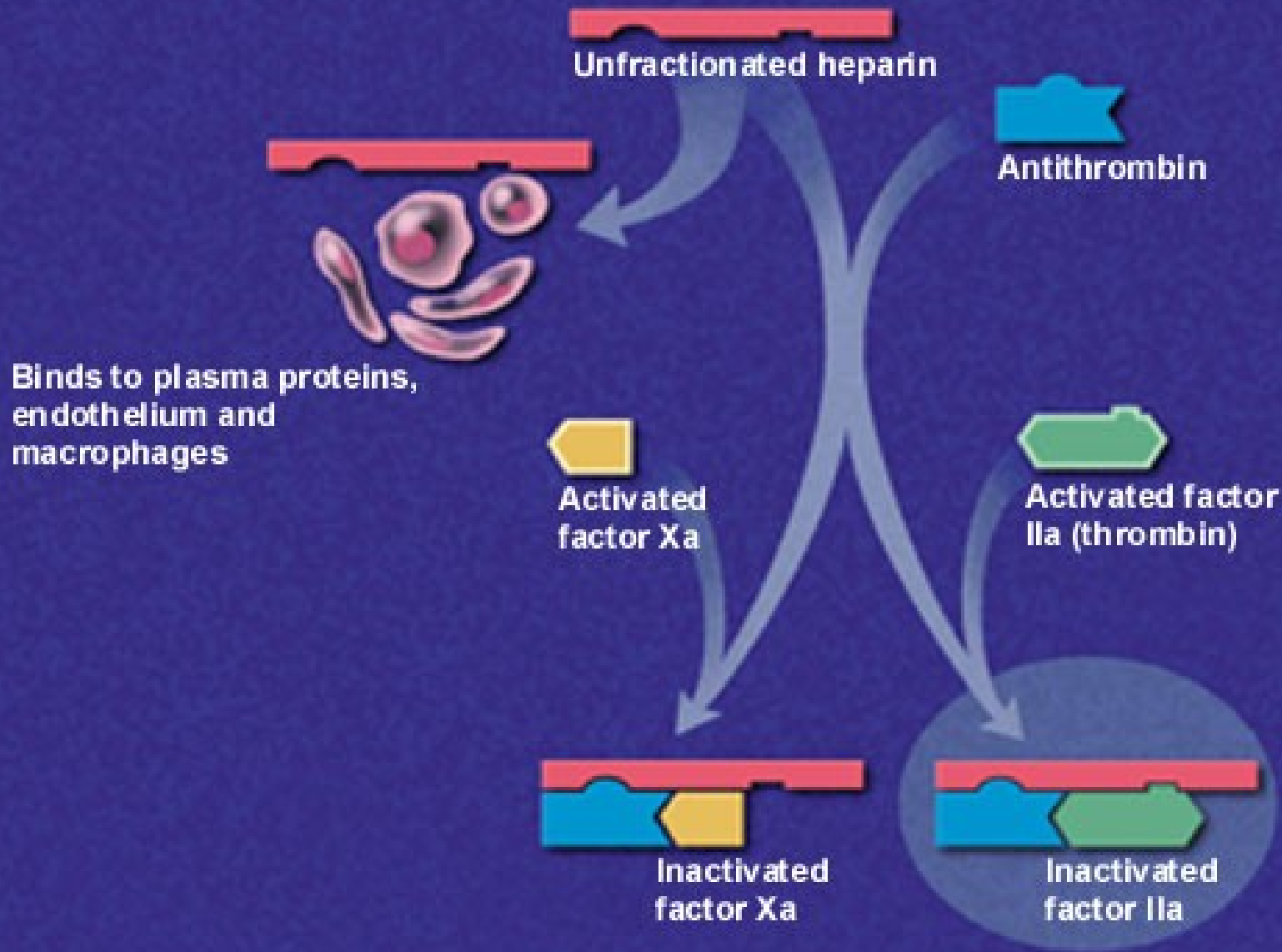
- Μεγαλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα βρίσκεται ανάμεσα στην 3η και 5η ώρα.
 - Ημιπερίοδος ζωής: 2,5 – 6 ώρες.
 - Χορηγούνται υποδορίως.
 - Κυριότερα σκευάσματα:
Clexane, Fraxiparin, Innohep, Fragmin
κ.α.
-

Εργαστηριακός έλεγχος ΧΜΒΗ

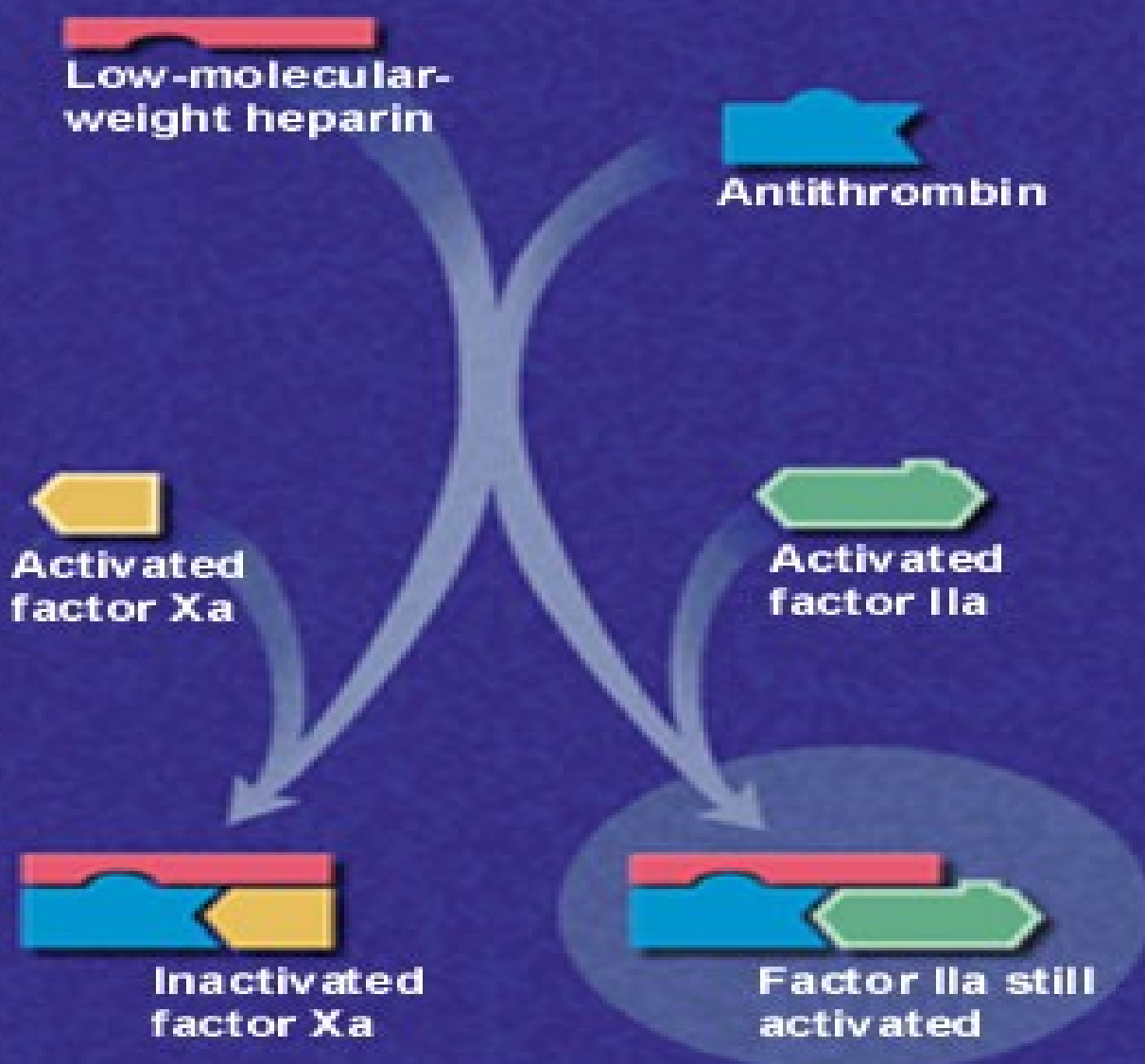
1. Σε περιπτώσεις προφύλαξης με ~ 4.500 αντι -Χα (IU) δεν απαιτείται παρακολούθηση.
 - Εξαίρεση και παρακολούθηση με αντι -Χα δραστηριότητα:
 - Παιδιά
 - Παχύσαρκους-λιποβαρείς
 - Νεφρική ανεπάρκεια
 - Εγκύους
2. Σε θεραπευτική χορήγηση > 10.000 αντι -Χα (IU) γίνεται έλεγχος με:
 - ΑΡΤΤ
 - Anti -Χα
 - 3-4 h μετά την ΥΔ χορήγηση
 - Έλεγχος Αντι-Χα δραστικότητας: Γίνεται επώαση Π.Χα με πλάσμα ασθενούς που παίρνει ΧΜΒΗ και προσδιορισμός του εναπομείναντα Χα.

Πλεονεκτήματα ΧΜΒΗ

- Εύκολη χορήγηση (ΥΔ).
 - Όχι συνεχής εργαστηριακός έλεγχος.
 - Αιμορραγικές επιπλοκές περιορισμένες.
 - Επαναθρομβώσεις, λιγότερες.
 - Το HIT εκδηλώνεται 40 φορές λιγότερο.
-



aPTT measures anti-factor IIa activity



Minimal anti-factor IIa activity

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Κουμαρινικά.

- Acenocoumarol (Sintrom)
 - Warfarin (Panwarfin)
-

Αντιθρομβωτική δράση

- Αναστολή των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ.
 - II, VII, IX και X.
 - Αναστολείς της πήξης: Πρωτεΐνες C και S.
 - Χορήγηση: Από το στόμα.
-

Warfarin-induced Venous Limb Gangrene

(HIT → thrombin; warfarin → ↓↓Protein C)

palpable pulses

X

X

Αντιθρομβωτική δράση ΙΙ

- Πλήρες αντιπηκτικό αποτέλεσμα σε 36-72h.
- Πρώτες 3-4 μέρες: συγχορήγηση με ηπαρίνη.
- Δόση έναρξης έχει σημασία.

Ενδείξεις χορήγησης

- ❑ Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.
- ❑ Πνευμονική εμβολή.
- ❑ Προσθετικές βαλβίδες.
- ❑ Στεφανιαία νόσος.
- ❑ Κολπική μαρμαρυγή.
- ❑ Αρρυθμίες.

Διάρκεια Θεραπείας

- Εξαρτάται από την υποκείμενη νόσο.
- Φλεβική θρόμβωση κ. άκρων: 3-6 μήνες.
- Πνευμονική εμβολή: έως 1 χρόνο.
- Στεφανιαία νόσος, επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο με θρομβώσεις: Συνήθως δια βίου αγωγή.

Κατευθυντήριες οδηγίες

- 8th American College of Chest Physicians (ACCP) - Evidence Based Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Treatment, Ιούνιος 2008.
- Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement, guidelines according to scientific evidence, Ιούνιος 2006.

ACCP Guidelines 2008

- 1^ο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης (με παροδικό παράγοντα κινδύνου): 3 μήνες.
- 1^ο επεισόδιο ιδιοπαθούς φλεβοθρόμβωσης: 6-12 μήνες.
- Φλεβοθρόμβωση με καρκίνο: 3-6μηνες, ή όσο είναι ενεργός ο καρκίνος (LMWH).

ACCP Guidelines 2008

- 1^ο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης με ≥ 2 παράγοντες θρομβοφιλίας (FV Leiden + μετάλλαξη προθρομβίνης): τουλάχιστον 12 μήνες.
- 1^ο επεισόδιο με 1 παράγοντα θρομβοφιλίας: 6-12 μήνες.
- ≥ 2 επεισόδια: δια βίου/ επί μακρόν (long term).

Δράση των κουμαρινικών

- ❑ Δεν είναι απολύτως προβλέψιμη.
Εξατομικεύεται.
- ❑ Δόση.
- ❑ Επίπεδα παραγόντων.
- ❑ Άλλα φάρμακα.
- ❑ Δίαιτα.
- ❑ Περιεκτικότητα τροφίμων σε βιταμίνη Κ.

Κατάλογος Φαρμάκων που Επηρεάζουν τη Δράση των Κουμαρινικών

Α. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΗΝ ΔΡΑΣΗ

- Αντιόξινα
- Σιμετιδίνη
- Καθαρτικά
- Αμοδαρόνη
- Κλοφιβράτη
- Διτυριδαμόλη
- Παρακεταμόλη
- Κινιδίνη
- Σουλφινπραζόνη
- Χλωροπρομαζίνη
- Αναστολείς ΜΟΑ
- Αντικαταθλυτικά
- Αμινογλυκοσίδες
- Κεφαλοσπορίνες
- Ερυθρομυκίνη
- Πενικιλίνη
- Αμπικιλίνη
- Τετρακυκλίνη
- Σουλφοναμίδες
- Χλωραμφενικόλη
- Κινολόνες
- Ισονιαζίδη
- Κορτικοειδή
- Αναβολικά στεροειδή
- Μετρονιδαζόλη
- Δοβαστατίνη
- Συμβαστατίνη
- Γλυκαγόνη
- Θυροξίνη
- Τολβουταμίδη
- Μερκαπτοπουρίνη
- Μεθοτρεξάτη
- Ανοσοκατασταλτικά
- Ταμοξιφένη
- Αλλοπουρινόλη
- Ασπιρίνη
- Σαλικυλικά
- Φενοπροφένη
- Ινδομεθακίνη
- Δικλοφενάκη
- Μακρολίδες
- Εμβόλιο γρίπης
- Βιταμίνη Ε
- Ναλιδιξικό οξύ

Β. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΔΡΑΣΗ

- Σπιρονολακτόνη
- Σουκραλφάρτη
- Αντίισταμινικά
- Βαρβιτουρικά
- Αλοπεριδίνη
- Υδατοΐνη
- Αζαθειοπρίνη
- Ριφαμπικίνη
- Αντισυλληπτικά
- Βιταμίνη Β12
- Βιταμίνη C (υψηλές δόσεις)
- Βιταμίνη Κ
- Γκριζεοφοουλβίνη

Γ. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΛΛΟΤΕ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΚΑΙ ΑΛΛΟΤΕ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΗ ΔΡΑΣΗ

- Αλκοόλη
- Χολεστυραμίνη
- Κυκλοφωσφαμίδη
- Φαινυτοΐνη
- Πρεδνιζόνη

Κατάλογος Συνήθων Τροφών που Επηρεάζουν τη Δράση των Κουμαρινικών λόγω Περιεκτικότητας σε Βιταμίνη Κ

ΤΡΟΦΕΣ	ΜΕΣΗ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΣ ΒΙΤ.Κ σε µg/100g
Α.ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ	
- Βούτυρο	30
- Τυριά	35
-Γάλα αγελάδος	1
Β.ΑΥΓΑ	
	11
Γ.ΚΡΕΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΚΡΕΑΤΟΣ	
-Μπείκον	46
-Συκώτι μόσχου	92
-Συκώτι πουλερικών	7
-Συκώτι χοιρινού	25
-Ζαμπόν	15
-Φιλέτο χοιρινό	11
Δ.ΛΙΠΑΡΑ	
-Μοσχαρίσιο λίπος	15
-Ηλιέλαιο	3
-Σογιέλαιο	193
Ε.ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ	
-Ψωμί	4
-Καλαμπόκι	5
-Ρύζι	3
-Σιτάλευρο	4
-Ολικής αλέσεως	17
ΣΤ.ΛΑΧΑΝΙΚΑ	
-Σπαράγγια	57
-Φασόλια	40
-Μπρόκολα	175
-Λάχανο	125
-Λάχανο κατσαρό	729
-Αγγούρι	129
-Μπιζέλια	29
-Σπανάκι	415
-Τομάτες	10
-Ρέβα	650
-Νεροκάρδαμο	80
Ζ.ΦΡΟΥΤΑ	
-Αχλάδι	8
-Σταφίδα ξερή	6
-Φράουλα	10
Η.ΠΟΤΑ	
-Καφές	38
-Κόλα	2
-Τσάι πράσινο	712
Θ.ΚΑΙΝΟΣ	
-Τσιγάρα	5000

-
- ❑ Τα κουμαρινικά έχουν μικρό μοριακό βάρος και διέρχονται τον πλακούντα.
 - ❑ Προκαλούν αιμορραγία στο έμβρυο και πιθανά τερατογένεση με βλάβη στο ΚΝΣ.
 - ❑ ΔΕΝ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.

Εργαστηριακή παρακολούθηση

- Προσδιορισμός του χρόνου προθρομβίνης PT.
- INR (WHO.1985)
- Θεραπευτικό εύρος: 2 – 3,5

Τύπος υπολογισμού INR

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{P.T. ασθενούς}}{\text{P.T. control}} \right)^{\text{ISI}}$$

- ISI: Δείκτης που προκύπτει από τη σύγκριση της προς χρήση θρομβοπλαστίνης με αυτή της WHO.
- Ιδανικό ISI: 1.

Συνιστώμενη ένταση της αντιπηκτικής αγωγής με βάση το INR:

2-2,5 Προφύλαξη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης.

2,5-3 Έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονική εμβολή, θεραπεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, προσθετικές καρδιακές βαλβίδες νέου τύπου, ενδοστεφανιαία πρόθεση (stent), κολπική μαρμαρυγή.

3-3,5 Αρτηριακή νόσος, προσθετικές βαλβίδες παλαιού τύπου, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

Αιτίες υπερβολικής παράτασης ΡΤ

- ❑ Υπερδοσολογία
- ❑ Έλλειψη συνεργασίας με τον ασθενή
- ❑ Λήψη φαρμάκων ενισχύοντα τη δράση των κουμαρινικών
- ❑ Διακοπή φαρμάκων ανταγωνιζόντων τη δράση των κουμαρινικών
- ❑ Υπερβολική λήψη οίνοπνεύματος
- ❑ Επιδείνωση γενικής κατάστασης (καρδιακή-ηπατική-νεφρική βλάβη, πυρετός, διάρροιες, καρκίνος)

Αιτίες μη ικανοποιητικής παράτασης ΡΤ

- ❑ Ανεπαρκής δοσολογία
- ❑ Έλλειψη συνεργασίας με τον ασθενή
- ❑ Κληρονομική ή επίκτητη αντίσταση στα κουμαρινικά
- ❑ Μεταβολές διαιτολογίου
- ❑ Διακοπή φαρμάκων ενισχύοντα τη δράση των κουμαρινικών
- ❑ Λήψη φαρμάκων ανταγωνιζόντων τη δράση των κουμαρινικών
- ❑ Αδυναμία ορθού εργαστηριακού ελέγχου

Παρενέργειες-Αντιμετώπιση

- ❑ Αιμορραγίες ποικίλης σοβαρότητας.
- ❑ Προσωρινή διακοπή.
- ❑ Χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος.
- ❑ Χορήγηση βιταμίνης Κ.
- ❑ **Σύμπλοκο θρομβίνης**

Beriplex P/N 500

Βιταμινο-Κ εξαρτώμενοι παράγοντες

□ π.ΙΙ, πVΙΙ, π.ΙΧ, π.Χ

□ PrC, PrS

□ Χορηγείται Ε/Φ

□ Η διόρθωση του INR σε 30λεπτά

□ Περιέχει ηπαρίνη. Όχι σε HIT

Αρχική τιμή INR	2,0-3,9	4,0-6,0	>6,0
Κατά προσέγγιση δόση ml/kg σωματικού βάρους	1	1,4	2
Κατά προσέγγιση δόση IU (Παράγοντα IX)/kg σωματικού βάρους	25	35	50

Κλασσικά αντιπηκτικά φάρμακα

- Χρησιμοποιούνται επί σειρά ετών.
- Περιορισμοί.
- Παρενέργειες.
- Ανάγκη δημιουργίας νεότερων φαρμακευτικών ουσιών.

Νεότερα αντιθρομβωτικά

- Ιρουδίνη
- Danaparoid
- Argatroban
- Πεντασακχαρίτες (Fondaparinux)

Danaparoid. Orgaran.

- ❑ Μείγμα ηπαρινοειδών ουσιών.
- ❑ Χρόνος ημιζωής: >25ώρες.
- ❑ Αποβάλλεται από τους νεφρούς.
- ❑ Αναστέλλει: Θρομβίνη, κυρίως τον Χα.
- ❑ Εργαστηριακά: τίτλος αντί-Χα (0,5-0,8U/ml).
- ❑ 10%: Διασταυρούμενη αντίδραση με HIT Ab.
- ❑ Δεν διαθέτει αντίδοτο.

Argatroban. Novastan.

- ❑ Συνθετικός, άμεσος αναστολέας της θρομβίνης.
- ❑ Μεταβολίζεται στο ήπαρ.
- ❑ Χρόνος ημιζωής: 25 λεπτά.
- ❑ Εργαστηριακά: aPTT.
- ❑ Δεν διαθέτει αντίδοτο.

Ιρουδίνη. Λεπιρουδίνη. Refludan.

- Ίσως η κυριότερη ουσία επιλογής για ΗΙΤ.
- Πρωτεΐνη, άμεσος αναστολέας θρομβίνης.
- Χρόνος ημιζωής: 40 ' Ε/Φ, 120 ' Υ/Δ.
- Αποβάλλεται από τους νεφρούς.
- Δεν διαθέτει αντίδοτο.

Εργαστηριακή παρακολούθηση

- aPTT. Δυο ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Θεραπευτικό εύρος: 1,5-2,5 φορές υψηλότερα από τον μάρτυρα.

Έλεγχος συχνός, μέχρι να σταθεροποιηθεί το aPTT.

Fontaparinux. Arixtra

- Είναι συνθετικός πεντασακχαρίτης.
 - Η αντιπηκτική του δράση επιτελείται με την μέσω της σύνδεσής του με την AT, εξουδετέρωση του παράγοντα Χα.
 - Χρόνος ημιζωής περίπου 17 ώρες.
 - Χορηγείται υποδορίως .
 - Εργαστηριακά: αντι Χα δραστικότητα.
 - Αποβάλλεται από τους νεφρούς.
-

Αντιθρομβωτικά σε πειραματικό στάδιο

- Idraparinux. ανάλογο του fondaparinux
 - Idrabiotaparinux
 - Orally-active heparin mimetic. αντι Χα, ΙΙ. per os
 - Πολύ ΧΜΒΗ. Μβ 2000-3000
 - Rivaroxaban. Αντι Χα .per os
 - Arixaban, Razaxaban
 - Ανασυνδιασμένη μορφή ΤFPI
 - Αναστολείς των FV και FVIII
 - Ανασυνδιασμένη διαλυτή θρομβομοντουλίνη
 - Αναστολείς του FIXα
-

Το ιδανικό αντιπηκτικό θα πρέπει να έχει τα κάτωθι χαρακτηριστικά

Χαρακτηριστικά

- Per os
- Γρήγορη έναρξη δράσης
- Προβλέψιμη φαρμακοκινητική
- Προβλέψιμη αντιπηκτική δράση λοιπών φαρμάκων / όχι
- Γρήγορη παύση της δράσης
- Διαθεσιμότητα αντιδότη
- Μία δραστικότητα-στόχος ενεργειών
- Λογικό κόστος

Συνέπεια

- Μακροχρόνια θεραπεία
- Όχι κάλυψη με άλλα αντιπηκτικά
- Απλά δοσολογικά σχήματα
- Όχι ρύθμιση διατροφής και εργαστηριακή ρύθμιση
- Απλοποίηση χειρισμών/παρεμβάσεων σε αιμορραγία, ελαχιστοποίηση της ανάγκης αντιδότη
- Άμεση –γρήγορη αναστροφή δράσης σε αιμορραγία
- Όχι ρύθμιση ανεπιθύμητων
- Καθολική πρόσβαση

Αντιμετώπιση ειδικών
καταστάσεων σε ασθενείς υπό
αντιπηκτική αγωγή

Αντιμετώπιση οδοντιατρικών
ασθενών που λαμβάνουν
αντιπηκτική αγωγή

Χορηγούμενη ουσία

□ ΧΜΒΗ.

□ Κουμαρινικά. (προβληματισμός)

Αιτία αντιπηκτικής αγωγής

- Προσθετική βαλβίδα. (όχι διακοπή)
- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. 2 ή 3 μήνες μετά το συμβάν (διακοπή για μία, δύο μέρες)

□ Το είδος της οδοντιατρικής εργασίας

-
- Πολλές φορές είναι πιο πιθανή η θρομβωτική επιπλοκή από τη διακοπή του αντιπηκτικού, απ' ό τι η πιθανότητα αιμορραγίας.

Lockhart P.B. et al.

Br. Dent. J 2003 Nov 8; 195 (9):495-501

**“STOP THE NONSENSE NOT THE
ANTICOAGULANTS:
A MATER OF LIFE AND DEATH”.**

Alexander R. et al.

NY State Dent. J. 2003; 69(1): 7

Αντιπηκτική αγωγή και χειρουργείο

ΠΡΟΒΛΗΜΑ

- Η αντιπηκτική αγωγή αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.
- Η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής αυξάνει τον κίνδυνο της θρόμβωσης.

Κίνδυνος αιμορραγίας

- ❑ Ηλικία του ασθενούς
- ❑ Παρουσία άλλων παθολογικών καταστάσεων
- ❑ Τύπος χειρουργείου
- ❑ Η χρήση άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση (ασπιρίνη, αντιαιμοπεταλιακά)
- ❑ Το INR (>3)

Τύπος χειρουργείου

- ❑ Σε χαμηλού κινδύνου χειρουργικούς χειρισμούς (καταρράκτης, αρθροσκόπηση, στεφανιογραφία):
Όχι διακοπή αντιπηκτικής αγωγής
- ❑ Σε πολύπλοκους, υψηλού κινδύνου χειρουργικούς χειρισμούς:
Απαιτείται διακοπή της αγωγής και περιεγχειρητική κάλυψη με ηπαρίνη (ΧΜΒΗ) σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης

Η διαδικασία μείωσης της δράσης των
κουμαρινικών εξαρτάται από το χρόνο
που έχει στη διάθεση του ο ιατρός
πριν από το χειρουργείο.

Ασθενείς με INR 2 - 3

- Προγραμματισμένο χειρουργείο:
διακοπή 3 μέρες πριν το χειρουργείο (INR: 1,5)
- Σχετικά επείγον χειρουργείο:
(μείωση INR σε 24-48ώρες)
διακοπή+μικρή δόση Ε/Φ βιτ.Κ (0,5-1,0mg)
- Επείγον χειρουργείο:
(μείωση INR σε λιγότερο από 24ώρες)
διακοπή+μεγαλύτερης δόσης βιτ.Κ (2,5-5,0mg)
Για αμεσότερη διόρθωση του INR (λεπτά ή ώρες):
σύμπλοκο θρομβίνης

-
- Δεν υπάρχουν σαφείς, βασισμένες σε αποδείξεις, οδηγίες (evidence based recommendations).
 - Κάθε περίπτωση πρέπει να εξατομικεύεται.
 - Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν, **εξ ίσου**, ο κίνδυνος αιμορραγίας και ο κίνδυνος θρόμβωσης.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

