

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:«ΜΟΝΑΔΕΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ - ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ:Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΗ
ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ PER OS
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΥΤΩΝ
ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΚΟΛΙΟΦΩΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ

**ΑΘΗΝΑ
ΜΑΡΤΙΟΣ 2019**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Κολιοφώτη Σπυρίδωνα

Εξεταστική Επιτροπή

- Τούσουλης Δημήτριος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούτουζας Κωνσταντίνος.

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Κολιοφώτη Σπυρίδωνα, συνεδρίασε σήμερα.../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. κ. Κολιοφώτη Σπυρίδωνα με τίτλο **«Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ PER OS ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΥΤΩΝ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ»**, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Τούσουλης Δημήτριος, Επιβλέπων	(Υπογραφή) _____
Κυρίτση Ελένη	(Υπογραφή) _____
Τούτουζας Κωνσταντίνος	(Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνεται μετά από προσωπικό έργο αλλά όπως και κάθε τι νέο στον κόσμο έρχεται με τη συνδρομή και άλλων ανθρώπων, την προσφορά των οποίων οφείλω να μνημονεύσω και να τους αποδώσω τις ευχαριστίες μου.

Στην κα Κυρίτση Ελένη και στους κκ Τούσουλη Δημήτριο και Τούτουζα Κωνσταντίνο για την ανάθεση, τη συμβουλευτική και την επίβλεψη της προσπάθειάς μου.

Στους γονείς μου Μαρία και Κώστα για την ανατροφή που μου πρόσφεραν.

Στα αδέρφια μου Αναστάση, Αγγελική και Χρήστο για τη στήριξη και την συμπαράσταση τους.

Στη σύζυγό μου Μαρία, συνοδοιπόρο στη ζωή, για την υπομονή αλλά και για την επιμονή της.

Στον παλιό συμμαθητή και φίλο Θεωρή Λύτρα για τις παροτρύνσεις του.

Στον κο Τσαντε Ανάργυρο, Βιοπαθολόγο, Αναπληρωτή καθηγητή ΕΚΠΑ και διευθυντή του Αιματολογικού Τμήματος και της Αιμοδοσίας του ΠΓΝΑ Αττικόν, για τη συνεργασία, την εμπιστοσύνη και την πρόσβαση που μου επέτρεψε σε δεδομένα και πόρους.

Στον αιματολόγο κο Κυριάκου Ηλία, φίλο, συνεργάτη και μέντορα για κάθε είδους στήριξη που μου παρείχε.

Σε όσους δεν έχουν ακόμα έρθει...

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	11
Κουμαρινικά αντιπηκτικά	15
Νεότερα αντιπηκτικά	19
Per os άμεσοι αναστολείς του FX	21
Rivaroxaban (Xarelto).....	21
Apixaban (Eliquis)	22
Edoxaban (Lixiana).....	23
Αναστολείς της θρομβίνης	24
Dabigatran Etexilate (Pradaxa).....	24
Μέθοδοι εκτίμησης της αιμόστασης	27
Χρόνος θρομβίνης (Thrombin Time, TT)	30
Χρόνος προθρομβίνης (Prothrombin Time, PT) και INR	31
Ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT).....	32
Εκτίμηση λειτουργικής επάρκειας ινωδογόνου με την τεχνική Clauss	34
Μέτρηση D-Dimers	34
Θρομβοελαστομετρία (ROTEM)	36
Μέτρηση πλασματικών επιπέδων του Dabigatran Etexilate με τη μέθοδο Hemoclot Thrombin Inhibitor (HTI)	37
Μέτρηση των πλασματικών επιπέδων των άμεσων anti-Χα αναστολέων με τη μέθοδο Direct AntiΧα Inhibitors (DiΧal)	38
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	39
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	40
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	41
Δείγμα της μελέτης	41
Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη	41
Μεθοδολογία	41
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ	44
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ	45
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	46
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	61

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	67
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	68
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	69
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ.....	71
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	73
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	79

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τη συχνότερη καρδιακή αρρυθμία παγκοσμίως και πολύ συχνά επιπλέκεται με τη δημιουργία ενδοκαρδιακών θρόμβων, οι οποίοι δυναμικά μπορούν να εμβληθούν σε περιφερικές αρτηρίες, προκαλώντας μείζονα ή/και θανατηφόρα θρομβωτικά συμβάματα (ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερικές αρτηριακές θρομβώσεις/εμβολές). Ο κίνδυνος εμφάνισης των θρομβωτικών αυτών επιπλοκών εξαρτάται από το CHA₂DS₂VASc-score, που υπολογίζεται για κάθε ασθενή λαμβάνοντας υπόψη παραμέτρους όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η αρτηριακή υπέρταση, η ηλικία, το φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης και το ιστορικό ΑΕΕ/θρομβοεμβολικού επεισοδίου ή περιφερικής αρτηριακής νόσου. Ασθενείς με CHA₂DS₂VASc-score=0 είναι χαμηλού κινδύνου για θρομβωτικά συμβάματα και δε χρήζουν θρομβοπροφύλαξης, ενώ ασθενείς με CHA₂DS₂VASc-score=1 έχουν μέτριο θρομβωτικό κίνδυνο (stroke risk 1,3%) και η έναρξη ή όχι θρομβοπροφύλαξης έγκειται στην κρίση του θεράποντα Ιατρού. Τέλος, ασθενείς με CHA₂DS₂VASc-score≥2 θεωρούνται υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (stroke risk≥2,2%) και χρήζουν θρομβοπροφύλαξης με ΑΒΚ ή με νεότερα per os αντιπηκτικά.^{1,2}

Στα νεότερα per os αντιπηκτικά που είναι εγκεκριμένα επί του παρόντος στη χώρα μας για τη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή ανήκουν το Dabigatran Etexilate (Pradaxa®), το Rivaroxaban (Xarelto®) και το Apixaban (Eliquis®).³

Η χορήγηση DOACs σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, που έχουν ένδειξη να λάβουν αντιπηκτική αγωγή, δεν απαιτεί εργαστηριακή παρακολούθηση της αντιπηκτικής τους δράσης, διότι η τελευταία είναι προβλέψιμη όταν χορηγείται στην εγκεκριμένη ανά ένδειξη δοσολογία. Σε ειδικές καταστάσεις (μεγάλη ηλικία, συγχωρηγούμενα φάρμακα που επάγουν ή αναστέλλουν την P-gp και το κυτόχρωμα CYP3A4, ακραίο σωματικό βάρος, νεφρική ή/και σοβαρή ηπατική βλάβη, εμφάνιση αιμορραγίας ή θρόμβωσης, ανάγκη επείγουσας επεμβατικής πράξης), μπορεί να απαιτηθεί monitoring του αντιπηκτικού αποτελέσματος των φαρμάκων. Από τη μέχρι σήμερα βιβλιογραφία προκύπτει ότι οι πλέον αντιπροσωπευτικές εργαστηριακές μέθοδοι για το monitoring του DE είναι η μέθοδος HemoClot Thrombin Inhibitor (HTI) που στηρίζεται στη μέθοδο αραιωμένου χρόνου θρομβίνης (Diluted Thrombin Time,

DTT), ο χρόνος θρομβίνης (Thrombin Time, TT) και ο χρόνος πήξεως εκαρίνης (Ecarin clotting time, ECT), ενώ για τα Rivaroxaban και Apixaban είναι η μέθοδος εκτίμησης της άμεσης αναστολής του παράγοντα Xa (Direct Anti-Xa Inhibitors – DiXaI). Οι παραπάνω μέθοδοι είναι αρκετά κοστοβόρες και οι περισσότερες δεν είναι διαθέσιμες 24 ώρες το 24ωρο και 7 ημέρες την εβδομάδα στα Αιματολογικά Εργαστήρια των Νοσοκομείων της χώρας. Επιπλέον, υπάρχουν ελάχιστες δημοσιευμένες μελέτες που διερευνούν την επίδραση των παραπάνω φαρμάκων σε σφαιρικές αιμοστατικές δοκιμασίες, όπως η θρομβοελαστομετρία.^{4, 5-8}

Είναι ευρύτατα γνωστό ότι η θρομβίνη, εκτός από τον καταλυτικό της ρόλο στη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική και την ενεργοποίηση των παραγόντων FV, FVIII και FIX της πήξης, προκαλεί αναστολή της ινωδόλυσης μέσω παραγωγής TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor). Τα DOACs, επομένως, είναι λογικό να επάγουν ως ένα βαθμό την ινωδόλυση, τόσο μέσω της άμεσης αναστολής της θρομβίνης, όσο και με την άμεση αναστολή του FXa που παρεμποδίζει την παραγωγή θρομβίνης. Η ινωδόλυση είναι μια μη επιθυμητή και μη επαρκώς μελετημένη δράση αυτών των φαρμάκων, ενώ μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση τινών εκ των αιμορραγικών συμβαμάτων των ασθενών που τα λαμβάνουν.^{9,10}

Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι τα κλασσικά αιμοστατικά εργαστηριακά tests, όπως ο PT και ο aPTT, δεν μπορούν να εκτιμήσουν σφαιρικά το σύστημα της πήξης (αλλά και της ινωδόλυσης), διότι ολοκληρώνονται με τη δημιουργία θρόμβου και όταν έχει παραχθεί μόνο το 5% του συνόλου της -προς σχηματισμό- θρομβίνης, ενώ είναι μη ευαίσθητα σε προθρομβωτικές καταστάσεις. Εδώ και αρκετά χρόνια είναι διαθέσιμα σφαιρικά tests εκτίμησης του μηχανισμού πήξης στο σύνολό του, όπως το ενδογενές δυναμικό της παραγόμενης θρομβίνης (endogenous thrombin potential, ETP) και η θρομβοελαστογραφία(TEG)/θρομβοελαστομετρία (ROTEM).^{11,12}

Μέχρι σήμερα άμεση συγκριτική εκτίμηση της αντιπηκτικής και ενδεχομένως της ινωδολυτικής δράσης των 3 ευρύτερα χρησιμοποιούμενων DOACs στη μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή δεν έχει πραγματοποιηθεί, αν εξαιρέσει κανείς μόνο κάποιες κλινικές και όχι εργαστηριακές παραμέτρους. Επιπλέον δεν έχει συγκριτικά εκτιμηθεί η συσχέτιση των επιπέδων των παραπάνω φαρμάκων στο πλάσμα με τις παραμέτρους μιας σφαιρικής αιμοστατικής δοκιμασίας, όπως η θρομβοελαστομετρία.^{13,14}

Σκοπός της μελέτης είναι η συγκριτική εργαστηριακή αξιολόγηση της αντιπηκτικής και ινωδολυτικής δράσης των DOACs (Dabigatran Etexilate, Rivaroxaban, Apixaban), όπως αυτή θα μετρηθεί με θρομβοελαστομετρία (ROTEM), καθώς και η συσχέτιση των παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας με τα μέγιστα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στο πλάσμα, όπως αυτά θα μετρηθούν με τις μεθόδους Hemoclot Thrombin Inhibitor –HTI (για το Dabigatran Etexilate) και Direct Anti-Xa Inhibitor -DiXaI (για τα Rivaroxaban και Apixaban) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας, που λαμβάνουν σταθερή δόση είτε Dabigatran Etexilate 110mg και 150mg bid per os ή Rivaroxaban 20mg qd per os ή Apixaban 5mg bid per os.

Η παρούσα εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος όπου γίνεται εννοιολογική προσέγγιση του θέματος με αναφορά στις βασικές σχετικές έννοιες και τους βασικούς ορισμούς, την επιδημιολογία, τους αιτιολογικούς παράγοντες την παθοφυσιολογία, παθογένεια και τις διαθέσιμες θεραπευτικές μεθόδους .

Στο ειδικό μέρος παρατίθεται ο σκοπός της μελέτης, το υλικό και η μέθοδος, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα.

Στο τέλος παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, η βιβλιογραφία και το παράρτημα στο οποίο περιλαμβάνονται το δελτίο καταγραφής των στοιχείων και η άδεια εκπόνησης της εργασίας

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (atrial fibrillation, AF) είναι η πιο συνήθης καρδιακή αρρυθμία παγκοσμίως με μέση συχνότητα που κυμαίνεται από 0,5-1% και ανέρχεται στο ~10% σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Η AF εμφανίζει αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας στο γενικό πληθυσμό, δεδομένου ότι διπλασιάζει τον κίνδυνο θανάτου ανεξαρτήτως αιτίας, διπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, πενταπλασιάζει την πιθανότητα νοσηλείας στο Νοσοκομείο, ενώ επταπλασιάζει τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Υπολογίζεται ότι στις Η.Π.Α. η επίπτωση AF ανέρχεται στα 28 περιστατικά ανά 1000 κατοίκους, με το κόστος αντιμετώπισης ή/και νοσηλείας να ανέρχεται στα 26 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως. Ο επιπολασμός της AF αυξάνεται κάθε χρόνο και προβλέπεται ότι μέχρι το 2050 θα πάσχουν από AF 6.000.000-12.000.000 Αμερικανοί πολίτες. Παθοφυσιολογικά η AF συνίσταται στην αντικατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκολπικού ρυθμού από ακανόνιστες και αναποτελεσματικές μικροσυσπάσεις των καρδιακών κόλπων, λόγω παρουσίας ταχέως εκπολούμενων εστιών στο μυϊκό τους χιτώνα, καθώς και μικροκυκλωμάτων επανεισόδου, που οδηγούν τελικά σε άρρυθμες κοιλιακές συστολές (**εικόνα 1**).^{15,16}



Εικόνα 1: Ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα AF

Η AF μπορεί να είναι *παροξυστική* ή *χρόνια-εμμένουσα* και σχετίζεται με επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας και αυξημένη πιθανότητα σχηματισμού ενδοκολπικών θρόμβων, οι οποίοι μπορούν να διέλθουν μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας στην αριστερή κοιλία και από εκεί να περάσουν στη συστηματική κυκλοφορία και να εμβληθούν σε περιφερικές αρτηρίες, προκαλώντας περιφερική αρτηριακή εμβολή ή εμβολικό-ισχαιμικό ΑΕΕ, παροδικό (transient ischemic attack,

TIA) ή μη. Η συχνότητα εμφάνισης AF αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία. Η παροξυστική της μορφή, παρουσιάζει ύφεση συνήθως μέσα σε 7 ημέρες, ενώ η χρόνια-εμμένουσα χρήζει φαρμακευτικής αντιμετώπισης ή ηλεκτρικής ανάταξης. Πάνω από το 70% των ασθενών με AF έχουν στο ιστορικό τους κάποια μορφή καρδιαγγειακής νόσου (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, συγγενή μυοκαρδιοπάθεια, αρτηριακή υπέρταση). Άλλοι σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση AF είναι ο υπερθυρεοειδισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπνική άπνοια και η παχυσαρκία.^{15,16}

Σκοπός της θεραπείας της κολπικής μαρμαρυγής είναι η αποκατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού ή η συμπτωματική αντιμετώπιση της ταχυ- ή βραδυαρρυθμίας, καθώς και η πρόληψη πιθανού θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Για την τελευταία, ο ασθενής μπορεί να λάβει είτε χαμηλές δόσεις ασπιρίνης ή αντιπηκτική αγωγή είτε με per os κουμαρινικά αντιπηκτικά, ή με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα Xa). Η απόφαση για τη χορήγηση ή μη αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής θα βασιστεί σε δύο συστήματα βαθμολόγησης, που εκτιμούν αντίστοιχα τον προθρομβωτικό και τον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενούς. Στην πρώτη κατηγορία, το πρώτο σύστημα βαθμολόγησης που εφαρμόστηκε ήταν το CHADS2-score, που ενσωμάτωνε παράγοντες κινδύνου όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η αρτηριακή υπέρταση, η ηλικία >75 έτη, ο σακχαρώδης διαβήτης και το προηγηθέν ισχαιμικό ΑΕΕ (TIA ή όχι). Τα τελευταία χρόνια ένα νέο -πιο εξελιγμένο- μοντέλο βαθμολόγησης, το CHA2DS2-Vasc, έχει αντικαταστήσει το CHADS2. Στην **εικόνα 2α** φαίνονται οι παράμετροι που εξετάζονται και η βαθμολογία που λαμβάνει ο καθένας από αυτούς για τον υπολογισμό του συνολικού score.¹⁷

	Κατάσταση	Βαθμοί
C	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας	1
H	Αρτηριακή υπέρταση (ΑΠ > 140/90mmHg ή ρυθμισμένη ΑΠ με φαρμακευτική αγωγή)	1
A2	Ηλικία ≥75 έτη	2
D	Σακχαρώδης διαβήτης	1
S2	Προηγηθέν ισχαιμικό ΑΕΕ (παροδικό και μη) ή θρομβοεμβολικό επεισόδιο	2
V	Αγγειακή νόσος (π.χ. αθηρωμάτωση, OEM, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια)	1
A	Ηλικία 65-74 έτη	1
Sc	Θήλυ φύλο	1

Εικόνα 2α: Σύστημα βαθμολόγησης CHA2DS2-Vasc

Στην **εικόνα 2β** φαίνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ ανάλογα με το score και στην **εικόνα 2γ** η θεραπευτική στρατηγική που οφείλει ο θεράπων να ακολουθήσει ανάλογα με την αξιολόγηση του κινδύνου ΑΕΕ σύμφωνα με το CHA2DS2-Vasc score. Σε σχέση με άλλα συστήματα βαθμολόγησης το CHA2DS2-Vasc score διακρίνει ξεκάθαρα τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου για ΑΕΕ καθώς και τους ασθενείς που ανήκουν στην κατηγορία ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου και οι οποίοι θα πρέπει να λάβουν αντιπηκτική αγωγή.¹⁷

Annual Stroke Risk	
CHA2DS2-VASc Score	Κίνδυνος ΑΕΕ %
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Εικόνα 2β: Κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ αναλόγως CHA2DS2-Vasc score

Score	Κίνδυνος	Αντιμετώπιση
0	Χαμηλός	Καμία αντιπηκτική αγωγή ή μόνο ασπιρίνη
1	Ενδιάμεσος	Αντιπηκτική αγωγή ή ασπιρίνη
≥2	Υψηλός	Αντιπηκτική αγωγή

Εικόνα 2γ: Θεραπευτική στρατηγική πρόληψης ΑΕΕ αναλόγως CHA2DS2-Vasc score

Στη δεύτερη κατηγορία (αξιολόγηση του αιμορραγικού κινδύνου) το HAS-BLED score αποτελεί ένα από τα πλέον αξιόπιστα συστήματα βαθμολόγησης που εφαρμόζονται σήμερα. Το HAS-BLED score συνιστάται από το 2010 από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας και από την Καναδική Καρδιαγειακή Εταιρεία στην πρόληψη ΑΕΕ και περιφερικής αρτηριακής θρομβοεμβολικής νόσου στους

ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. HAS-BLED score ≥ 3 υποδηλώνει υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία. Στην **εικόνα 3** απεικονίζονται οι παράμετροι που εξετάζονται και η βαθμολογία που λαμβάνει ο καθένας από αυτούς για τον υπολογισμό του συνολικού score. Στην **εικόνα 4** απεικονίζεται ο κίνδυνος αιμορραγίας ανάλογα με το HAS-BLED score.¹⁸

HAS-BLED Score εκτίμησης αιμορραγικού κινδύνου		
Αρχικό	Κλινικό χαρακτηριστικό	Βαθμοί
H	Αρτηριακή υπέρταση	1
A	Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ή και τα δύο (1 πόντος για το καθένα)	1-2
S	ΑΕΕ	1
B	Αιμορραγία	1
L	Ασταθές INR	1
E	Προχωρημένη ηλικία	1
D	Φάρμακα ή αλκοόλ (1 πόντος για το καθένα)	1-2
Μέγιστο πιθανό score = 9		

Εικόνα 3: Σύστημα βαθμολόγησης HAS-BLED

Κατά γενική παραδοχή, per os αντιπηκτικά πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, εκτός από εκείνους με πολύ χαμηλό κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (CHA₂DS₂-Vasc score=0) και εκείνων με εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία.¹⁷⁻²¹

Κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας μέσα σε ένα έτος από τη διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής			
HAS-BLED score	n	Αιμορραγίες, n	Αιμορραγίες %*
0	798	9	1.13
1	1286	13	1.02
2	744	14	1.88
3	187	7	3.74
4	46	4	8.70
5	8	1	12.50
Οποιοδήποτε score	3071	48	1.56
*Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος όταν HASBLED score ≥ 3			

Εικόνα 4: Κίνδυνος αιμορραγίας ανάλογα με το HAS-BLED score

Για πάνω από 60 χρόνια τα κουμαρινικά αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ακενοκουμαρόλη) ήταν τα μοναδικά εγκεκριμένα αντιπηκτικά για per os χορήγηση στην πρόληψη ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με AF. Παρόλο που ήταν και είναι φάρμακα υψηλής αποτελεσματικότητας, τα προβλήματα και οι περιορισμοί στη χρήση τους οδήγησαν στην προσπάθεια σχεδιασμού και μελέτης νεότερων αντιπηκτικών (αναστολείς θρομβίνης [dabigatran etexilate], αναστολείς παράγοντα Xa [rivaroxaban, apixaban, edoxaban]), τα οποία φιλοδοξούν να ξεπεράσουν τους περιορισμούς των κουμαρινικών αντιπηκτικών στην πρόληψη ΑΕΕ και περιφερικής αρτηριακής θρομβοεμβολικής νόσου στους AF-ασθενείς.¹⁷⁻²¹

Κουμαρινικά αντιπηκτικά

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) κυκλοφόρησαν το 1940 ως τα πρώτα per os αντιπηκτικά και παρέμειναν ως φάρμακα πρώτης γραμμής στην αντιπηκτική αγωγή για πάνω από 7 δεκαετίες. Στη μη βαλβιδική AF (non valvular AF, NVAF), η αποδειχθείσα αποτελεσματικότητά τους αναφορικά με τη μείωση της επίπτωσης εμβολικού ΑΕΕ οδήγησε στα τέλη της δεκαετίας του 1980 σε δραματική αύξηση στη χρήση τους.²²

Έχει αποδειχθεί η στενή σχέση ηπατικής λειτουργίας, χολικής έκκρισης, απορρόφησης βιταμίνης Κ, σύνθεσης κι ενεργοποίησης παραγόντων της πήξης και διαταραχών της αιμόστασης. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η σύνθεση τουλάχιστον 7 αιμοστατικών παραγόντων στο ηπατοκύτταρο εξαρτάται από τη βιταμίνη Κ. Οι τέσσερις από αυτούς είναι οι παράγοντες πήξης FII, FVII, FIX, FX και οι υπόλοιποι τρεις είναι οι φυσιολογικοί ανασταλτές Protein C, Protein S και Protein Z.²³

Η βιταμίνη Κ ρυθμίζει τη σύνθεση και τη λειτουργική ωρίμανση αυτών των παραγόντων στο ήπαρ, επιτρέποντας την προσθήκη σ'αυτούς καρβοξυλικών ομάδων, με τη βοήθεια μιας καρβοξυλάσης. Αυτές οι καρβοξυλικές ομάδες είναι απαραίτητες για την καθήλωσή τους στα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών με τη μεσολάβηση του ιονισμένου ασβεστίου. Στην ομάδα των βιταμινών Κ υπάγονται τα παράγωγα της ναφθοκίνης, που φέρουν παρόμοιες βιολογικές ιδιότητες. Αυτά είναι: 1) η φυσική βιταμίνη Κ, που υπάρχει στα φυτά (φυλλοκινόννη ή βιταμίνη Κ1), 2) η βιταμίνη Κ που παράγεται από μικροοργανισμούς (βιταμίνη Κ2 ή μενακινόννη) και 3) αυτή που παράγεται

συνθετικά-χημικά (μεναδιόνη ή βιταμίνη K3). Οι ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνη K είναι 0,5-1μg/Kg ΒΣ. Τα θηλαστικά δεν συνθέτουν βιταμίνη K, αλλά απορροφούν από τις τροφές με τη βοήθεια της εντερικής χλωρίδας το 20-50% της συνολικής ημερήσιας ανάγκης σε βιταμίνη K, ενώ το υπόλοιπο 50-80% συντίθεται από την εντερική χλωρίδα. Η βιταμίνη K απορροφάται από τον ειλέο και για την απορρόφησή της απαιτείται η παρουσία χολικών αλάτων και παγκρεατικού υγρού.²³

Η κατανόηση της δράσης των ABK προαπαιτεί την κατανόηση του μεταβολισμού και του τρόπου δράσης της βιταμίνης K, καθώς και του ρόλου που επιτελεί ο σχηματισμός των ενζυμικών συμπλεγμάτων της πήξης. Η χορήγηση των ABK για θεραπευτικούς σκοπούς (αντιπηκτική αγωγή) έχει ως στόχο να ελαττώσει τα επίπεδα των ώριμων ενεργοποιημένων βιταμινο-K εξαρτώμενων παραγόντων πήξης, να προκαλέσει δηλαδή μια υποπηκτική κατάσταση που θα αναστέλλει την προπηκτική διάθεση των ασθενών. Οι ABK παρεμβαίνουν στον κύκλο της βιταμίνης K, αναστέλλοντας την αναγωγή του 2,3-εποξειδίου της (vitamin-K epoxide reductase, VKOR), εμποδίζοντας την καρβοξυλίωση των γλουταμινικών οξέων όλων των βιταμινο-K εξαρτώμενων παραγόντων της πήξης, με αποτέλεσμα αυτοί να κυκλοφορούν στο αίμα ως μη καρβοξυλιωμένα παράγωγα, που αιμοστατικά είναι αναποτελεσματικά. Έτσι, η χορήγηση των ABK, προκαλεί μια προοδευτική ελάττωση στο πλάσμα των δραστικών μορφών των παραγόντων της πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Με βάση το χρόνο ημισείας ζωής τους, κατά σειρά ελαττώνονται τα πλασματικά επίπεδα των FVII, FIX, FX και τελευταία του FII.^{23,24}

Υπάρχουν δύο μεγάλες ομάδες ABK, με διαφορές στο χρόνο έναρξης και στη διάρκεια της δράσης τους. Στην πρώτη ομάδα (που χρησιμοποιείται και ευρύτερα στην κλινική πράξη) ανήκουν τα παράγωγα της 4-υδροξυκουμαρίνης, με κύριους εκπροσώπους την *ακενοκουμαρόλη* (με έναρξη δράσης σε 2-3 ημέρες και διάρκεια δράσης 2-4 μέρες) και τη *βαρφαρίνη* (με έναρξη δράσης σε 2-3 μέρες και διάρκεια δράσης 4-8 μέρες). Στη δεύτερη ομάδα ανήκουν τα παράγωγα της ινδανενδιόνης, με εκπροσώπους τη φαινυνδιόνη (με έναρξη δράσης σε 1-2 μέρες και διάρκεια δράσης 1-2 μέρες) και την παραφθοριοφαινυλινδανενδιόνη (με έναρξη δράσης σε 1-2 μέρες και διάρκεια δράσης 2-3 μέρες).²⁴

Η απορρόφηση των ABK ξεκινάει στις 2-6h από τη χορήγησή τους και ολοκληρώνεται μετά από 24h. Στο αίμα κυκλοφορούν είτε ελεύθερες, είτε

συνδεδεμένες με πλασματική πρωτεΐνη, η οποία αφενός τις μεταφέρει στο ηπατοκύτταρο, αφετέρου παίζει αποθηκευτικό ρόλο γι'αυτές. Είναι χαρακτηριστικό ότι όσο πιο μεγάλες είναι οι ποσότητες των ελεύθερων ABK που κυκλοφορούν στο πλάσμα, τόσο μικρότερη είναι και η παρατηρούμενη αντίσταση στη θεραπεία με αυτές. Η *βαρφαρίνη* είναι η ABK με τη μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με τα ηπατοκύτταρα και ακολουθεί η *ακενοκουμαρόλη*. Ο χρόνος ημισείας ζωής τους ποικίλλει, με την ακενοκουμαρόλη να έχει $t_{1/2}$ 8-11h και τη βαρφαρίνη 20-60h. Η αντιπηκτική δράση των ABK εξαρτάται από τη διάρκεια ζωής τους και την πλασματική τους συγκέντρωση. Απεκκρίνονται ως ανενεργά μεταβολικά παράγωγα μέσω της χολής στο έντερο και από εκεί με τον εντεροηπατικό κύκλο αποβάλλονται από τους νεφρούς. Οι ABK περνούν τον ομφαλοπλακουντιακό φραγμό και απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Αντενδείκνυνται επομένως στην κύηση (ιδιαίτερα στο α' τρίμηνο, αφού έχουν συνδεθεί αιτιολογικά με τερατογενέσεις) και στο θηλασμό.²⁴

Η θεραπευτική τους δόση είναι εξατομικευμένη. Η παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν ABK είναι συχνά προβληματική γιατί η δοσολογία των ABK εξαρτάται από την ηπατική λειτουργία, τα συγχορηγούμενα φάρμακα, τις διατροφικές συνήθειες του ασθενούς και τη γενικότερη κλινική του κατάσταση. Έτσι, συχνά παρατηρούνται προβλήματα σχετιζόμενα με τη *δοσολογία έναρξης*, τη *μεθοδολογία εργαστηριακής παρακολούθησης* της αντιπηκτικής τους δράσης (αιμοληψία, φυγοκέντρηση, φύλαξη πλάσματος, αντιδραστήρια, έκφραση αποτελεσμάτων), την *αποτυχία της ρύθμισης της δοσολογίας τους* (ανθεκτικοί ασθενείς, μη συμμόρφωση σε ιατρικές οδηγίες αναφορικά με τη διατροφή, το χρόνο λήψης των φαρμάκων και το χρόνο εργαστηριακού ελέγχου), τις *παρενέργειές τους* (αιμορραγίες και άλλες), τις *απόλυτες ενδείξεις* και τις *αντενδείξεις τους*.^{23,24}

Η *δράση των ABK ενισχύεται*: α) όταν αυξάνονται τα επίπεδα του ελεύθερου φαρμάκου στο πλάσμα, λόγω αντικατάστασής του στη θέση σύνδεσής του με τη λευκωματίνη από έτερα φάρμακα (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη [φαινυλβουταζόνη, φενακετίνη, ασπιρίνη κλπ], σουλφοναμίδες, υπολιπιδαιμικά φάρμακα [κλοφιμπράτη, φαινοφιμπράτη]), β) όταν αναστέλλεται ο ηπατικός μεταβολισμός του φαρμάκου από συγχορηγούμενα φάρμακα ή ουσίες (π.χ. χλωραμφενικόλη, τολβουταμίδη, αλλοπουρινόλη, οινόπνευμα), γ) όταν ελαττώνεται η σύνθεση της βιταμίνης K από την εντερική χλωρίδα, λόγω της

δράσης φαρμάκων (π.χ. αντιβιοτικά ευρέος φάσματος [νεομυκίνη, τετρακυκλίνες]), δ) όταν μειώνεται η απορρόφηση της βιταμίνης Κ από το έντερο (π.χ. χρήση παραφινέλαιου, οξεία διαρροϊκή συνδρομή), ε) όταν η πρόσληψη της βιταμίνης Κ με την τροφή είναι ανεπαρκής (π.χ. παρατεταμένη παρεντερική σίτιση, που στερείται βιταμίνης Κ) και στ) σε καταστάσεις που συνδέονται με υπερκαταβολισμό των βιταμινο-Κ-εξαρτώμενων παραγόντων πήξης (πυρετός, υπερθυρεοειδισμός) και σε κακή γενική κατάσταση του ασθενούς (προχωρημένη ηλικία, ηπατική βλάβη [κίρρωση, ηπατίτιδα], νεφρική βλάβη). Καταστάσεις που προκαλούν *ελάττωση της δράσης των ABK* είναι: α) η ελάττωση της απορρόφησης των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (π.χ. χρήση αντιόξινων, χολεστυραμίνης), β) η αύξηση της ηπατικής σύνθεσης των παραγόντων της πήξης (π.χ. χρήση αντισυλληπτικών [οιστρογόνα, προγεστερόνη]), γ) η αύξηση του ηπατικού καταβολισμού των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (π.χ. χρήση βαρβιτουρικών, ριφαμπικίνης, γκριζεοφουλβίνης, μεπροπαμάτης, αντιθυρεοειδικών, κορτικοειδών), δ) η υποχοληστερολαιμία, και ε) η διατροφή που είναι πλούσια σε βιταμίνη Κ.²⁴

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ δε χρησιμοποιούνται ποτέ ως θεραπεία εφόδου στη θρομβοεμβολική νόσο, αλλά μόνον ως μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή. Οι απόλυτες ενδείξεις χορήγησής τους είναι η εν τω βάθει (ενίοτε και η επιπολής) φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή (αφού χορηγηθεί αρχική παρεντερική θεραπεία με κλασσική [UFH] ή κλασματοποιημένη [LMWH] ηπαρίνη για τις πρώτες τουλάχιστον 5 ημέρες), η θρομβοπροφύλαξη σε παρουσία μεταλλικών βαλβίδων και η προφύλαξη από εμβολικό (ισχαιμικό) ΑΕΕ συνεπεία κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικού πτερυγισμού. Σχετικές ενδείξεις χορήγησής τους αποτελούν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ασταθής στηθάγχη και η ασυμπτωματική ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C.²⁴

Ο ρόλος των ABK στην κολπική μαρμαρυγή έχει αποσαφηνιστεί πλήρως τις τελευταίες δεκαετίες, με την εφαρμογή βελτιωμένων μεθόδων κλινικοεργαστηριακής παρακολούθησής τους, όπως ο διεθνής φυσιολογικοποιημένος λόγος INR (international normalized ratio). Ο τελευταίος αποτελεί το λόγο του χρόνου προθρομβίνης (PT) του ασθενούς προς τον PT του μάρτυρα, υψωμένος σε μια σταθερά (ISI), που εξαρτάται από τη χρησιμοποιούμενη θρομβοπλασίνη στο εργαστήριο μέτρησης. Στην κολπική μαρμαρυγή ασφαλής και αποτελεσματική είναι η δοσολογία των ABK, όταν επιτυγχάνεται INR μεταξύ 2,0 και 3,0. Μεγάλες τυχαιοποιημένες δημοσιευμένες

μελέτες, που αφορούσαν ασθενείς με NVAF, κατέδειξαν σημαντική ελάττωση των εμβολικών ΑΕΕ σε όλους τους ασθενείς που είχαν τεθεί σε αγωγή με ΑΒΚ.²⁴

Νεότερα αντιπηκτικά

Τόσο τα παρεντερικά (κλασσική ηπαρίνη, κλασματοποιημένες μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες, Fondaparinux, ιρουδίνες, Danaparoid), όσο και τα per os κλασσικά χρησιμοποιούμενα αντιπηκτικά (ΑΒΚ), απέχουν από το να χαρακτηρίζονται ιδανικά αντιπηκτικά, δεδομένου ότι παρουσιάζουν -άλλοτε άλλα ανά κατηγορία- προβλήματα, που αφορούν στον τρόπο χορήγησής τους, στην έναρξη δράσης τους, στο χρόνο ημισείας ζωής τους, στις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (αιμορραγικές και μη), στην πρόκληση θρομβοπενίας από ηπαρίνη (HIT) από κάποια εξ' αυτών, στην απουσία αντιδότη σε όλα πλην της κλασσικής ηπαρίνης και των ΑΒΚ, στην ανάγκη εργαστηριακής παρακολούθησης της δράσης τους, στο θεραπευτικό τους εύρος και στην πρόσβαση των ασθενών σ'αυτά (**εικόνα 5**).²⁵

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ	ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	MONITORING	ΜΕΙΖΟΝΑ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ	HIT/HITT	t _{1/2}	ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ	ΑΝΤΙΔΟΤΟ
UFH	iv, sc	aPTT		NAI		Οστεοπόρωση, ↑ALT, AST, K ⁺	Πρωταμίνη
LMWH	sc	antiXa	XNA;	NAI		Οστεοπόρωση, ↑ALT, AST, ετερογένεια MB, ποικίλη απορρόφηση	Πρωταμίνη (μερική αναστροφή)
Fondaparinux	sc	antiXa	XNA;		↑t _{1/2}	↑ALT, AST	Όχι αντιδοτο
Danaparoid	iv, sc	antiXa	XNA;		↑t _{1/2}	Σε έλλειψη	Όχι αντιδοτο
Lepirudin	iv	aPTT	XNA;			Αντιλεπιδουδικά Abs, σε έλλειψη	Όχι αντιδοτο
Bivalirudin	iv	INR, aPTT	XNA;			Αντιλεπιδουδικά Abs, συστηματικά συμπτώματα	Όχι αντιδοτο
Argatroban	iv	INR, aPTT	Ηπατική ανεπάρκεια;			Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα	Όχι αντιδοτο
Acenocoumarol/ Warfarin	Per os	INR	Κύηση, ηπατική ανεπάρκεια	NAI (όχι στην οξεία φάση)	↑t _{1/2}	Αργή έναρξη δράσης, στενό θεραπευτικό εύρος, αλληλεπιδράσεις με φάρμακα/τροφές	FFPs, Beriplex, VitK

Εικόνα 5: Τα συνηθέστερα προβλήματα με τα κλασσικά χρησιμοποιούμενα per os και παρεντερικά αντιπηκτικά

Για να χαρακτηριστεί ως ιδανικό, ένα αντιπηκτικό θα πρέπει να φέρει το σύνολο των ιδιοτήτων (ή τις περισσότερες δυνατές εξ' αυτών) που αναπαρίστανται στην πιο κάτω **εικόνα 6**.²⁵

Χαρακτηριστικό	Συνέπεια
✓ Per os χορήγηση	✓ Εύκολη συμμόρφωση
✓ Γρήγορη έναρξη δράσης	✓ Δε χρειάζεται επικάλυψη στην αρχή με παρεντερικά αντιπηκτικά
✓ Προβλέψιμη φαρμακοκινητική, προβλέψιμη αντιπηκτική απάντηση, ευρύ θεραπευτικό παράθυρο, ελάχιστη αλληλεπίδραση με τροφές - συγχορηγούμενα φάρμακα	✓ Απλοποιημένα και σταθερά δοσολογικά σχήματα, δε χρειάζεται monitoring του αντιπηκτικού αποτελέσματος, ασφάλεια - αποτελεσματικότητα
✓ Βραχύς χρόνος ημισείας ζωής	✓ Απλοποίηση χειρισμών/παρεμβάσεων σε περίπτωση αιμορραγίας, ελαχιστοποίηση της ανάγκης αντιδότη
✓ Διαθεσιμότητα αντιδότη	✓ Παρέχει άμεση και γρήγορη αναστροφή της δράσης σε περίπτωση αιμορραγίας ή έτερης ανεπιθύμητης ενέργειας
✓ Απουσία δραστικότητας άλλης εκτός του στόχου της αντιπηξίας	✓ Ελαχιστοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών
✓ Λογικό κόστος	✓ Καθολική πρόσβαση στο φάρμακο

Εικόνα 6: Τα χαρακτηριστικά του ιδανικού αντιπηκτικού

Προς την κατεύθυνση της παρασκευής «ιδανικών» αντιπηκτικών τα τελευταία χρόνια καταβλήθηκε τεράστια προσπάθεια από μεγάλες φαρμακοβιομηχανίες, οι οποίες σχεδίασαν και μελέτησαν καινούρια αντιπηκτικά, παρεντερικά και per os, τα οποία τα τελευταία 6 χρόνια κυκλοφορούν στο εμπόριο με ολοένα αυξανόμενες ενδείξεις. Στην κατηγορία των νέων per os αντιπηκτικών (direct oral anticoagulants, DOACs) δεσπόζουν οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα X (FX) και οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (FII). Η επιλογή ως αντιπηκτικού «στόχου» του FX και της θρομβίνης δεν έγινε προφανώς τυχαία: Ο FX αποτελεί ελκυστικό αντιπηκτικό στόχο διότι από την ενεργοποίησή του εκκινά η κοινή οδός της δευτερογενούς αιμόστασης, η ενεργοποίηση ενός μορίου του δίνει γένεση σε 1000 μόρια θρομβίνης, ενώ με την αναστολή του διαφεύγουν ίχνη θρομβίνης, γεγονός που βελτιώνει το profile ασφαλείας του φαρμάκου. Η αναστολή της θρομβίνης αποτελεί κι αυτή ελκυστικό στόχο, διότι επάγει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική, ενεργοποιεί παλίνδρομα τους παράγοντες FV, FVIII και FIX, αποτελεί ισχυρό αιμοπεταλιακό αγωνιστή, ενώ ενεργοποιώντας τους PAR-υποδοχείς, προάγει την κυτταρική ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό, προφλεγμονώδεις αντιδράσεις και τη νεοαγγειογένεση. Στους per os αναστολείς





του FX (που αναστέλλουν τόσο τον ελεύθερο, όσο και τον συνδεδεμένο FX) ανήκουν τα περισσότερα μελετημένα Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) και Edoxaban (Lixiana®). Στους αναστολείς της θρομβίνης (που αναστέλλουν τόσο την ελεύθερη όσο και τη συνδεδεμένη θρομβίνη), ανήκει το περισσότερο μελετημένο Dabigatran Etextilate (Pradaxa®). Τα κυριότερα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά τους χαρακτηριστικά αναγράφονται συνοπτικά στην παρακάτω **εικόνα 7**.²⁵⁻³¹

Per os άμεσοι αναστολείς του FX

Οι άμεσοι per os αναστολείς του FX είναι συνθετικά μόρια με MB περίπου 500Da. Όπως ειπώθηκε, τα πλέον μελετημένα από αυτά είναι το Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer), το Apixaban (Eliquis®, Pfizer/BMS) και το Edoxaban (Lixiana®, Daiichi Sankyo Europe GmbH), που ήδη κυκλοφορούν στο εμπόριο με συγκεκριμένες ενδείξεις.²⁵⁻³¹

Rivaroxaban (Xarelto)

Το rivaroxaban είναι ένας μη πεπτιδικός άμεσος αναστολέας του FX, με MB 436Da, ο οποίος μετά την per os χορήγηση απορροφάται ταχύτατα από το ΓΕΣ, πετυχαίνοντας μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα εντός 2-4h. Το φάρμακο συνδέεται ισχυρά (>90%) με τις πλάσματικές πρωτεΐνες, ενώ ο χρόνος ημισείας ζωής του κυμαίνεται από 5-11h. Αντίδοτο για το rivaroxaban δεν υπάρχει ακόμη (μελετάται ήδη το Andexanet Alfa), ενώ η τροφή καθυστερεί λίγο την απορρόφησή του. Το φάρμακο μεταβολίζεται κατά 66% από τα κυτοχρώματα CYP3A4 και CYP2J2 και κατά 34% καθαίρεται από τους νεφρούς, δεδομένο που επιβάλλει την προσεκτική χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) 15-30ml/min (η χορήγηση του φαρμάκου αντενδείκνυται σε CrCl<15ml/min και σε βαρεία ηπατική ανεπάρκεια). Όταν το φάρμακο χορηγείται σε συγκεκριμένη ανά ένδειξη δοσολογία, δεν απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση των επιπέδων του, αλλά αν αυτό απαιτηθεί, η μέτρηση της anti-Xa δραστηριότητας αποτελεί την εξέταση εκλογής.²⁵⁻³¹

Χαρακτηριστικά	 Xarelto® rivaroxaban	 Eliquis. (apixaban) tablets	 Lixiana. edoxaban	 Pradaxa® dabigatran etexilate
Δράση	Άμεση anti-Fxa	Άμεση anti-FXa	Άμεση anti-FXa	Άμεση anti-FIIa
MB (Da)	436	460	548	628
Δομή	Μη πεπτιδικό μόριο	Μη πεπτιδικό μόριο	Μη πεπτιδικό μόριο	Μη πεπτιδικό μόριο, προφάρμακο
Οδός χορήγησης	Per os	Per os	Per os	Per os
Δοσολογικό σχήμα	qd, bid	bid	qd	qd, bid
C_{max}	2h	3-4h	1-2h	1,5-2h
t_{1/2}	5-9h	8-15h	9-10h	12-17h
Νεφρική απέκκριση	33%	25%	35-40%	80%
Τροφή	Απαιτείται για την απορρόφηση των 20mg	Δεν επηρεάζει την απορρόφηση	Δεν επηρεάζει την απορρόφηση	Καθυστερεί την απορρόφηση
Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp
Σύνδεση με πλασματικές πρωτεΐνες	>90%	87%	40-60%	35%
Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες	Αιμορραγίες, αλλεργικές, ↑ ηπατικών ενζύμων, ΓΕΣ, συστηματικά συμπτώματα	Αιμορραγίες, αλλεργικές, ↑ ηπατικών ενζύμων, ΓΕΣ, συστηματικά συμπτώματα	Αιμορραγίες, αλλεργικές, ↑ ηπατικών ενζύμων, ΓΕΣ, συστηματικά συμπτώματα	Αιμορραγίες, αλλεργικές, ↑ ηπατικών ενζύμων, ΓΕΣ, συστηματικά συμπτώματα

Εικόνα 7: Χαρακτηριστικά των νεότερων per os αντιπηκτικών (NOACs)

Στη μελέτη ROCKET-AF το rivaroxaban σε δόση 20mg per os qd συγκρίθηκε με την κλασική αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που έχρηζαν αντιπηξίας βάσει CHA2DS2-Vasc score και βρέθηκε να παρουσιάζει ισοδύναμη ασφάλεια αναφορικά με μείζονες, θανατηφόρες ή κλινικά σημαντικές αιμορραγίες και υπέρτερη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη ισχαιμικών ΑΕΕ και περιφερικών αρτηριακών εμβολών σε σχέση με τη βαρφαρίνη.³²

Apixaban (Eliquis)

Το apixaban είναι και αυτό per os άμεσος αναστολέας του FX, με MB 460Da, ο οποίος απορροφάται ταχύτατα από το (γαστρεντερικό σύστημα) ΓΕΣ μετά από per os χορήγηση, επιτυγχάνοντας μέγιστα πλασματικά επίπεδα σε 3-4h. Το φάρμακο χορηγείται άπαξ ή δις ημερησίως, με το χρόνο ημισείας ζωής του να φτάνει αντίστοιχα τις 8-11h και τις 12-15h. Αντίδοτο έναντι του φαρμάκου δεν υπάρχει ακόμη (μελετάται ήδη το Andexanet Alfa), ενώ η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση. Το apixaban μεταβολίζεται στο ηπατικό κυτόχρωμα CYP3A4 κατά

75% και κατά 25% αποβάλλεται από τους νεφρούς. Η σύνδεσή του με πλασματικές πρωτεΐνες αγγίζει το 87% και οι αλληλεπιδράσεις του με συγχωρηγούμενα φάρμακα είναι ελάχιστες. Όταν το φάρμακο χορηγείται σε συγκεκριμένη ανά ένδειξη δοσολογία, δεν απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση των επιπέδων του, αλλά αν αυτό απαιτηθεί, η μέτρηση της anti-Χα δραστηριότητας αποτελεί την εξέταση εκλογής.²⁵⁻³¹

Στη μελέτη *ARISTOTLE*, που ενσωμάτωσε περί τους 18000 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και σαφή ένδειξη να λάβουν αντιπηκτική αγωγή, το arixaban χορηγούμενο σε δόση 5mg per os δις ημερησίως συγκρίθηκε με ABK (με INR-στόχο: 2,0-3,0) και ανεδείχθη ασφαλέστερο της ABK στο σκέλος των αιμορραγικών ΑΕΕ, των μειζόνων αιμορραγιών και των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία, ενώ ταυτόχρονα ήταν υπέρτερο της ABK στην πρόληψη περιφερικών αρτηριακών εμβολών και ισχαιμικών ΑΕΕ.³³

Edoxaban (Lixiana)

Το Edoxaban είναι ο τρίτος κατά σειρά μελετημένος per os άμεσος μη πεπτιδικός αναστολέας του παράγοντα FX με MB 548Da, ο οποίος χορηγούμενος άπαξ ημερησίως επιτυγχάνει μέγιστα πλασματικά επίπεδα σε 1-2h. Ο χρόνος ημισείας ζωής του κυμαίνεται από 9-10h. Αντίδοτο έναντι του φαρμάκου δεν υπάρχει ακόμη (μελετάται ήδη το Andexanet Alfa), ενώ η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση. Το edoxaban κατά 35-40% αποβάλλεται από τους νεφρούς. Η σύνδεσή του με πλασματικές πρωτεΐνες κυμαίνεται μεταξύ 40-60% και οι αλληλεπιδράσεις του με συγχωρηγούμενα φάρμακα είναι ελάχιστες. Όταν το φάρμακο χορηγείται σε συγκεκριμένη ανά ένδειξη δοσολογία, δεν απαιτείται εργαστηριακή παρακολούθηση των επιπέδων του, αλλά αν αυτό απαιτηθεί, η μέτρηση της anti-Χα δραστηριότητας αποτελεί την εξέταση εκλογής.²⁵⁻³¹

Η μελέτη ENGAGE AF – TIMI 48, που συμπεριέλαβε 21105 ασθενείς με NVAF και ένδειξη αντιπηξίας, συνέκρινε το Edoxaban χορηγούμενο per os άπαξ ημερησίως σε δύο διαφορετικές δόσεις (30mg και 60mg) με τη βαρφαρίνη, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα (πρόληψη εμβολικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ή περιφερικών εμβολών) και την ασφάλεια (επίπτωση μειζόνων ή κλινικά σημαντικών αιμορραγιών). Στη μελέτη αυτή και οι δύο δόσεις του Edoxaban απεδείχθησαν μη κατώτερες της βαρφαρίνης στο σκέλος της

αποτελεσματικότητας, ενώ αμφότερες υπερτερούσαν της βαρφαρίνης στο σκέλος της ασφάλειας.³⁴

Αναστολείς της θρομβίνης

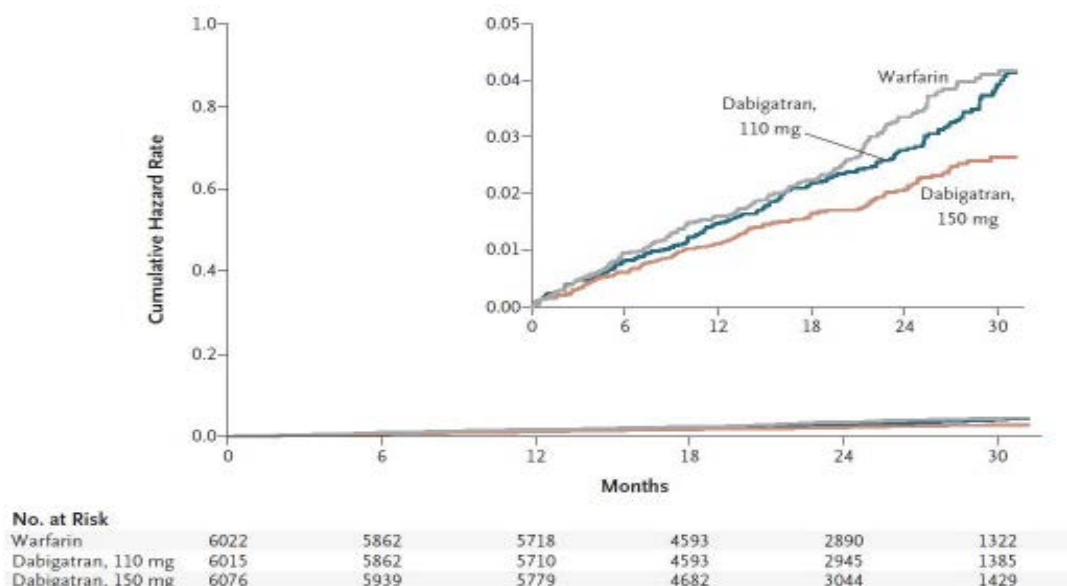
Η πρώτη προσπάθεια παρασκευής άμεσου per os θρομβινικού αναστολέα ξεκίνησε προ πολλών ετών με τη δημιουργία του Ximelagatran (Exanta®), ενός φαρμάκου με μεγάλο θεραπευτικό εύρος, προβλέψιμο θεραπευτικό αποτέλεσμα χορηγούμενο σε συγκεκριμένη δοσολογία, που δεν απαιτούσε monitoring των επιπέδων του, είχε δε ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα ή τροφές. Το φάρμακο αναφορικά με την πρόκληση αιμορραγιών είχε παρόμοιο profile ασφάλειας με τις ABK, ήταν δε εξίσου αποτελεσματικό με τα κλασσικά αντιπηκτικά στην πρωτογενή και δευτερογενή θρομβοπροφύλαξη, καθώς και στη θεραπεία VTE, αλλά η εταιρεία που το παρασκεύασε (Astra) αναγκάστηκε να το αποσύρει το 2004 διότι η χορήγησή του συνδέθηκε με περιστατικά θανατηφόρου ηπατοτοξικότητας. Διάδοχός του σήμερα αποτελεί το Dabigatran Etexilate (Pradaxa®), ο πιο μελετημένος άμεσος per os θρομβινικός αναστολέας, ο οποίος θα αναλυθεί εκτενώς στη συνέχεια.²⁵⁻³¹

Dabigatran Etexilate (Pradaxa)

Το φάρμακο είναι ένας μη πεπτιδικός per os θρομβινικός αναστολέας με MB 630Da, που απορροφάται σε όξινο pH στομάχου (η τροφή καθυστερεί λίγο την απορρόφηση) και αποτελεί προφάρμακο, που γρήγορα μετατρέπεται στη δραστική ουσία dabigatran. Το φάρμακο συνδέεται φτωχά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (35%) και αυτό της προσδίδει το πλεονέκτημα της δυνατότητας απομάκρυνσής της με πλασμαφαίρεση ή αιμοδιάλυση. Μετά την per os χορήγηση, μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου επιτυγχάνονται σε 1,5 ώρα, με το χρόνο ημισείας ζωής να κυμαίνεται από 14-17 ώρες, ενώ έναντι του φαρμάκου υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο, το ανθρωποποιημένο χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα Idarucizumab (Praxbind®). Το dabigatran etexilate (DE) αποβάλλεται κατά 80% στα ούρα και κατά 20% μεταβολίζεται από τα ηπατικά κυτοχρώματα, αντενδείκνυται επομένως σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl<30ml/min), ενώ σε CrCl 30-50ml/min χρειάζεται δοσολογική τροποποίηση. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία δεν απαιτείται monitoring της δράσης του, αλλά αν αυτό απαιτηθεί, αντιπροσωπευτικότερες μέθοδοι είναι ο χρόνος πήξεως εκαρίνης





(ecarin clotting time, ECT) και ο αραιωμένος χρόνος θρομβίνης (diluted thrombin time, DTT), όπως αυτός μετράται πρακτικά με τη μέθοδο Hemoclot Thrombin Inhibitor (HTI).²⁵⁻³¹

Η μεγάλη μελέτη *RE-LY* συμπεριέλαβε περίπου 18000 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής και συνέκρινε δύο δόσεις του DE (110mg vs 150mg qd per os) με ABK (και INR-στόχο: 2,0-3,0). Αναφορικά με την επίπτωση μειζόνων αιμορραγιών, η δόση των 110mgx2 ήταν ασφαλέστερη της ABK και η δόση των 150mgx2 ήταν ισοδύναμης ασφάλειας. Αμφότερες οι δόσεις του DE ήταν ασφαλέστερες της ABK αναφορικά με την επίπτωση ενδοκράνιων αιμορραγιών και ισοδύναμες με την ABK στην επίπτωση θανάτου. Αναφορικά με την πρόληψη περιφερικών αρτηριακών εμβολών και ισχαιμικών ΑΕΕ, η δόση των 110mgx2 ήταν ισοδύναμη με την ABK, ενώ η δόση των 150mgx2 ήταν υπέρτερη της ABK (**εικόνα 8**). Η μελέτη *RE-LY* ήταν η αφορμή ώστε ο FDA τον Οκτώβρη του 2010 να εγκρίνει τη χορήγηση του DE στη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, πράξη που ακολούθησε και ο EMA 10 μήνες αργότερα.³⁵






Εικόνα 8: Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των δύο δόσεων DE με τη warfarin στην πρόληψη ισχαιμικών ΑΕΕ και περιφερικών αρτηριακών εμβολών στη μελέτη *RE-LY*³⁵

Στην παρακάτω **εικόνα 9** αναφέρονται συνοπτικά οι μελέτες φάσης III στις οποίες έχουν υποβληθεί μέχρι σήμερα τα DOACs (με πράσινο φαίνονται οι μελέτες που ήταν ευνοϊκές για το φάρμακο και με κόκκινο οι μελέτες που δεν ήταν), ενώ στην **εικόνα 10** φαίνονται οι μέχρι σήμερα ληφθείσες ενδείξεις και η δοσολογία χορήγησης ανά ένδειξη για καθένα από τα DOACs, σε Ευρωπαϊκό επίπεδο (και επομένως και στη χώρα μας).³¹

	VTE-prevention	VTE-treatment	AF	ACS
	Orthopaedic Surgery RECORD-1 RECORD-2 RECORD-3 RECORD-4 Medical Pts MAGELLAN	EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE EINSTEIN-extended	ROCKET-AF	ATLAS-TIMI 51
	Orthopaedic Surgery ADVANCE-1 ADVANCE-2 ADVANCE-3 APROPOS Medical Pts ADOPT	AMPLIFY AMPLIFY-extended	AVERROES ARISTOTLE	APPRAISE-2
	Orthopaedic Surgery – Medical Pts –	HOKUSAI - VTE	ENGAGE AF – TIMI 48	–
	Orthopaedic Surgery RE-NOVATE RE-MODEL RE-MOBILIZE	RE-COVER RE-COVER II Extended RE-MEDY RE-SONATE	RE-LY	–

Εικόνα 9: Οι ήδη δημοσιευμένες μελέτες φάσης III στις οποίες μελετήθηκαν τα DOACs ανά ένδειξη. Με πράσινους χαρακτήρες φαίνονται οι μελέτες που ευνόησαν το φάρμακο συγκριτικά με την κλασσική αντιπηκτική αγωγή και με κόκκινους χαρακτήρες οι μελέτες που δεν ευνόησαν το φάρμακο αναφορικά με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα

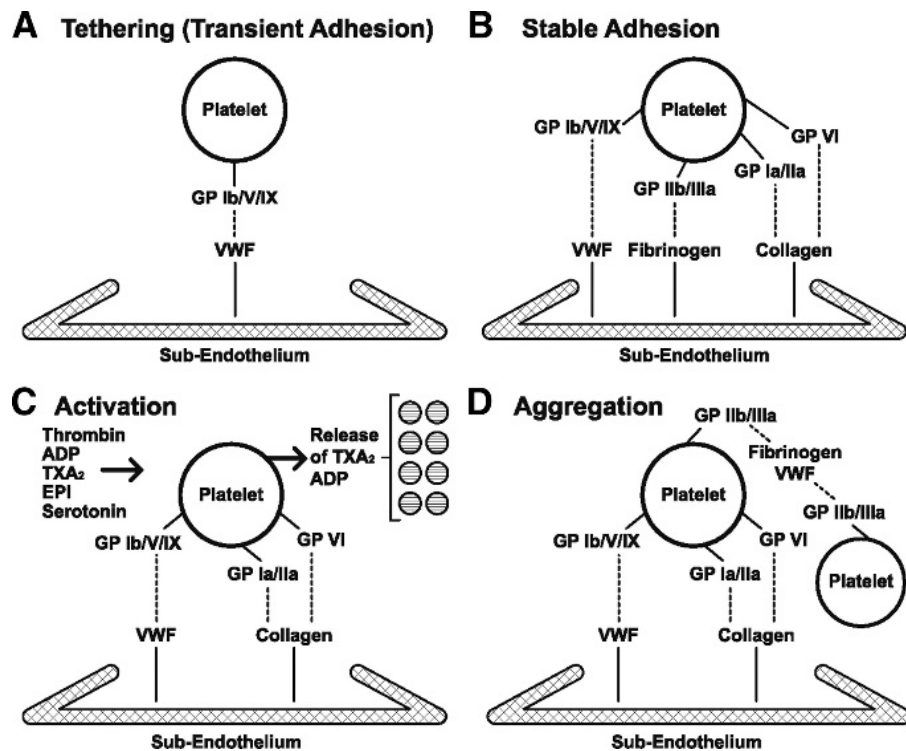
	 Xarelto® rivaroxaban	 Eliquis. (apixaban) tablets	 Lixiana. edoxaban	 Pradaxa dabigatran etexilate
ΟΑΙ/ΟΑΓ: πρωτογενής προφύλαξη	10mg x 1 x 35d/10-14d	2,5mg x 2 x 35d/10-14d	—	110mg x 1 x 1 d, 220mg x 1 x 35d/14d
DVT/PE: θεραπεία	15mg x 2 x 3w, 20mg x 1 έπειτα	10mg x 2 x 7d, 5mg x 2 έπειτα	60mg x 1 μετά από 5ήμερη παρεντερική	150mg x 2 μετά από 5ήμερη παρεντερική
Δευτερογενής προφύλαξη	20mg x 1	5mg x 2 vs 2,5mg x 2	60mg x 1	150mg x 2
ΑF με ένδειξη ΑΑ	20mg x 1	5mg x 2	60mg x 1	110mg x 2 vs 150mg x 2
ACS (συγχορήγηση με ΑΡΑ)	2,5mg x 2 vs 5mg x 2	5mg x 2	—	—
Παθολογικοί ασθενείς/ ασθενείς με Ca: πρωτογενής προφύλαξη	10mg x 1	2,5mg x 2	—	—

Εικόνα 10: Πράσινο φόντο: οι εγκεκριμένες έως σήμερα ενδείξεις χορήγησης των DOACs (rivaroxaban-apixaban-edoxaban-dabigatran etexilate αντιστοίχως) στην Ε.Ε. και η συνιστώμενη δοσολογία χορήγησης ανά ένδειξη. Κίτρινο φόντο: οι αναμενόμενες προσεχείς ενδείξεις τους με βάση τα αποτελέσματα των μελετών φάσης III. Κόκκινο φόντο: οι ενδείξεις που δεν έλαβαν με βάση τις μελέτες φάσης III. Γκριζο φόντο: ενδείξεις στις οποίες το φάρμακο δε μελετήθηκε

Μέθοδοι εκτίμησης της αιμόστασης

Η αιμόσταση διακρίνεται αδρά σε *πρωτογενή* και *δευτερογενή*. Με τον όρο *πρωτογενής αιμόσταση* χαρακτηρίζουμε όλες εκείνες τις παθοφυσιολογικές λειτουργίες που ακολουθούν τον ενδοθηλιακό τραυματισμό και οδηγούν στη δημιουργία του *ασταθούς πρωτογενούς λευκού αιμοπεταλιακού θρόμβου*. Αρχικά, τα αιμοπετάλια με τη βοήθεια των επιφανειακών γλυκοπρωτεϊνών GpIb-IX-V και με γέφυρα τον παράγοντα vWF, προσκολλώνται -επιβραδύνοντας τη ροή τους- πάνω στις ίνες του αποκαλυφθέντος κολλαγόνου της υπενδοθηλιακής στιβάδας του τραυματισμένου αγγείου. Στη συνέχεια, τα αιμοπετάλια προσδένονται ισχυρά με το κολλαγόνο μέσω των γλυκοπρωτεϊνών GpIa/IIa, GpIV και GpVI. Ακολουθεί ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, κατά την οποία συντίθεται θρομβοξάνη, εξωτερικεύεται φωσφατιδυλοσερίνη στην αιμοπεταλιακή επιφάνεια (γεγονός που οδηγεί στην απελευθέρωση αιμοπεταλιακής προέλευσης προθρομβωτικών μικροσωματιδίων [platelet microparticles], που αποτελούν τμήματα της φωσφολιπιδικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων), υπερεκφράζεται η αιμοπεταλιακή

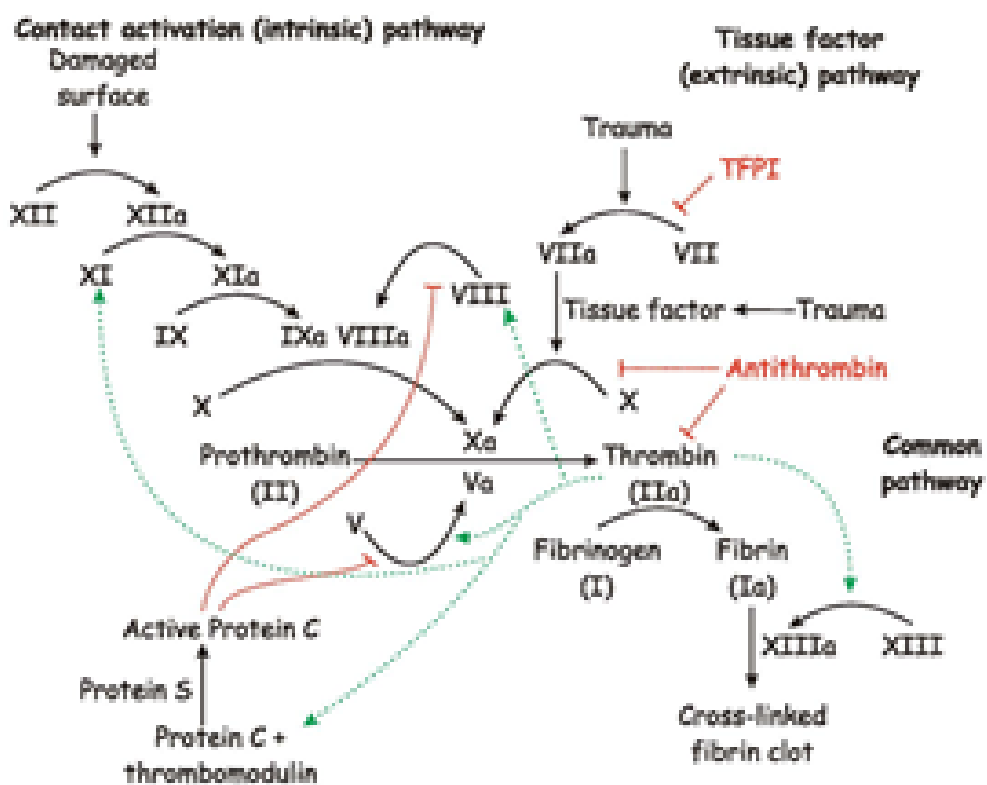
P-σελεκτίνη, αποκοκκίωνονται τα αιμοπεταλιακά α- και δ-κοκκία, γεγονός που οδηγεί στην απελευθέρωση ισχυρών και ασθενών αιμοπεταλιακών αγωνιστών στο περιβάλλον των αιμοπεταλίων, απελευθερώνονται ενδοαιμοπεταλιακά ιόντα Ca^{++} και αλλάζει η στερεοδομή της γλυκοπρωτεΐνης $GP_{IIb/IIIa}$, που ακολούθως εξωτερικεύεται στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μέσω της γλυκοπρωτεΐνης $GP_{IIb/IIIa}$ και με γέφυρα το ινωδογόνο συγκολλώνται και δημιουργούν τον πρωτογενή λευκό αιμοπεταλιακό θρόμβο (εικόνα 11).³⁶



Εικόνα 11: Σχηματική αναπαράσταση των φάσεων της πρωτογενούς αιμόστασης

Με τον όρο *δευτερογενής αιμόσταση* χαρακτηρίζουμε τον αιμοστατικό καταρράκτη που ακολουθεί την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση και οδηγεί στο σχηματισμό του *δευτερογενούς σταθερού ερυθρού θρόμβου ινικής*, στον οποίο παγιδεύονται και ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια. Τα μονοπάτια του αιμοστατικού καταρράκτη είναι κατ' αρχάς διακριτά (εξωγενές και ενδογενές), συναντώνται με την ενεργοποίηση του παράγοντα FX και ακολουθεί το κοινό μονοπάτι που οδηγεί αρχικά στην παραγωγή θρομβίνης και τελικά στο σχηματισμό θρόμβου ινικής, ο οποίος σταθεροποιείται περαιτέρω με τη βοήθεια του παράγοντα FXIII. Το εξωγενές αρχίζει με την απελευθέρωση ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF) από

το τραυματισμένο ενδοθήλιο, ο οποίος ενεργοποιεί τον παράγοντα FVII. Το ενδογενές ξεκινάει με την ενεργοποίηση του παράγοντα επαφής (FXII) και συνεχίζεται με τη διαδοχική ενεργοποίηση των παραγόντων FXI, FIX και FVIII. Τα αιμοπετάλια είναι βασικοί πρωταγωνιστές της πρωτογενούς αιμόστασης, είναι όμως και συμπρωταγωνιστές της δευτερογενούς, προσφέροντας τη φωσφολιπιδική τους επιφάνεια, παράγοντα FV και ιόντα ασβεστίου, που αποτελούν συστατικά δύο πολύ σημαντικών ενζυμικών συμπλεγμάτων του καταρράκτη της δευτερογενούς αιμόστασης: του συμπλέγματος τενάσης (FVIIIa/FIXa/φωσφολιπίδια/Ca⁺⁺) που οδηγεί στην ενεργοποίηση του FX και του συμπλέγματος προθρομβινάσης (FVa/FXa/φωσφολιπίδια/Ca⁺⁺) που οδηγεί στην παραγωγή θρομβίνης. Ο αιμοστατικός καταρράκτης της δευτερογενούς αιμόστασης αναπαρίσταται σχηματικά στην **εικόνα 12**.³⁶



Εικόνα 12: Σχηματική αναπαράσταση του αιμοστατικού καταρράκτη

Ο έλεγχος της αιμοστατικής λειτουργίας περιλαμβάνει κλασσικές και σφαιρικές δοκιμασίες. Στις κλασσικές δοκιμασίες, που ελέγχουν συγκεκριμένα μονοπάτια του αιμοστατικού καταρράκτη, περιλαμβάνονται: 1) ο έλεγχος της

πρωτογενούς αιμόστασης [με την εκτίμηση της αιμοπεταλιακής λειτουργικότητας και της λειτουργικής και αντιγονικής επάρκειας του παράγοντα Von Willebrand (vWF)], και 2) ο έλεγχος της δευτερογενούς αιμόστασης, με τον υπολογισμό του χρόνου θρομβίνης (thrombin time, TT), του χρόνου προθρομβίνης (prothrombin time, PT), του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time, aPTT), του χρόνου ρεπιλάσης (reptilase time, RT), του χρόνου πήξεως εκαρίνης (ecarin clotting time, ECT), με τον έλεγχο της λειτουργικότητας του ινωδογόνου (μέθοδος Clauss) και τον προσδιορισμό των D-Dimers. Στις σφαιρικές δοκιμασίες, που δύνανται να ελέγχουν ταυτόχρονα και τις δύο αιμοστατικές φάσεις, κύριοι εκπρόσωποι είναι σήμερα η θρομβοελαστομετρία (thromboelastometry, ROTEM), η θρομβοελαστογραφία (thromboelastography, TEG) και η μέτρηση του ενδογενούς δυναμικού παραγόμενης θρομβίνης (endogenous thrombin potential, ETP).³⁶

Χρόνος θρομβίνης (Thrombin Time, TT)

Είναι δοκιμασία της δευτερογενούς αιμόστασης που μετρά το χρόνο πήξης του απασβεστωμένου πλάσματος μετά από την προσθήκη θρομβίνης. Μελετά δηλαδή την αιμόσταση από την υδρόλυση του ινωδογόνου και μετά, μέχρι τη δημιουργία ινώδους και για το λόγο αυτό δεν επηρεάζεται από οποιαδήποτε ανεπάρκεια άλλων παραγόντων της πήξης πλην του ινωδογόνου. Τα κυριότερα αίτια παράτασης του TT είναι η υποϊνωγοδοναιμία, η δυσινωδογοναιμία και η παρουσία στο πλάσμα αντιπηκτικών, προϊόντων αποδομής του ινώδους και παθολογικών σφαιρινών (π.χ. παραπρωτεϊναιμία), που παίζουν ανασταλτικό ρόλο στη δοκιμασία. Ο TT είναι ευαίσθητος στην παρουσία κυρίως της ηπαρίνης, αλλά και έτερων αναστολέων της θρομβίνης όπως η λεπιρουδίνη, το Argatroban, το Danaparoid και το Dabigatran Etxilate. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον έλεγχο της θεραπείας με ηπαρίνη, αν και για το σκοπό αυτό έχει καθιερωθεί η παρακολούθηση του aPTT. Η δοκιμασία είναι καθαρά πληροφοριακή για τη λήψη ή όχι θρομβινικών αναστολέων, ενώ οι φυσιολογικές της τιμές κυμαίνονται μεταξύ 10"-19". Ο έλεγχος των επιπέδων ινωδογόνου μας δίνει παρόμοιες πληροφορίες με το χρόνο θρομβίνης, πλην των περιπτώσεων δυσινωδογοναιμίας, παραπρωτεϊναιμίας και λήψης θρομβινικών αναστολέων. Ο χειρισμός του δείγματος του αίματος του ασθενούς απαιτεί μεγάλη προσοχή: η αιμοληψία πρέπει να γίνεται ιδανικά, χωρίς μεγάλους χειρισμούς, προς αποφυγή απελευθέρωσης

του PF4 από τα αιμοπετάλια, το αίμα πρέπει να τοποθετείται σε πλαστικό σωληνάριο από σιλικόνη, επιβάλλεται δε η χρήση controls και η τήρηση αυστηρών standards στο εργαστήριο. Παράταση του χρόνου θρομβίνης επί μη λήψης θρομβινικών αναστολέων θα πρέπει να συνοδεύεται από διενέργεια χρόνου ρεπτιλάσης, ώστε να διευκρινιστεί περαιτέρω το αίτιό της.³⁷

Χρόνος προθρομβίνης (Prothrombin Time, PT) και INR

Ο χρόνος προθρομβίνης είναι βασική δοκιμασία στη μελέτη της δευτερογενούς αιμόστασης και μετρά το χρόνο πήξης του απασβεστωμένου πλάσματος μετά από προσθήκη ασβεστίου (Ca^{++}) και ιστικής θρομβοπλαστίνης. Το αίμα που λαμβάνεται από τον ασθενή τοποθετείται σε φιαλίδια με κιτρικό νάτριο (0,109M). Η αναλογία αίματος και κιτρικού νατρίου είναι 9:1. Το κιτρικό νάτριο δρα ως αντιπηκτικό δεσμεύοντας το ασβέστιο του πλάσματος. Έτσι, για να αναπληρωθεί το ασβέστιο που έχει δεσμευτεί από το αντιπηκτικό και ακολούθως να εκκινηθεί η διαδικασία σχηματισμού θρόμβου, η δοκιμασία απαιτεί την προσθήκη ασβεστίου. Η ιστική θρομβοπλαστίνη είναι η ουσία που θα ενεργοποιήσει την πήξη για να σχηματιστεί θρόμβος ινικής. Η ύπαρξη έστω και λίγων αιμοπεταλίων στο πλάσμα είναι απαραίτητη γιατί τα αιμοπετάλια βοηθούν στην αποτελεσματικότερη δράση της θρομβοπλαστίνης. Η τελευταία αποτελεί ιστικό εκχύλισμα εγκεφάλου κουνελιού, πνεύμονα ή πλακούντα και περιέχει ιστικό παράγοντα (tissue factor, TF) και φωσφολιπίδια, τα οποία μαζί με τον παράγοντα VII και τα ιόντα Ca^{++} ενεργοποιούν τον παράγοντα X και προάγουν την παραγωγή θρομβίνης μέσω του συμπλέγματος προθρομβινάσης. Ο PT ελέγχει έτσι την εξωγενή οδό της πήξης (παράγοντας VII), αλλά και την κοινή οδό (παράγοντες II, V, X και ινωδογόνο).

Φυσιολογικά ο χρόνος προθρομβίνης κυμαίνεται από 10"-15", εκφράζεται πάντοτε σε σχέση με το χρόνο προθρομβίνης του μάρτυρα και εξαρτάται άμεσα από την ευαισθησία της θρομβοπλαστίνης που χρησιμοποιείται. Ο χρόνος προθρομβίνης παραμένει η μέθοδος εκλογής στην παρακολούθηση της *per os* αντιπηκτικής αγωγής με κουμαρινικά αντιπηκτικά, δεδομένου ότι είναι πιο ευαίσθητος από τον aPTT στους ασθενείς αυτούς.

Ο PT μπορεί να επηρεάζεται και από τη λήψη ηπαρίνης και θρομβινικών αναστολέων, αλλά σε μικρότερο βαθμό από τον aPTT, ενώ εξαρτάται κατά πολύ από το είδος της θρομβοπλαστίνης που θα χρησιμοποιηθεί. Αυτό συμβαίνει γιατί η θρομβοπλαστίνη που διακινείται από κάθε εταιρεία παρουσιάζει διαφορετική

ευαισθησία στους παράγοντες πήξης. Για το λόγο αυτό κάθε είδος θρομβοπλαστίνης χαρακτηρίζεται από ένα διεθνή δείκτη ευαισθησίας, που ονομάζεται ISI (International Sensitivity Index). Ο δείκτης αυτός εκφράζει την ευαισθησία της σε σχέση με μια πρότυπη θρομβοπλαστίνη αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (για την οποία εξ ορισμού το ISI είναι 1.0). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τα αποτελέσματα του PT να εκφράζονται με το διεθνή δείκτη ομαλοποίησης INR (International Normalized Ratio), ο οποίος υπολογίζεται με βάση τον τύπο:

$$\text{INR} = (\text{PT ασθενούς} / \text{PT φυσιολογικού μάρτυρα})^{\text{ISI}}$$

Οι αναλυτές προσδιορίζουν αυτόματα το INR με βάση ενσωματωμένο λογισμικό. Έτσι, ανεξάρτητα από την ευαισθησία της χρησιμοποιούμενης θρομβοπλαστίνης, ο δείκτης INR αποτελεί μια διεθνή «γλώσσα» στη ρύθμιση της per os αντιπηκτικής αγωγής με ABK, ενώ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής με νεότερα per os αντιπηκτικά (εκεί θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο PT και όχι το INR). Είναι σημαντικό επίσης να γνωρίζουμε ότι η δοκιμασία του PT μπορεί να είναι φυσιολογική ακόμα και όταν τα επίπεδα των παραγόντων πήξης αγγίζουν το ~30% των φυσιολογικών (σε μεμονωμένη ανεπάρκεια παράγοντα) ή το ~50% (σε ταυτόχρονη ανεπάρκεια περισσότερων του ενός παραγόντων). Οι φυσιολογικές τιμές του INR κυμαίνονται από 0,85-1,15, ενώ τιμή INR >4.5 υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και τιμή INR >6.0 υποδηλώνει άμεσο κίνδυνο αιμορραγίας. Συχνότερα αίτια παράτασης του PT είναι η χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών (ABK), η ανεπάρκεια της βιταμίνης K, ο χολοστατικός ίκτερος, η ηπατική ανεπάρκεια, η ηπατική κίρρωση και η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (που εμφανίζεται συχνότερα σε πολυτραυματίες και σηπτικούς ασθενείς). Όλα τα παραπάνω αίτια οδηγούν στη μεμονωμένη ή συνδυασμένη ανεπάρκεια των παραγόντων πήξης II, V, VII, IX και X.³⁷

Ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)

Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (Partial Thromboplastin Time, PTT) είναι άλλη μια βασική δοκιμασία στη μελέτη της δευτερογενούς αιμόστασης και μετρά το χρόνο πήξης απασβεστωμένου πλάσματος μετά την προσθήκη σ' αυτό

ασβεστίου και κεφαλίνης (για το λόγο αυτό συχνά αναφέρεται και ως χρόνος κεφαλίνης). Η δοκιμασία ελέγχει την ενδογενή οδό της δευτερογενούς αιμόστασης και το σύστημα επαφής (παράγοντες XII, XI, IX, VIII, κινινογόνο μεγάλου μοριακού βάρους και καλλικρεΐνη), αλλά και την κοινή οδό (V, X, προθρομβίνη, ινωδογόνο). Η κεφαλίνη λαμβάνεται με ειδική επεξεργασία από την ιστική θρομβοπλαστίνη που χρησιμοποιείται στο χρόνο προθρομβίνης (PT). Επειδή η κεφαλίνη αποτελεί συστατικό της θρομβοπλαστίνης, η δοκιμασία ονομάστηκε διεθνώς, χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης. Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT) θεωρείται εξέταση εκλογής στην παρακολούθηση της θεραπείας με κλασική ηπαρίνη (UFH). Από πολλών ετών χρησιμοποιείται η τροποποιημένη του μορφή, ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (activated PTT, aPTT). Η διαφορά του aPTT με τον PTT είναι ότι στον πρώτο προστίθεται καολίνη ή λυόφιλη σιλικόνη ως ενεργοποιητής της αντίδρασης, με σκοπό τη βράχυνση του χρόνου δημιουργίας ινώδους και την εξασφάλιση της απαραίτητης σταθερότητας στην εξέταση. Ο aPTT ονομάζεται έτσι και χρόνος κεφαλίνης-καολίνης. Όπως και ο PT, έτσι και ο aPTT μπορεί να είναι φυσιολογικός όταν τα επίπεδα των παραγόντων πήξης αγγίζουν το ~30% των φυσιολογικών (σε μεμονωμένη ανεπάρκεια παράγοντα) ή το ~50% (σε ταυτόχρονη ανεπάρκεια περισσότερων του ενός παραγόντων).

Ο aPTT εκφράζεται σε sec και το εύρος των φυσιολογικών τιμών εξαρτάται από τους χρησιμοποιούμενους στο εργαστήριο μάρτυρες (συνηθέστερα όρια: 26"-36"). Κυριότερα αίτια παράτασης του aPTT είναι η χορήγηση ηπαρίνης (κυρίως UFH, αλλά ενίοτε και LMWH), η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, τα ηπατικά νοσήματα (ηπατική ανεπάρκεια, κίρρωση), η μαζική μετάγγιση ερυθρών με συνοδό αιμοαραίωση, η παρουσία αντιπηκτικού τύπου λύκου (λόγω παρουσίας αντιφωσφολιπιδικού αυτοαντισώματος), η ύπαρξη ανασταλτή εναντίον κάποιου παράγοντα πήξης και η μεμονωμένη ή συνδυασμένη ανεπάρκεια οποιουδήποτε παράγοντα πήξης εκτός του VII. Ο aPTT είναι μεν πιο ευαίσθητος από τον PT στην παρακολούθηση της θεραπείας με ηπαρίνη, αλλά επηρεάζεται σε μικρότερο βαθμό και από τη λήψη κουμαρινικών αντιπηκτικών. Αυτό συμβαίνει γιατί στην ενδογενή οδό που ελέγχεται από τον aPTT συμμετέχει και ο παράγοντας IX, που είναι βιταμινο-K εξαρτώμενος και αναστέλλεται από τις ABK.³⁷

Εκτίμηση λειτουργικής επάρκειας ινωδογόνου με την τεχνική Clauss

Ενώ για την εκτίμηση της αντιγονικής επάρκειας του πλασματικού ινωδογόνου χρησιμοποιούνται ανοσοενζυμικές μέθοδοι (με κύριο εκπρόσωπο την ELISA), οι δοκιμασίες που μετρούν τα επίπεδα λειτουργικότητας του ινωδογόνου μπορεί να είναι πηκτικολογικές, θολωσιμετρικές ή νεφελομετρικές. Και οι τρεις βασίζονται στην εκτίμηση του χρόνου που απαιτείται για την πήξη του αραιωμένου και απασβεστωμένου πλάσματος μετά την προσθήκη ισχυρού διαλύματος θρομβίνης. Η αραιώση του πλάσματος αποσκοπεί στην ελάττωση των επιπέδων πιθανών αναστολέων, όπως τα προϊόντα αποδομής του ινώδους (FDPs), τα D-Dimers και η ηπαρίνη. Το ισχυρό διάλυμα θρομβίνης είναι αναγκαίο ώστε ο χρόνος πήξης να είναι ανεξάρτητος από τη συγκέντρωση της θρομβίνης στο πλάσμα του ασθενούς. Ο χρόνος πήξης είναι αντιστρόφως ανάλογος της συγκέντρωσης λειτουργικά επαρκούς ινωδογόνου στο πλάσμα. Η αρχή της πιο πάνω δοκιμασίας είναι ευρύτατα γνωστή με τον όρο «τεχνική Clauss» και πήρε το όνομά της από τον ερευνητή που την επινόησε το 1957.

Οι πηκτικολογικές, θολωσιμετρικές ή νεφελομετρικές δοκιμασίες εκτίμησης της λειτουργικής επάρκειας του ινωδογόνου παρουσιάζουν μικρές αποκλίσεις μεταξύ τους ως προς το αποτέλεσμα, γεγονός που μερικώς οφείλεται στην ετερογένεια του μορίου του ινωδογόνου. Η συνηθέστερη μέθοδος εκτίμησης της λειτουργικής επάρκειας του ινωδογόνου είναι η θολωσιμετρική, η οποία είναι η πλέον οικονομική, πλην όμως δεν είναι απόλυτα ακριβής σε διάφορες καταστάσεις, όπως π.χ. όταν ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή. Για το λόγο αυτό στο διάλυμα θρομβίνης ορισμένων εταιρειών συμπεριλαμβάνεται ειδικός αναστολέας της ηπαρίνης, ώστε η μέτρηση του ινωδογόνου να είναι δυνατή και παρουσία ηπαρινισμένου δείγματος. Οι φυσιολογικές τιμές του ινωδογόνου που δίνουν οι αυτόματοι αναλυτές κυμαίνονται συνήθως από 200-400mg/dl.³⁷

Μέτρηση D-Dimers

Τα D-Dimers είναι προϊόντα αποδομής του ινώδους και προέρχονται από την ινωδολυτική δράση της πλασμίνης. Οι φυσιολογικές τιμές τους στο πλάσμα οφείλουν να είναι <0,5μg/ml (ή <500ng/ml). Η παρουσία αυξημένων επιπέδων D-Dimers στην κυκλοφορία μπορεί να σημαίνει είτε σχηματισμό θρόμβου ινικής (στα πλαίσια π.χ. πνευμονικής εμβολής ή/και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης), ή διάχυτη ενεργοποίηση της πήξης στη συστηματική κυκλοφορία (στα πλαίσια π.χ.

σηψαιμίας, προεκλαμψίας, κακοήθειας, δήγματος όφειος κλπ), ή απελευθέρωση προϊόντων αποδομής ινώδους από προϋπάρχοντα θρόμβο (στα πλαίσια π.χ. φυσικής ή ιατρογενούς θρομβόλυσης) ή τέλος, απελευθέρωση προϊόντων αποδομής ινώδους εξωαγγειακά (στα πλαίσια π.χ. τραύματος, εγκαύματος, αιματώματος, παρουσία ευμεγέθους αιμαγγειώματος κλπ). Από τις παραπάνω καταστάσεις, άλλες συνοδεύονται από οξεία παροδική αύξηση των D-Dimers και άλλες από χρόνια και μόνιμη αύξησή τους. Καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται οξεία αύξηση των επιπέδων D-Dimers είναι η φλεβική ή/και η αρτηριακή θρόμβωση, η ιατρογενής θρομβόλυση, το εκτεταμένο τραύμα, το έγκαυμα, η χειρουργική επέμβαση, η βαριά λοίμωξη και η σηψαιμία, η προεκλαμψία, το μεγάλο αιμάτωμα, ο οξύς διαχωρισμός του αορτικού τοιχώματος, η έντονη (κυρίως ενδαγγειακή) αιμόλυση, το σύνδρομο HELLP, η θρομβοπενία από χορήγηση ηπαρίνης (HIT/HITT) και εν γένει κάθε κατάσταση που μπορεί να εκκινήσει την καταστροφική διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ). Καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται χρόνια αύξηση των επιπέδων D-Dimers είναι το μη διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής, το αιμαγγείωμα, η κακοήθεια (αιματολογική και μη), η πνευμονική σαρκοείδωση, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η κίρρωση του ήπατος και η κύηση. Τα D-Dimers εργαστηριακά ανιχνεύονται με τη χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισώματων και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό τους είναι κυρίως οι παρακάτω:

α) Απλές συγκολλητινοαντιδράσεις με χρήση latex: αποτελούν μεθόδους ποιοτικού ή ημιποσοτικού προσδιορισμού,

β) Φωτοανοσομετρικές μέθοδοι με χρήση μικροσωματιδίων latex επικαλυμμένων με ειδικά αντισώματα (LPIA-latex photometric immunoassay): αποτελούν ημιποσοτικές μεθόδους, ταχείες, λιγότερο ευαίσθητες άλλα ικανές για τον αποκλεισμό πνευμονικής εμβολής, σε συνδυασμό όμως με άλλες εργαστηριακές παραμέτρους,

γ) Μέθοδοι ανοσοδιήθησης σε μεμβράνη, και

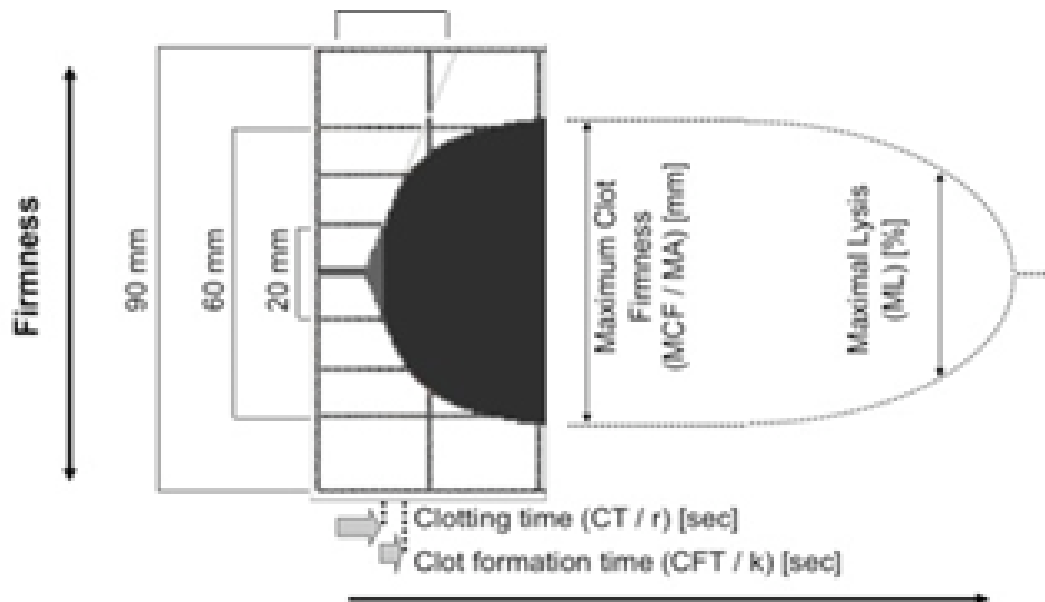
δ) Ανοσοενζυμικές μέθοδοι (ELISA).

Ορισμένες μέθοδοι αναδεικνύουν ψευδώς μόνιμη, σταθερή και συχνά μεγάλη αύξηση των D-Dimers, που οφείλεται στην παρουσία στο πλάσμα ρευματοειδούς παράγοντα ή άλλων αυτοαντισωμάτων, υψηλών επιπέδων ανοσοσφαιρίνης IgM, ή σε κακούς προαναλυτικούς χειρισμούς (παρουσία πηγμάτων ή αιμόλυσης) στο πλάσμα του ασθενούς. Μέτρηση των D-Dimers με

άλλη μέθοδο ή επανάληψη της αιμοληψίας με προσεκτικότερους χειρισμούς συχνά αναδεικνύει τα φυσιολογικά τους επίπεδα.³⁷

Θρομβοελαστομετρία (ROTEM)

Η θρομβοελαστομετρία (ROTEM) αποτελεί μια σφαιρική μέθοδο ταχείας εκτίμησης του μηχανισμού πήξης-ινωδόλυσης στο σύνολό του και χρησιμοποιεί ολικό αίμα σε κιτρικό αντιπηκτικό. Το ολικό αίμα τοποθετείται σε ειδική κυψελίδα που επωάζεται στους 37°C και στην οποία εισάγεται ειδικό έμβολο που παίζει το ρόλο οπτικού ανιχνευτή. Αφού στο ολικό αίμα προστεθεί Ca^{++} (ή και άλλος ενεργοποιητής του συστήματος πήξης), το έμβολο-ανιχνευτής αρχίζει να κινείται περιστροφικά και με συγκεκριμένη γωνία σε σχέση με την κυψελίδα ($4^{\circ} 45'$), στο εσωτερικό της οποίας αρχίζει να παράγεται θρόμβος ινικής. Ο τελευταίος, παρεμποδίζει την περιστροφική κίνηση του εμβόλου και αυτή η αντίσταση καταγράφεται από τον οπτικό ανιχνευτή και μετατρέπεται σε ειδική καμπύλη (**εικόνα 13**), στην οποία εκτιμώνται παράμετροι όπως ο χρόνος μέχρι την έναρξη της παραγωγής θρόμβου (CT), ο χρόνος σχηματισμού θρόμβου πλάτους 20mm (CFT), η γωνία σχηματισμού του θρόμβου (α -angle), το μέγιστο πλάτος του θρόμβου (MCF), η μέγιστη λύση του θρόμβου (ML) και το ποσοστό του θρόμβου που παραμένει 1 ώρα μετά το σχηματισμό του (δείκτης ινωδόλυσης, Li60).³⁸



Εικόνα 13: Οι παράμετροι που μετρώνται με τη θρομβοελαστομετρία (ROTEM)

Η θρομβοελαστομετρία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του ρόλου του dabigatran etexilate στην επαγωγή ινωδόλυσης (μέσω αναστολής της θρομβίνης και εμμέσως της αναστολής της παραγωγής του «ενεργοποιούμενου από τη θρομβίνη αναστολέα της ινωδόλυσης» [thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI]).³⁸

Μέτρηση πλασματικών επιπέδων του Dabigatran Etexilate με τη μέθοδο Hemoclot Thrombin Inhibitor (HTI)

Στους ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran etexilate, η διενέργεια TT με τη συμβατική τεχνική είναι μη πρακτική, δεδομένου ότι ο TT εμφανίζεται παρατεταμένος (και συχνά μη μετρήσιμος), ακόμα και όταν η αιμοληψία διενεργείται αμέσως πριν τη λήψη της επόμενης δόσης του φαρμάκου (ελάχιστα [trough] πλασματικά επίπεδα του φαρμάκου). Για το λόγο αυτό, επινοήθηκε μια νέα τεχνική, ο αραιωμένος χρόνος θρομβίνης (diluted thrombin time, DTT), το αποτέλεσμα του οποίου είναι ευθέως ανάλογο με τις πλασματικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Προτυπωμένη μέθοδος DTT αποτελεί το kit “Hemoclot Thrombin Inhibitor (HTI)” (Hyphen, Biomed). Για τη διενέργεια HTI σε ασθενή που λαμβάνει DE, αρχικά 2,7ml ολικού αίματος του ασθενούς τοποθετούνται σε σωληνάριο με 0,3ml κιτρικού αντιπηκτικού (0,109M). Το ολικό αίμα φυγοκεντρείται στις 3500 στροφές για 10min και λαμβάνεται το υπερκείμενο πτωχό σε αιμοπετάλια πλάσμα (PPP). Στη συνέχεια 100μL του πλάσματος του ασθενούς αραιώνονται με φυσιολογικό ορό (1:8 ή 1:20, αντίστοιχα αν η μέτρηση γίνεται στα trough ή στα peak επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα) και αναμειγνύονται με 50μL πλάσματος ελέγχου. Στο διάλυμα που προκύπτει προστίθενται 100μL διαλύματος α-θρομβίνης συγκεκριμένης συγκέντρωσης (1,5IU/ml). Η δοκιμασία HTI εκτιμά το χρόνο δημιουργίας θρόμβου στο πιο πάνω διάλυμα (χρόνος πήξης: clotting time, CT). Ο χρόνος αυτός αντιστοιχεί σε συγκεκριμένα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα. Η αντιστοίχιση αυτή είναι δυνατή με βάση μια ευθεία καμπύλη που έχει εκ των προτέρων δημιουργηθεί (βαθμονομημένη καμπύλη), στην οποία ο άξονας των x αναπαριστά πλασματικές συγκεντρώσεις του DE και ο άξονας των y αναπαριστά τους χρόνους πήξης. Η βαθμονόμηση της καμπύλης γίνεται με τη χρήση 2 πλάσμάτων ελέγχου, στα οποία με υγρή χρωματογραφία (liquid chromatography) έχουν προϋπολογιστεί οι συγκεντρώσεις του DE (low:120±50ng/ml και high:300±80ng/ml αντίστοιχα). Η μέθοδος HTI, έτσι, μπορεί εμμέσως να

υπολογίσει με ακρίβεια πλασματικές συγκεντρώσεις του DE από 0-1000ng/ml, οι οποίες είναι προφανώς ευθέως ανάλογες με τη λαμβανόμενη δοσολογία του.³⁹⁻⁴⁰

Μέτρηση των πλασματικών επιπέδων των άμεσων anti-Xa αναστολέων με τη μέθοδο Direct AntiXa Inhibitors (DiXaI)

Η παραπάνω διφασική χρωμογενής μέθοδος αποτελεί σήμερα την εξέταση εκλογής για τον προσδιορισμό των επιπέδων των άμεσων per os anti-Xa αναστολέων στο πλάσμα, είναι εμπορικά διαθέσιμη και χρησιμοποιείται πλέον από πολλά μεγάλα εργαστήρια (Hyphen, Biomed). Για τη διενέργεια DiXaI αρχικά 2,7ml ολικού αίματος του ασθενούς τοποθετούνται σε σωληνάριο με 0,3ml κιτρικού αντιπηκτικού (0,109M). Το ολικό αίμα φυγοκεντρείται στις 3500 στροφές για 10min και λαμβάνεται το υπερκείμενο πτωχό σε αιμοπετάλια πλάσμα (PPP). Στη συνέχεια σε προκαθορισμένη ποσότητα PPP του ασθενούς προστίθεται σταθερή ποσότητα εξωγενούς FXa. Ένα μέρος του εξωγενώς προστιθέμενου FXa θα ανασταλεί από το ληφθέν αντιπηκτικό και ένα μέρος του θα παραμείνει ελεύθερο. Η ελεύθερη ποσότητα του FXa θα υδρολύσει ένα χρωμογενές υπόστρωμα και από την υδρόλυση αυτή θα παραχθεί παρανιτροανιλίνη (pNA) η οποία ανιχνεύεται από ειδικό ανιχνευτή. Η παραχθείσα ποσότητα pNA είναι ευθέως ανάλογη των συγκεντρώσεων του ελεύθερου FXa, επομένως είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης του λαμβανόμενου αντιπηκτικού (άμεσου anti-Xa αναστολέα) στο πλάσμα.^{39,41,42}

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ
ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ PER OS
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ
ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΑΥΤΩΝ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ**

Από το 2008 που το Dabigatran Etexilate (πρώτο από όλα τα DOACs) χορηγήθηκε σε ασθενείς με NVAF που έχρηζαν αντιπηκτικής αγωγής, υπήρξαν καταγραφές περιστατικών με μη αναμενόμενη αιμορραγία, συχνά απειλητική για τη ζωή ή και θανατηφόρα. Το ίδιο συνέβη στη συνέχεια σε μικρότερο βαθμό και με τη χρήση των per os anti-Χα αναστολέων. Το γεγονός αυτό έθεσε τον προβληματισμό της ανάγκης παρακολούθησης των επιπέδων των φαρμάκων αυτών στο πλάσμα (monitoring) σε ειδικές ομάδες ασθενών, όπως: ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία, ασθενείς με ακραίο σωματικό βάρος, ασθενείς που πρέπει άμεσα να υποβληθούν σε επέμβαση μετρίου ή αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, ασθενείς στους οποίους επίκεινται χειρισμοί (τοποθέτηση-μετακίνηση-αφαίρεση) επισκληριδίου καθετήρα, ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με έτερα φάρμακα που επιβεβαιωμένα παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό των DOACs και τροποποιούν σημαντικά τα επίπεδά τους στο πλάσμα, ασθενείς που εμφανίζουν αιμορραγία ή θρόμβωση υπό DOACs, σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ που απαιτεί άμεση θρομβόλυση και σε υποψία υπερδοσολογίας τους.⁴³⁻⁴⁷

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση των παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας (CT, CFT, MCF, α -angle, Li60) με τα μέγιστα μετρούμενα επίπεδα στο πλάσμα των 3 ευρύτερα χρησιμοποιούμενων DOACs (DE: 110mg bid per os, Rivaroxaban: 20mg qd per os και Apixaban: 5mg bid per os) με τις μεθόδους HTI και DiChaI και σε πραγματικούς ασθενείς με NVAF, ενώ θα γίνει και σύγκριση των παραμέτρων αυτών μεταξύ τους και με τις παραμέτρους θρομβοελαστομετρίας ασθενών με NVAF υπό ακενοκουμαρόλη και INR μεταξύ 2,0 και 3,0 και υγιών εθελοντών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα αποτέλεσαν 80 ασθενείς με NVAF και ένδειξη λήψης αντιπηκτικής αγωγής, οι οποίοι προήλθαν από τη Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική και το Ιατρείο Αιμόστασης του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Αττικόν», καθώς και σε 20 υγιείς εθελοντές Αιμοδότες (Group C).

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Από τη μελέτη αποκλείσθηκαν:

- Ασθενείς με θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων $<150 \times 10^9/l$) και αναιμία ($Hb < 10g/dl$)
- Ασθενείς με ενεργό θρόμβωση ή αιμορραγία,
- Ασθενείς που λάμβαναν οποιαδήποτε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή,
- Ασθενείς υπό ABK και INR εκτός των πιο πάνω καθορισμένων ορίων,
- Ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία,
- Ασθενείς με ενεργό κακοήθεια ή ενεργό οξεία ή χρόνια λοίμωξη ή φλεγμονή,
- Ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα και
- Ασθενείς προσφάτως χειρουργηθέντες κατά την έναρξη της μελέτης.

Μεθοδολογία

Όπως προαναφέρθηκε, για τους μεν per os αντιθρομβινικούς αναστολείς οι πλέον αντιπροσωπευτικές μέθοδοι παρακολούθησης της δράσης τους είναι ο χρόνος πήξεως εκαρίνης (ecarin clotting time, ECT) που δεν αποτελεί μέθοδο ευρέως διαθέσιμη και χρησιμοποιούμενη, και ο αραιωμένος χρόνος θρομβίνης (diluted thrombin time, DTT), που εφαρμόζεται στην πράξη με την πηκτικολογική μέθοδο Hemoclot Thrombin Inhibitor (HTI). Οι per os anti-Xa αναστολείς παρακολουθούνται βέλτιστα με τη χρωμογενή μέθοδο Direct anti-Xa Inhibitor (DiXaI). Αμφότερες οι μέθοδοι HTI και DiXaI μετρούν τη συγκέντρωση των αντίστοιχων DOACs στο πλάσμα, οι οποίες μπορούν να συγκριθούν με τις ήδη δημοσιευμένες αναμενόμενες συγκεντρώσεις τους, όπως αυτές έχουν υπολογιστεί ανάλογα με τη δοσολογία και την ένδειξη χορήγησής τους, τη συχνότητα χορήγησής τους και με το χρονικό σημείο από τη λήψη τους στο οποίο

πραγματοποιήθηκε η μέτρηση (C_{max} : μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα vs C_{trough} : επίπεδα πριν από την επόμενη λήψη του φαρμάκου) (εικόνα 1).⁴³⁻⁴⁷

Παρόλα αυτά οι παραπάνω μέθοδοι είναι εμπορικά ακριβές και δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν ακόμη σε όλα τα εργαστήρια σε καθημερινή βάση και καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου (24/7). Το γεγονός αυτό καθιστά απαραίτητη την ανάγκη διερεύνησης εάν έτερες αιμοστατικές μέθοδοι, ιδιαίτερα οι σφαιρικές και μάλιστα οι “point-of-care” εξ αυτών, όπως η θρομβοελαστομετρία, δύνανται να υποκαταστήσουν τις ιδανικές μεθόδους προσδιορισμού των πλασματικών επιπέδων των DOACs. Υπάρχουν μέχρι σήμερα αρκετές δημοσιευμένες μελέτες στις οποίες επιχειρήθηκε η εκτίμηση τόσο της αντιπηκτικής δράσης των DOACs (όσο και της αναστροφής της με ειδικά αντίδοτα ή με μη ειδικούς αιμοστατικούς παράγοντες) με τη θρομβοελαστομετρία,

Ενδεικτικά C_{max} και C_{trough} επίπεδα DOACs στο πλάσμα, ανάλογα με την ένδειξη και τη δοσολογία τους

Ένδειξη χορήγησης	Rivaroxaban*		Επίπεδα φαρμάκου (ng/ml)	
	Δοσολογία	C_{max} (5th-95th percentile)	C_{trough} (5th-95th percentile)	
ACS	2,5mg bid	44 (28-66)	16 (6-34)	
OAI/OAG	10mg qd	125 (91-196)	9 (1-38)	
AF	15mg qd	229 (178-313)	57 (18-136)	
	20mg qd	249 (184-343)	44 (12-137)	
VTE	20mg qd	270 (189-419)	26 (6-87)	

* MM Samama et al, Thrombosis Journal 2013, 11:11

Ένδειξη χορήγησης	Apixaban**		Επίπεδα φαρμάκου (ng/ml)	
	Δοσολογία	C_{max} (5th-95th percentile)	C_{trough} (5th-95th percentile)	
OAI/OAG	2,5 mg bid	77 (41-146)	51 (23-109)	
AF	2,5 mg bid	123 (69-221)	79 (34-162)	
	5mg bid	171 (91-321)	103 (41-230)	
VTE	2,5 mg bid	67 (30-153)	32 (11-90)	
	5mg bid	132 (59-302)	63 (22-177)	
	10mg bid	251 (111-572)	120 (41-335)	

**http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

Ένδειξη χορήγησης	Dabigatran Etexilate***		Επίπεδα φαρμάκου (ng/ml)	
	Δοσολογία	C_{max} (10th-90th percentile)	C_{trough} (10th-90th percentile)	
AF/VTE	110mg bid	126 (52-275)	65 (28-155)	
	150mg bid	175 (74-383)	91 (40-215)	

***PA Reilly et al, J Am Coll Cardiol 2014;63:321-8

Εικόνα 1. Αναμενόμενα μέγιστα (C_{max}) και ελάχιστα (C_{trough}) επίπεδα DOACs στο πλάσμα, ανάλογα με τη δοσολογία, την ένδειξη και τη συχνότητα χορήγησής τους

Παρόλα αυτά οι περισσότερες είναι μελέτες σε ζωικά μοντέλα ή μελέτες in vitro με πλάσμα εθελοντών στο οποίο εκ των υστέρων προστέθηκαν γνωστές συγκεντρώσεις των DOACs, ενώ είναι ελάχιστες οι μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ολικό αίμα ασθενών που λάμβαναν κάποιο εκ των DOACs στις οποίες επιχειρήθηκε η συσχέτιση των επιπέδων τους στο πλάσμα με παραμέτρους της σφαιρικής αυτής μεθόδου.⁴⁸⁻⁶²

Οι 80 ασθενείς με NVAF χωρίστηκαν σε 4 groups:

- 1) Στο group S συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς που λάμβαναν ακενοκουμαρόλη (Sintrom®) με στόχο το INR να ρυθμίζεται μεταξύ 2,0 και 3,0,
- 2) Στο group D συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς που λάμβαναν τη μικρότερη από τις δύο εγκεκριμένες δόσεις του DE (Pradaxa®): 110mg per os bid,
- 3) Στο group R συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς που λάμβαναν Rivaroxaban (Xarelto®) 20mg per os qd, και
- 4) Στο group A συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς που λάμβαναν Apixaban (Eliquis®) 5mg per os bid.

Για κάθε ασθενή της μελέτης υπολογίστηκε το CHA2DS2VASC-score, κατεγράφη το ιατρικό του ιστορικό (κυρίως οι προδιαθεσικοί παράγοντες για θρομβωτικές και/ή αιμορραγικές επιπλοκές), η λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή και πραγματοποιήθηκε ενδελεχής κλινική εξέταση.

Τουλάχιστον επτά ημέρες μετά την έναρξη της μελέτης διενεργήθηκαν οι παρακάτω εργαστηριακές εξετάσεις στους συμμετέχοντες σ' αυτήν, στα peak επίπεδα των λαμβανόμενων DOACs και περίπου 2 ώρες μετά τη λήψη ακενοκουμαρόλης:

- 1) Γενική αίματος (CBC), PT, INR, aPTT, ινωδογόνο, D-Dimers (όλοι οι συμμετέχοντες – ασθενείς και υγιείς μάρτυρες)
- 2) Θρομβοελαστομετρία (ROTEM) (όλοι οι συμμετέχοντες – ασθενείς και υγιείς μάρτυρες)
- 3) Hemoclot thrombin inhibitors (HTI) (οι ασθενείς της ομάδας D)
- 4) Direct anti-Xa Inhibitors (DiXaI) (οι ασθενείς της ομάδας R και A).

Τα δείγματα αίματος που λήφθηκαν για διενέργεια CBC τοποθετήθηκαν σε φιαλίδια με αντιπηκτικό EDTA και οι γενικές αίματος διενεργήθηκαν αυθημερόν σε αναλυτή Sysmex XE-2100 (Roche, IL, USA). Όλες οι συμβατικές εξετάσεις της

πήξης (PT, INR, aPTT, D-Dimers, ινωδογόνο), καθώς και το ROTEM διενεργήθηκαν την ημέρα της αιμοληψίας και εντός 2-3 ωρών από αυτή, ενώ οι HTI και DiXal πραγματοποιήθηκαν σε δεύτερο χρόνο. Για τη διενέργεια ROTEM χρησιμοποιήθηκε ολικό αίμα σε αντιπηκτικό 0,109M trisodium citrate και το αντιδραστήριο STAR-Tem (που περιέχει CaCl_2). Τα δείγματα αίματος που λήφθηκαν για τις κλασσικές δοκιμασίες αιμόστασης, καθώς και για τη διενέργεια HTI και DiXal, τοποθετήθηκαν σε σωληνάριο με αντιπηκτικό 0,109M trisodium citrate και φυγοκεντρήθηκαν άμεσα στις 3500 στροφές/λεπτό για 10 λεπτά, για λήψη PPP. Ένα μέρος του PPP που προοριζόταν για τη μέτρηση σε δεύτερο χρόνο των HTI και DiXal καταψύχθηκε στους -40°C . Οι μετρήσεις TT, aPTT, PT/INR, ινωδογόνο και D-Dimers διενεργήθηκαν αυθημερόν στον αναλυτή BCS® XP System Hemostasis Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany). Το αντιδραστήριο Pathromtin SL (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany) χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό του aPTT και το αντιδραστήριο Thromborel S (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany) χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό του PT. Οι συγκεντρώσεις του ινωδογόνου του πλάσματος μετρήθηκαν με μια τροποποίηση της μεθόδου Clauss και με αντιδραστήριο Multifibren U (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany) και τα D-Dimers μετρήθηκαν με την ενισχυμένη ανοσοθολωσιμετρική μέθοδο Innovance D-Dimer assay (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Germany).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία της εργασίας παρουσιάζονται ως μέσοι όροι \pm τυπικές αποκλίσεις (SD), διάμεσες τιμές, διατεταρτημοριακά διαστήματα (interquartile ranges, IQR), ή ποσοστά, ανάλογα με την περίπτωση.

Επειδή οι περισσότερες από τις μεταβλητές είχαν μη κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική αξιολόγηση μη παραμετρικά tests (δοκιμασία Fisher και το Wilcoxon rank-sum [Mann-Whitney test]). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$. Η αξιολόγηση των συσχετίσεων έγινε με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's Rho και το αντίστοιχο p-value. Τιμή του δείκτη Spearman's Rho $< 0,20$ υποδεικνύει πολύ ασθενή συσχέτιση των δύο συγκρινόμενων παραμέτρων, 0,21-0,40: ασθενή συσχέτιση, 0,41-0,60: μέτρια συσχέτιση, 0,61-0,80: ισχυρή συσχέτιση και $> 0,81$: πολύ ισχυρή συσχέτιση. Όλες

οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν δύο όψεων και το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για όλες τις στατιστικές αναλύσεις ήταν το Stata (Stata Corp., College Station, TX, USA).

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου, ενώ όλοι οι ασθενείς έδωσαν την ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους προκειμένου να συμπεριληφθούν σ'αυτήν.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά στοιχεία και στοιχεία από Γενική Αίματος και Βιοχημικό έλεγχο

Στο group ελέγχου (C) συμπεριλήφθηκαν 20 υγιείς εθελοντές αιμοδότες, εκ των οποίων 7 ήταν άνδρες και 13 γυναίκες, με μέση ηλικία $37 \pm 11,48$ έτη και διάμεση ηλικία 39,5 έτη (διατεταρτημοριακά διαστήματα 31-43,25). Η μέση τιμή αιμοσφαιρίνης ήταν $14 \pm 1,59$ g/dL με διάμεση τιμή 13,95 g/dL (διατεταρτημοριακά διαστήματα 13,03-13,95). Ο μέσος πληθυσμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 6750 ± 1110 WBC/ μ L, με διάμεση τιμή 6600 WBC/ μ L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 5900-7200) και ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 253000 ± 48000 PLT/ μ L, με διάμεση τιμή 235000 PLT/ μ L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 228000-286000). Από τον βιοχημικό έλεγχο η μέση τιμή κρεατινίνης ήταν $0,79 \pm 0,18$ mg/dl με διάμεση τιμή 0,8 mg/dl (διατεταρτημοριακά διαστήματα 0,7-0,8), η μέση τιμή SGOT ήταν $21,3 \pm 13,5$ U/L με διάμεση τιμή 16 U/L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 12,8-25) και η μέση τιμή SGPT ήταν $22,7 \pm 21,5$ U/L με διάμεση τιμή 19,5 U/L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 10,3-26,3). Οι παραπάνω τιμές φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία, ΓΑ και βιοχημικός έλεγχος στο Group C (Υγιείς μάρτυρες)

Descriptive characteristics					Biochemical parameters			Haematological parameters		
ID	Age	SEX (M/F)	CHA2DS2-VASc score	Treatment	Cr (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Hb (g/dl)	WBC (μ L)	PLTs (μ L)
C1	45	M	x	NONE	0,7	18	22	16,7	9220	281000
C2	38	M	x	NONE	1,0	47	104	15,8	5890	301000
C3	41	M	x	NONE	0,8	17	23	15,1	5420	201000
C4	19	M	x	NONE	0,8	22	26	15,9	6860	228000
C5	52	F	x	NONE	NA	10	13	15,1	7400	230000
C6	46	F	x	NONE	0,7	14	20	13,1	6600	290000
C7	19	F	x	NONE	0,6	13	8	12,8	6900	274000
C8	63	F	x	NONE	0,7	30	34	14,1	NA	NA
C9	33	M	x	NONE	1,4	44	42	16,1	9100	235000
C10	22	M	x	NONE	0,6	57	29	14,2	7400	180000
C11	25	F	x	NONE	0,7	14	11	13,9	7000	257000
C12	42	F	x	NONE	0,7	25	27	12,7	5700	377000
C13	37	F	x	NONE	0,8	15	12	13,1	5200	229000
C14	43	F	x	NONE	0,6	10	8	10,0	7900	295000
C15	42	M	x	NONE	0,8	17	21	15,1	5900	199000
C16	44	F	x	NONE	0,8	25	19	12,8	7000	227000
C17	41	F	x	NONE	0,9	13	12	14,0	6000	232000
C18	33	F	x	NONE	0,8	11	7	13,6	6200	203000
C19	33	F	x	NONE	0,8	11	8	12,2	6600	276000
C20	22	F	x	NONE	NA	12	8	13,4	5900	293000

Στο group S συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς που λάμβαναν ακενοκουμαρόλη, εκ των οποίων 7 ήταν άνδρες και 13 γυναίκες, με μέση ηλικία $71,8 \pm 9$ έτη και διάμεση τιμή 74 έτη (διατεταρτημοριακά διαστήματα 62,5-78,5). Το 5% των ασθενών ήταν καπνιστές, ενώ το 35% είχαν ΣΔ, το 20% δυσλιπιδαιμία, το 45% υπέρταση και το 30% αγγειακή νόσο, ενώ η μέση τιμή CHA2DS2-Vasc score ήταν $4,3 \pm 2,2$ με διάμεση τιμή το 4 (διατεταρτημοριακά διαστήματα 2-5). Η μέση τιμή αιμοσφαιρίνης ήταν 13 ± 2 g/dL με διάμεση τιμή 12,9 g/dL (διατεταρτημοριακά διαστήματα 11,6-14,8). Ο μέσος πληθυσμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 7850 ± 2940 WBC/ μ L, με διάμεση τιμή 7080 WBC/ μ L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 5960-8350) και ο μέσος πληθυσμός αιμοπεταλίων ήταν 228000 ± 69000 PLT/ μ L, με διάμεση τιμή 213000 PLT/ μ L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 186000-262000). Από τον βιοχημικό έλεγχο η μέση τιμή κρεατινίνης ήταν $1,5 \pm 1,93$ mg/dl με διάμεση τιμή 1 mg/dl (διατεταρτημοριακά διαστήματα 0,8-1,3), η μέση τιμή SGOT ήταν $23,2 \pm 12,8$ U/L με διάμεση τιμή 20 U/L

(διατεταρτημοριακά διαστήματα 17-22,5), ενώ η μέση τιμή SGPT ήταν $25,6 \pm 24$ U/L με διάμεση τιμή 21 U/L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 13-26,5). Οι παραπάνω τιμές φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία, ΓΑ και βιοχημικός έλεγχος στο Group S

Descriptive characteristics					Comorbidities					Biochemical parameters			Haematological parameters		
ID	Age	Gender (M/F)	CHA2DS2-VASc score	Treatment	Diabetes mellitus	Dyslipidemia	Smoking	Vascular disease	Hypertension	Cr (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Hb (g/dl)	WBC (μ L)	PLTs (μ L)
S1	61	A	0	SINTROM	0	0	0	0	0	1,00	18	17	12,5	5170	159000
S2	57	A	4	SINTROM	0	0	0	1	0	1,40	18	22	14,5	8380	202000
S3	88	Θ	7	SINTROM	0	1	0	1	0	1,40	22	13	13,3	5660	145000
S4	63	A	5	SINTROM	1	0	0	1	0	2,50	19	37	15,2	8140	214000
S5	80	Θ	6	SINTROM	1	1	0	1	0	0,80	17	13	12,9	7110	209000
S6	62	Θ	2	SINTROM	0	0	0	0	1	0,80	23	19	15,6	4570	249000
S7	73	Θ	4	SINTROM	1	0	0	0	1	1,00	15	12	10,1	8310	259000
S8	75	Θ	4	SINTROM	1	0	0	0	0	0,90	12	13	15,1	18090	217000
S9	85	Θ	5	SINTROM	1	0	0	0	1	1,10	46	28	12,7	6490	215000
S10	79	Θ	4	SINTROM	0	1	0	0	1	0,80	15	12	13,7	5710	190000
S11	70	Θ	4	SINTROM	1	0	0	0	1	1,30	23	21	10,2	9840	351000
S12	67	A	5	SINTROM	0	0	0	1	0	9,50	21	44	10,3	4670	211000
S13	78	Θ	5	SINTROM	0	0	0	0	1	1,20	28	21	11,4	10480	264000
S14	77	A	5	SINTROM	0	0	1	0	0	1,30	19	24	12,9	6250	153000
S15	79	Θ	9	SINTROM	1	0	0	1	1	0,80	17	9	9,5	7050	407000
S16	61	Θ	2	SINTROM	0	1	0	0	1	0,70	21	23	12,4	6210	316000
S17	60	A	2	SINTROM	0	0	0	0	1	1,00	69	120	16,1	7390	140000
S18	78	Θ	2	SINTROM	0	0	0	0	0	1,00	22	28	14,5	8630	270000
S19	67	Θ	2	SINTROM	0	0	0	0	0	0,60	16	11	11,8	6360	212000
S20	76	A	8	SINTROM	0	0	0	0	0	0,90	22	25	15,0	7140	182000

Στο group D συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς που λάμβαναν Dabigatran Etexilate, εκ των οποίων 7 ήταν άνδρες και 13 γυναίκες, με μέση ηλικία $70,4 \pm 12,3$ έτη, και διάμεση τιμή 74,5 έτη (διατεταρτημοριακά διαστήματα 64-77). Το 10% των ασθενών ήταν καπνιστές, ενώ το 30% είχαν ΣΔ, το 35% δυσλιπιδαιμία, το 75% υπέρταση και το 20% αγγειακή νόσο, με μέση τιμή CHA2DS2-Vasc score το $3,2 \pm 1,6$ και διάμεση τιμή το 3 (διατεταρτημοριακά διαστήματα 2-4,5). Η μέση τιμή αιμοσφαιρίνης ήταν $13,4 \pm 1,9$ g/dL με διάμεση τιμή 13,1 g/dL (διατεταρτημοριακά διαστήματα 12,1-14,6). Ο μέσος πληθυσμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 7210 ± 1910 WBC/ μ L, με διάμεση τιμή 6540 WBC/ μ L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 5820-8760) και ο μέσος πληθυσμός αιμοπεταλίων ήταν 218000 ± 68000 PLT/ μ L, με διάμεση τιμή 203000 PLT/ μ L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 179000-265000). Από τον βιοχημικό έλεγχο η μέση τιμή κρεατινίνης ήταν $1,01 \pm 0,28$ mg/dl με διάμεση τιμή 0,95 mg/dl (διατεταρτημοριακά διαστήματα

0,8-1,1), η μέση τιμή SGOT ήταν $42,5 \pm 85,1$ U/L με διάμεση τιμή 21 U/L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 17-27) και η μέση τιμή SGPT ήταν $23,1 \pm 18,5$ U/L με διάμεση τιμή 15,5 U/L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 13-23). Οι παραπάνω τιμές φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 3. .

Πίνακας 3. Δημογραφικά στοιχεία, ΓΑ και βιοχημικός έλεγχος στο Group D

Descriptive characteristics					Comorbidities					Biochemical parameters			Haematological parameters		
ID	Age	Gender (M/F)	CHA2DS2-VASc score	Treatment	Diabetes mellitus	Dyslipidemia	Smoking	Vascular disease	Hypertension	Cr (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Hb (g/dl)	WBC (/μL)	PLTs (/μL)
D1	68	M	2	PRADAXA	0	1	0	0	1	1,1	27	65	16,5	8470	300000
D2	72	F	3	PRADAXA	0	0	0	0	1	1,1	22	20	16,5	5810	239000
D3	88	F	5	PRADAXA	1	0	0	0	1	0,8	78	14	12,2	4450	150000
D4	61	F	3	PRADAXA	1	0	0	0	1	0,8	36	55	13,3	4090	151000
D5	56	M	1	PRADAXA	0	0	0	0	1	1,0	27	25	16,3	9040	215000
D6	77	F	4	PRADAXA	0	0	0	0	1	1,0	17	13	11,7	6090	265000
D7	81	F	6	PRADAXA	1	1	0	0	1	0,9	26	19	12,3	8860	216000
D8	46	F	1	PRADAXA	0	0	1	0	0	0,7	12	13	14,7	6550	264000
D9	75	F	3	PRADAXA	0	0	0	0	0	0,8	17	16	12,9	5820	338000
D10	75	F	3	PRADAXA	0	0	0	0	0	0,8	27	12	10,6	7440	284000
D11	67	M	2	PRADAXA	0	1	1	0	1	1,1	17	15	13,9	6100	117000
D12	67	M	2	PRADAXA	0	0	0	0	0	1,5	17	12	13,3	5600	183000
D13	87	F	4	PRADAXA	0	0	0	0	1	1,3	14	10	11,1	9620	194000
D14	76	F	6	PRADAXA	1	1	0	1	1	1,1	21	6	11,3	5680	126000
D15	82	F	5	PRADAXA	0	0	0	1	0	1,7	399	72	12,0	8660	176000
D16	60	F	2	PRADAXA	0	1	0	0	1	0,9	21	18	14,5	6520	181000
D17	77	F	5	PRADAXA	1	1	0	1	1	0,6	13	21	12,1	11400	367000
D18	76	M	4	PRADAXA	1	0	0	1	1	0,8	13	15	13,6	6450	186000
D19	74	M	2	PRADAXA	0	1	0	0	1	1,4	21	13	12,8	7980	212000
D20	42	M	1	PRADAXA	0	0	0	0	1	0,8	25	27	16,7	9510	193000

Στο group R συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς που λάμβαναν Rivaroxaban, εκ των οποίων 10 ήταν άνδρες και 10 γυναίκες, με μέση ηλικία $69,7 \pm 13,1$ έτη, και διάμεση τιμή 73 έτη (διατεταρτημοριακά διαστήματα 66,5-78). Το 35% των ασθενών ήταν καπνιστές, ενώ το 15% είχαν ΣΔ, το 35% δυσλιπιδαιμία, το 70% υπέρταση και το 25% αγγειακή νόσο, με μέση τιμή CHA2DS2-Vasc score το $3,4 \pm 1,8$ και διάμεση τιμή το 3 (διατεταρτημοριακά διαστήματα 2-5). Η μέση τιμή αιμοσφαιρίνης ήταν $12,6 \pm 2$ g/dL με διάμεση τιμή 12,8 g/dL (διατεταρτημοριακά διαστήματα 11,5-14,1). Ο μέσος πληθυσμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 7330 ± 1630 WBC/μL , με διάμεση τιμή 7360 WBC/μL (διατεταρτημοριακά διαστήματα 6000-8630) και ο μέσος πληθυσμός αιμοπεταλίων ήταν 216000 ± 70000 PLT/μL, με διάμεση τιμή 222000 PLT/μL (διατεταρτημοριακά διαστήματα 152000-275000). Από τον βιοχημικό έλεγχο η μέση τιμή κρεατινίνης

ήταν $0,94 \pm 0,36$ mg/dl με διάμεση τιμή 0,8 mg/dl (διατεταρτημοριακά διαστήματα 0,8-1,1), η μέση τιμή SGOT ήταν $20,4 \pm 7,4$ U/L με διάμεση τιμή 20,5 U/L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 14,5-23,5) και η μέση τιμή SGPT ήταν $18,4 \pm 7,6$ U/L με διάμεση τιμή 18 U/L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 11,5-24). Οι παραπάνω τιμές φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 4.

Πίνακας 4.: Δημογραφικά στοιχεία, ΓΑ και βιοχημικός έλεγχος στο Group R

Descriptive characteristics					Comorbidities					Biochemical parameters			Haematological parameters		
A/α	Age	Gender (M/F)	CHA2DS2-VASc score	Treatment	Diabetes mellitus	Dyslipidemia	Smoking	Vascular disease	Hypertension	Cr(mg/dl)	AST(U/L)	ALT(U/L)	Hb(g/dl)	WBC(/ μ L)	PLTs(μ L)
R1	72	M	5	XARELTO	1	1	0	1	1	2,0	12	9	9,2	7200	285000
R2	80	M	4	XARELTO	0	0	1	1	1	1,6	23	26	13,1	7970	140000
R3	81	M	5	XARELTO	0	0	1	1	1	0,8	27	18	12,8	8710	162000
R4	76	F	5	XARELTO	0	0	0	1	1	1,0	30	31	11,2	5450	141000
R5	48	M	0	XARELTO	0	0	1	0	0	0,8	10	6	15,2	9000	282000
R6	87	M	7	XARELTO	1	1	0	1	1	1,2	15	19	8,7	4960	136000
R7	69	F	4	XARELTO	0	0	0	0	0	0,4	30	15	12,1	9630	296000
R8	75	M	3	XARELTO	0	0	1	0	1	0,8	17	17	15,1	9110	121000
R9	43	M	1	XARELTO	0	0	1	0	1	0,8	22	23	15,9	6070	207000
R10	79	F	5	XARELTO	1	1	0	0	1	0,8	24	25	12,5	5860	231000
R11	66	F	3	XARELTO	0	0	0	0	1	0,6	12	7	11,7	7530	225000
R12	72	F	3	XARELTO	0	1	0	0	1	0,8	16	12	14,1	6400	193000
R13	74	F	2	XARELTO	0	1	0	0	0	1,2	12	11	14,3	4780	218000
R14	37	M	1	XARELTO	0	0	1	0	0	0,8	22	22	13,1	10580	241000
R15	77	F	3	XARELTO	0	0	0	0	1	0,8	23	26	12,5	8550	318000
R16	64	F	2	XARELTO	0	1	1	0	1	0,8	14	11	13,8	8280	338000
R17	83	F	6	XARELTO	0	0	0	0	1	0,9	19	17	11,1	7520	251000
R18	70	M	3	XARELTO	0	0	0	0	1	1,2	23	33	14,0	6320	162000
R19	74	F	3	XARELTO	0	1	0	0	0	0,6	18	18	12,8	6660	267000
R20	67	M	2	XARELTO	0	0	0	0	0	0,8	39	21	9,6	5930	100000

Στο group A συμπεριλήφθηκαν 20 ασθενείς που λάμβαναν Arixaban, εκ των οποίων 6 ήταν άνδρες και 14 γυναίκες, με μέση ηλικία $72,9 \pm 11,7$ έτη, και διάμεση τιμή 77 έτη (διατεταρτημοριακά διαστήματα 63,5-79,5). Το 15% των ασθενών ήταν καπνιστές, ενώ το 30% είχαν ΣΔ, το 47% δυσλιπιδαιμία, το 85% υπέρταση και το 30% αγγειακή νόσο, με μέση τιμή CHA2DS2-Vasc score το $4,1 \pm 1,5$ και διάμεση τιμή το 4 (διατεταρτημοριακά διαστήματα 3-5). Η μέση τιμή αιμοσφαιρίνης ήταν $13,4 \pm 2,4$ g/dL με διάμεση τιμή 13,9 g/dL (διατεταρτημοριακά διαστήματα 11,6-15). Ο μέσος πληθυσμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 7790 ± 1680 WBC/ μ L , με διάμεση τιμή 7610 WBC/ μ L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 6510-9160) και ο μέσος πληθυσμός αιμοπεταλίων ήταν 267000 ± 92000 PLT/ μ L, με διάμεση τιμή 249000 PLT/ μ L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 209000-301000). Από τον βιοχημικό έλεγχο η μέση τιμή κρεατινίνης ήταν $0,95 \pm 0,34$ mg/dl με

διάμεση τιμή 0,9 mg/dl (διατεταρτημοριακά διαστήματα 0,7-1,1), η μέση τιμή SGOT ήταν 20,5±12,9 U/L με διάμεση τιμή 18 U/L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 13,75-21,5) και η μέση τιμή SGPT ήταν 26,1±26,7 U/L με διάμεση τιμή 14 U/L (διατεταρτημοριακά διαστήματα 12-29,8). Οι παραπάνω τιμές φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 5..

Πίνακας 5. Δημογραφικά στοιχεία, ΓΑ και βιοχημικός έλεγχος στο Group A

Descriptive characteristics					Comorbidities					Biochemical parameters			Haematological parameters		
A/α	Age	Gender (M/F)	CHA2DS2-VASc score	Treatment	Diabetes mellitus	Dyslipidemia	Smoking	Vascular disease	Hypertension	Cr(mg/dl)	AST(U/L)	ALT(U/L)	Hb(g/dl)	WBC (/μL)	PLTs(μL)
A1	60	M	3	ELIQUIS 5 BID	1	NA	0	1	0	1,40	19	14	8,9	6430	352000
A2	88	F	6	ELIQUIS 5 BID	1	0	0	0	1	1,10	11	13	8,7	10640	562000
A3	70	F	2	ELIQUIS 5 BID	0	0	0	0	0	0,52	17	14	14,7	4700	206000
A4	40	M	3	ELIQUIS 5 BID	0	1	1	1	1	0,70	26	32	16,9	8210	197000
A5	80	F	4	ELIQUIS 5 BID	0	1	0	0	1	0,70	16	12	13,9	6950	225000
A6	77	F	5	ELIQUIS 5 BID	1	1	0	0	1	1,10	12	12	15,1	8510	353000
A7	63	M	1	ELIQUIS 5 BID	0	0	0	0	0	1,20	23	44	17,0	10030	276000
A8	72	F	4	ELIQUIS 5 BID	0	0	1	0	1	0,80	26	114	15,5	10330	162000
A9	64	F	4	ELIQUIS 5 BID	0	1	0	0	1	0,90	14	13	15,5	7600	219000
A10	77	F	5	ELIQUIS 5 BID	1	0	0	0	1	0,93	13	10	12,3	5710	314000
A11	79	F	4	ELIQUIS 5 BID	0	0	0	1	1	1,06	16	12	11,4	5850	212000
A12	78	F	6	ELIQUIS 5 BID	0	1	0	0	1	1,00	71	80	13,8	9320	233000
A13	62	F	5	ELIQUIS 5 BID	1	1	0	1	1	0,60	20	38	14,1	6590	281000
A14	82	F	6	ELIQUIS 5 BID	0	1	0	1	1	0,90	28	29	11,7	7930	349000
A15	77	F	4	ELIQUIS 5 BID	0	0	0	0	1	1,00	19	16	14,9	6970	266000
A16	88	M	5	ELIQUIS 5 BID	0	1	0	1	1	2,00	14	13	10,6	6340	257000
A17	79	M	3	ELIQUIS 5 BID	0	0	0	0	1	0,60	13	11	14,4	7160	287000
A18	78	F	4	ELIQUIS 5 BID	0	0	0	0	1	1,10	21	20	13,9	9000	241000
A19	84	F	6	ELIQUIS 5 BID	1	1	0	0	1	0,80	19	10	10,9	7610	189000
A20	60	M	1	ELIQUIS 5 BID	0	0	1	0	1	0,60	11	14	12,9	9900	150000

Σύγκριση δημογραφικών στοιχείων και παραμέτρων Γενικής Αίματος και Βιοχημικού ελέγχου

Η σύγκριση του group C κατά ζεύγη με το καθένα από τα 4 groups των ασθενών, αναφορικά με την ηλικία, τους παράγοντες κινδύνου και τις παραμέτρους της γενικής αίματος και του βιοχημικού ελέγχου δεν έχει θέση για προφανείς λόγους, καθώς το group C αποτελείται από υγιείς αιμοδότες μικρότερους κατά τεκμήριο σε ηλικία από τους ασθενείς της μελέτης. Αναφορικά με το φύλο, η σύγκριση δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 5 groups.

Η σύγκριση κατά ζεύγη των group των ασθενών αναφορικά με τις δημογραφικές παραμέτρους ηλικίας και φύλου, δεν αναδεικνύει στατιστικά

σημαντικές διαφορές ($p>0,05$). Η σύγκριση κατά ζεύγη των group των ασθενών αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, υπέρταση, αγγειακή νόσος) και το CHA2DS2-Vasc score, δεν αναδεικνύει στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$), εκτός από στατιστικά σημαντική διαφορά που εντοπίζεται στο ποσοστό καπνιστών μεταξύ του group S (5%) και του group R (35%) ($p=0,02$) και τη διαφορά που εντοπίζεται στο ποσοστό υπέρτασης μεταξύ του group S (45%) και του group A (85%) ($p=0,008$).

Η σύγκριση κατά ζεύγη των group των ασθενών αναφορικά με τις παραμέτρους της γενικής αίματος, δεν αναδεικνύει στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$). Ομοίως η σύγκριση κατά ζεύγη των group των ασθενών αναφορικά με τις βασικές βιοχημικές παραμέτρους, δεν αναδεικνύει στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$).

Τα αποτελέσματα των παραπάνω συγκρίσεων μεταξύ των ασθενών της μελέτης φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 6.

Πίνακας 6: Σύγκριση δημογραφικών στοιχείων και παραμέτρων Γενικής αίματος και Βιοχημικού ελέγχου μεταξύ των groups των ασθενών της μελέτης

Patients parameters	Anticoagulant				p					
	Dabigatran users	Sintrom users	Rivaroxaban users	Apixaban users	D vs S	D vs R	D vs A	S vs R	S vs A	R vs A
Age (yrs)	70.4±12.3; 74.5 (64-77)	71.8±9.0; 74.0 (62.5-78.5)	69.7±13.1; 73 (66.5-78)	72.9 ± 11.7; 77.0 (63.5-79.5)	0,674	0,872	0,506	0,560	0,742	0,421
Gender (females, %)	13/20 (65%)	13/20 (65%)	10/20 (50%)	14 (70%)	1,000	0,330	0,730	0,330	0,730	0,190
CHADS score	3.2±1.6; 3 (2-4.5)	4.3±2.2; 4 (2-5)	3.4±1.8; 3 (2-5)	4.1 ± 1.5; 4.0 (3.0-5.0)	0,096	0,782	0,096	0,166	0,743	0,192
Diabetes mellitus	6/20 (30%)	7/20 (35%)	3/20 (15%)	6 (30%)	0,730	0,250	1,000	0,140	0,730	0,250
Dyslipidemia	7/20 (35%)	4/20 (20%)	7/20 (35%)	9 (47%)	0,290	1,000	0,520	0,290	0,090	0,520
Smoking status	2/20 (10%)	1/20 (5%)	7/20 (35%)	3 (15%)	0,550	0,060	0,170	0,020	0,290	0,140
Hypertension	15/20 (75%)	9/20 (45%)	14/20 (70%)	17 (85%)	0,052	0,720	0,430	0,109	0,008	0,260
Vascular disease	4/20 (20%)	6/20 (30%)	5/20 (25%)	6 (30%)	0,460	0,700	0,460	0,723	1,000	0,723
Haemoglobin (g/dL)	13.4±1.9; 13.1 (12.1-14.6)	13.0±2.0; 12.9 (11.6-14.8)	12.6±2.0; 12.8 (11.5-14.1)	13.4 ± 2.4; 13.9 (11.6-15.0)	0,490	0,214	0,930	0,585	0,597	0,308
WBC ($\times 10^9$, cells/L)	7.21±1.91; 6.54 (5.82-8.76)	7.58±2.94; 7.08 (5.96-8.35)	7.33±1.63; 7.36 (6.00-8.63)	7.79 ± 1.68; 7.61 (6.51-9.16)	0,635	0,834	0,312	0,735	0,787	0,381
PLT ($\times 10^9$, cells/L)	218±68; 203 (179-265)	228±69; 213 (186-262)	216±70; 222 (152-275)	267 ± 92; 249 (209-301)	0,633	0,922	0,064	0,570	0,144	0,056
Creatinine (mg/dL)	1.01±0.28; 0.95 (0.8-1.1)	1.50±1.93; 1.0 (0.8-1.3)	0.94±0.36; 0.8 (0.8-1.1)	0.95 ± 0.34; 0.9 (0.7-1.1)	0,274	0,471	0,551	0,212	0,223	0,889
AST (U/L)	42.5±85.1; 21 (17-27)	23.2±12.8; 20 (17-22.5)	20.4±7.4; 20.5 (14.5-23.5)	20.45 ± 12.9; 18.0 (13.75-21.5)	0,327	0,261	0,266	0,413	0,512	0,988
ALT (U/L)	23.1±18.5; 15.5 (13-23)	25.6±24.0; 21 (13-26.5)	18.4±7.6; 18 (11.5-24)	26.05 ± 26.73; 14.0 (12-29.75)	0,709	0,304	0,683	0,210	0,956	0,228

Παράμετροι θρομβοελαστομετρίας (ROTEM)

Κατά τη διενέργεια θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) σε όλα τα groups της μελέτης, έγινε έλεγχος των παραμέτρων CT (clotting time - χρόνος μέχρι την

έναρξη παραγωγής θρόμβου), CFT (clot formation time – χρόνος σχηματισμού θρόμβου πλάτους 20mm), a-angle (η γωνία σχηματισμού του θρόμβου), MCF (maximum clot firmness – το μέγιστο πλάτος θρόμβου) και Li60 (το ποσοστό του εναπομείναντος θρόμβου μια ώρα μετά το σχηματισμό του).

Στο group C ο CT μετρήθηκε με μέση τιμή 499 ± 116 sec και διάμεση τιμή 491 sec (διατεταρτημοριακά διαστήματα 412-584). Ο CFT μετρήθηκε με μέση τιμή 133 ± 31 sec και διάμεση τιμή 125 sec (διατεταρτημοριακά διαστήματα 113-163). Η a-angle μετρήθηκε με μέση τιμή $64,5 \pm 5$ μοίρες και διάμεση τιμή 65,5 μοίρες (διατεταρτημοριακά διαστήματα 59,5-68). Το MCF μετρήθηκε με μέση τιμή $58,8 \pm 4$ mm και διάμεση τιμή 58 mm (διατεταρτημοριακά διαστήματα 56-61). Το Li60 μετρήθηκε με μέση τιμή $95,4 \pm 2,8\%$ και διάμεση τιμή 95,5% (διατεταρτημοριακά διαστήματα 94-97). Οι μετρηθείσες τιμές του ROTEM στο Group C φαίνονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7. Μετρηθείσες τιμές ROTEM στο Group C

ID	CT (")	CFT (")	a (°)	MCF (mm)	Li60 (%)
C1	508	115	67	60	94
C2	318	106	69	61	99
C3	366	125	65	61	98
C4	705	174	59	59	95
C5	409	88	73	67	91
C6	410	103	69	56	97
C7	495	188	56	55	96
C8	317	113	68	57	95
C9	504	144	63	57	95
C10	690	179	57	58	97
C11	623	134	64	56	91
C12	414	86	72	60	93
C13	456	139	64	51	89
C14	452	124	66	57	96
C15	475	118	67	65	95
C16	486	112	68	66	99
C17	566	120	66	58	97
C18	601	162	60	62	97
C19	515	163	59	55	94
C20	679	176	57	55	99

Στο group S ο CT μετρήθηκε με μέση τιμή 694 ± 216 sec και διάμεση τιμή 698 sec (διατεταρτημοριακά διαστήματα 568-790). Ο CFT μετρήθηκε με μέση τιμή 192 ± 94 sec και διάμεση τιμή 154 sec (διατεταρτημοριακά διαστήματα 119-277). Η a-angle μετρήθηκε με μέση τιμή $58,7 \pm 10,8$ μοίρες και διάμεση τιμή 62 μοίρες

(διατεταρτημοριακά διαστήματα 53-69). Το MCF μετρήθηκε με μέση τιμή $62,8 \pm 7,4$ mm και διάμεση τιμή 62 mm (διατεταρτημοριακά διαστήματα 56-67). Το Li60 μετρήθηκε με μέση τιμή $98,4 \pm 1,8\%$ και διάμεση τιμή 99% (διατεταρτημοριακά διαστήματα 97-100). Οι μετρηθείσες τιμές του ROTEM στο Group S φαίνονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8. : Μετρηθείσες τιμές ROTEM στο Group S

ID	CT (")	CFT (")	α (°)	MCF (mm)	Li60 (%)
S1	790	324	42	53	96
S2	1093	360	38	62	100
S3	1157	311	41	56	100
S4	806	185	57	59	95
S5	629	140	63	62	97
S6	803	183	56	57	98
S7	779	98	72	72	100
S8	895	672	28	71	100
S9	686	106	70	68	99
S10	568	134	64	61	100
S11	683	119	69	76	99
S12	711	98	70	63	100
S13	203	386	62	55	97
S14	771	154	60	56	100
S15	482	139	65	67	96
S16	408	88	72	66	96
S17	698	208	53	80	100
S18	623	146	62	63	100
S19	535	187	56	54	100
S20	754	277	44	63	100

Στο group D ο CT μετρήθηκε με μέση τιμή 1000 ± 362 sec και διάμεση τιμή 956 sec (διατεταρτημοριακά διαστήματα 761-1150). Ο CFT μετρήθηκε με μέση τιμή 290 ± 268 sec και διάμεση τιμή 233 sec (διατεταρτημοριακά διαστήματα 140-278). Η α -angle μετρήθηκε με μέση τιμή $53,4 \pm 14,8$ μοίρες και διάμεση τιμή 50 μοίρες (διατεταρτημοριακά διαστήματα 43-68). Το MCF μετρήθηκε με μέση τιμή $60,3 \pm 12,8$ mm και διάμεση τιμή 56 mm (διατεταρτημοριακά διαστήματα 50-72). Το Li60 μετρήθηκε με μέση τιμή $94,6 \pm 4,3\%$ και διάμεση τιμή 93% (διατεταρτημοριακά διαστήματα 92-100). Οι μετρηθείσες τιμές του ROTEM στο Group D φαίνονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8. Μετρηθείσες τιμές ROTEM στο Group D

ID	CT (")	CFT (")	α (°)	MCF (mm)	Li60 (%)
D1	1035	229	50	49	93
D2	1045	279	43	50	100
D3	754	638	33	57	92
D4	836	224	52	53	88
D5	1104	271	46	82	100
D6	776	172	58	53	92
D7	723	122	68	72	90
D8	767	258	47	44	89
D9	1278	204	55	57	91
D10	643	92	74	75	92
D11	1355	276	40	55	100
D12	1195	442	32	42	95
D13	666	74	76	72	97
D14	1493	446	33	52	95
D15	804	72	75	67	92
D16	470	158	61	82	100
D17	1062	82	76	78	100
D18	1005	236	49	49	100
D19	2074	1257	-	67	NA
D20	907	264	46	50	92

Στο group R ο CT μετρήθηκε με μέση τιμή 916 ± 414 sec και διάμεση τιμή 767 sec (διατεταρτημοριακά διαστήματα 676-1074). Ο CFT μετρήθηκε με μέση τιμή 310 ± 265 sec και διάμεση τιμή 188 sec (διατεταρτημοριακά διαστήματα 151-379). Η α -angle μετρήθηκε με μέση τιμή $50,5 \pm 17,1$ μοίρες και διάμεση τιμή 56 μοίρες (διατεταρτημοριακά διαστήματα 39-62). Το MCF μετρήθηκε με μέση τιμή $59,9 \pm 6,2$ mm και διάμεση τιμή 59 mm (διατεταρτημοριακά διαστήματα 56-64). Το Li60 μετρήθηκε με μέση τιμή $95,4 \pm 3,5\%$ και διάμεση τιμή 95,5% (διατεταρτημοριακά διαστήματα 92,5-98,5). Οι μετρηθείσες τιμές του ROTEM στο Group R φαίνονται στον πίνακα 9.

Στο group A ο CT μετρήθηκε με μέση τιμή 750 ± 150 sec και διάμεση τιμή 763 sec (διατεταρτημοριακά διαστήματα 660-841). Ο CFT μετρήθηκε με μέση τιμή 232 ± 128 sec και διάμεση τιμή 205 sec (διατεταρτημοριακά διαστήματα 157-296). Η α -angle μετρήθηκε με μέση τιμή $54,5 \pm 12$ μοίρες και διάμεση τιμή 55 μοίρες (διατεταρτημοριακά διαστήματα 47-60). Το MCF μετρήθηκε με μέση τιμή $60,2 \pm 7,6$ mm και διάμεση τιμή 60 mm (διατεταρτημοριακά διαστήματα 56-64,5). Το Li60 μετρήθηκε με μέση τιμή $94,6 \pm 3,3\%$ και διάμεση τιμή 94,5% (διατεταρτημοριακά

διαστήματα 92-96). Οι μετρηθείσες τιμές του ROTEM στο Group A φαίνονται στον πίνακα 10.

Πίνακας 9. Μετρηθείσες τιμές ROTEM στο Group R

ID	CT(")	CFT(")	α (ο)	MCF(mm)	Li60(%)
R1	615	153	62	68	96
R2	579	114	67	61	98
R3	665	1030	22	65	100
R4	1164	500	32	62	98
R5	809	170	58	58	94
R6	749	110	70	74	99
R7	361	69	76	64	92
R8	688	185	56	57	96
R9	2183	675	22	49	100
R10	707	190	55	58	99
R11	1054	419	38	58	93
R12	1680	873	15	53	100
R13	785	147	62	57	94
R14	715	148	62	55	92
R15	655	186	57	60	94
R16	929	199	56	63	95
R17	1081	237	55	64	89
R18	691	289	43	50	97
R19	1134	167	61	67	91
R20	1067	339	40	55	90

Πίνακας 10: Μετρηθείσες τιμές ROTEM στο Group A

ID	CT(")	CFT(")	α (ο)	MCF(mm)	Li60(%)
A1	663	135	65	65	95
A2	656	99	72	69	91
A3	843	382	36	42	100
A4	838	339	41	48	94
A5	793	261	51	63	97
A6	1017	328	41	54	96
A7	532	162	60	57	100
A8	670	223	51	57	96
A9	883	233	53	56	96
A10	869	179	59	60	95
A11	684	105	69	63	90
A12	734	161	60	59	92
A13	612	158	60	56	94
A14	795	375	45	70	NA
A15	683	263	49	60	93
A16	456	62	77	74	NA
A17	598	155	60	55	90
A18	802	196	56	62	93
A19	1048	614	30	69	100
A20	824	213	54	64	90

Σύγκριση παραμέτρων θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) μεταξύ των 5 groups

Στη σύγκριση του group C και του group S ως προς τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$) στην α -angle και το MCF. Παρατηρούνται στο group S στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές CF ($p<0,001$), CFT ($p=0,05$) και Li60 ($p<0,001$) από ότι στο group C.

Στη σύγκριση του group C και του group D ως προς τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$) στο MCF και το Li60. Παρατηρούνται στο group D στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές CF ($p<0,001$) και CFT ($p=0,001$) και ελαττωμένη α -angle ($p=0,003$) από ότι στο group C.

Στη σύγκριση του group C και του group R ως προς τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$) στο MCF και το Li60. Παρατηρούνται στο group R στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές CF ($p<0,001$) και CFT ($p=0,001$) και ελαττωμένη α -angle ($p=0,001$) από ότι στο group C.

Στη σύγκριση του group C και του group A ως προς τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$) στο MCF και το Li60. Παρατηρούνται στο group A στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές CF ($p<0,001$) και CFT ($p=0,002$) και ελαττωμένη α -angle ($p=0,003$) από ότι στο group C.

Στη σύγκριση του group S και του group D ως προς τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$) εκτός από το Li60 που παρουσιάζεται στατιστικά σημαντικά αυξημένο ($p<0,001$) στο group S.

Στη σύγκριση του group S και του group R ως προς τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$) εκτός από το Li60 που παρουσιάζεται στατιστικά σημαντικά αυξημένο ($p=0,005$) στο group S.

Στη σύγκριση του group S και του group A ως προς τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$) εκτός από το Li60 που παρουσιάζεται στατιστικά σημαντικά αυξημένο ($p<0,001$) στο group S.

Στη σύγκριση του group D και του group R ως προς τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$).

Στη σύγκριση του group D και του group A ως προς τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$) εκτός από το CT που παρουσιάζεται στατιστικά σημαντικά αυξημένο ($p<0,014$) στο group D.

Στη σύγκριση του group R και του group A ως προς τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$).

Οι παραπάνω συγκρίσεις των τιμών του ROTEM μεταξύ των 5 groups της μελέτης φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 11.

Πίνακας 11. Σύγκριση παραμέτρων ROTEM μεταξύ των 5 groups

ROTEM (NATEM)	Group S (sintrom)	Group R (rivaroxaban)	Group A (apixaban)	Group D (dabigatran)	Group C (controls)	Wilcoxon rank-sum test (p-value)									
						S vs R	S vs A	S vs D	S vs C	R vs A	R vs D	R vs C	A vs D	A vs C	D vs C
CT, s	694 ± 216; 698 (568-790)	916 ± 414; 767 (676-1074)	750 ± 150; 763 (660-841)	1000 ± 362; 956 (761-1150)	499 ± 116; 491 (412-584)	NS	NS	NS	<0.001	NS	NS	<0.001	0,014	<0.001	<0.001
CFT, s	192 ± 94; 154 (119-277)	310 ± 265; 188 (151-379)	232 ± 128; 205 (157-296)	290 ± 268; 233 (140-278)	133 ± 31; 125 (113-163)	NS	NS	NS	0.05	NS	NS	0.001	NS	0.002	0.001
a, degrees	58.7 ± 10.8; 62 (53-69)	50.5 ± 17.1; 56 (39-62)	54.5 ± 12.0; 55 (47-60)	53.4 ± 14.8; 50 (43-68)	64.5 ± 5.0; 65.5 (59.5-68)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.001	NS	0.003	0.003
MCF, mm	62.8 ± 7.4; 62 (56-67)	59.9 ± 6.2; 59 (56-64)	60.2 ± 7.6; 60 (56-64.5)	60.3 ± 12.8; 56 (50-72)	58.8 ± 4.0; 58 (56-61)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Li60, %	98.4 ± 1.8; 99 (97-100)	95.4 ± 3.5; 95.5 (92.5-98.5)	94.6 ± 3.3; 94.5 (92-96)	94.6 ± 4.3; 93 (92-100)	95.4 ± 2.8; 95.5 (94-97)	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Μέγιστα μετρηθέντα επίπεδα DOACs στο πλάσμα και συσχέτισή τους με τις παραμέτρους θρομβοελαστομετρίας

Στο group D, τα επίπεδα Dabigatran υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Hemoclot Thrombin Inhibitor με μέση τιμή $0,1\pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$ και διάμεση τιμή $0,08$ $\mu\text{g/ml}$ (διατεταρτημοριακά διαστήματα $0,05-0,15$). Στο group R, τα επίπεδα Rivaroxaban υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Direct AntiXa Inhibitors με μέση τιμή $0,22\pm 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ και διάμεση τιμή $0,2$ $\mu\text{g/ml}$ (διατεταρτημοριακά διαστήματα $0,09-0,33$). Στο group A, τα επίπεδα Apixaban υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Direct AntiXa Inhibitors με μέση τιμή $0,25\pm 0,12$ $\mu\text{g/ml}$ και διάμεση τιμή $0,22$ $\mu\text{g/ml}$ (διατεταρτημοριακά διαστήματα $0,15-0,32$).

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων Dabigatran με τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) ($p>0,05$), και το ίδιο συνέβη με τα επίπεδα Rivaroxaban ($p>0,05$) και τα επίπεδα Apixaban ($p>0,05$).

Τα μετρηθέντα μέγιστα επίπεδα DOACs στο πλάσμα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 12, ενώ η συσχέτιση των επιπέδων των DOACs με τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας φαίνεται στον πίνακα 13..

Πίνακα 12. Μετρηθέντα μέγιστα επίπεδα DOACs στο πλάσμα στα group D (dabigatran), R (rivaroxaban) και A (apixaban)

Hemoclot Thrombin Inhibitor ($\mu\text{g/ml}$)		DiXai (ng/ml)		DiXai (ng/ml)	
D1	0,09	R1	460	A1	171
D2	<0,03	R2	170	A2	167
D3	0,18	R3	450	A3	317
D4	0,10	R4	60	A4	130
D5	0,05	R5	110	A5	232
D6	0,03	R6	290	A6	251
D7	0,08	R7	10	A7	137
D8	0,06	R8	70	A8	139
D9	0,19	R9	210	A9	70
D10	0,04	R10	200	A10	455
D11	0,23	R11	200	A11	348
D12	0,03	R12	460	A12	462
D13	0,04	R13	70	A13	155
D14	0,13	R14	10	A14	454
D15	0,23	R15	100	A15	316
D16	<0,03	R16	320	A16	215
D17	0,08	R17	410	A17	116
D18	0,06	R18	110	A18	341
D19	0,15	R19	370	A19	262
D20	<0,03	R20	260	A20	161

Πίνακας 13 Συσχέτιση των μέγιστων επιπέδων DOACs στο πλάσμα με τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας

Rivaroxaban

Parameter	Spearman's rho	p-value	Interpretation
CT	+0.28	0.22	No correlation
CFT	+0.37	0.10	No correlation
a	-0.33	0.16	No correlation
MCF	+0.32	0.16	No correlation
LI 60	+0.23	0.34	No correlation

Apixaban

Parameter	Spearman's rho	p-value	Interpretation
CT, s	+0.29	0.212	No correlation
CFT, s	+0.12	0.600	No correlation
a, degrees	-0.09	0.716	No correlation
MCF, mm	+0.33	0.151	No correlation
Li60, %	-0.08	0.743	No correlation

Dabigatran

Parameter	Spearman's rho	p-value	Interpretation
CT	+0.38	0.098	No correlation
CFT	+0.09	0.71	No correlation
α -angle	-0.02	0.95	No correlation
MCF	+0.08	0.75	No correlation
Li60	-0.26	0.28	No correlation

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως ειπώθηκε ήδη, σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (NVAF) και CHA2DS2-Vasc score ≥ 2 πρέπει να λαμβάνουν per os αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων (με τη μορφή κυρίως ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ή περιφερικών αρτηριακών εμβολών) είτε με per os κουμαρινικά αντιπηκτικά (ανταγωνιστές της βιταμίνης K), ή με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα Xa).

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ABK) απέχουν από το να χαρακτηρίζονται ως ιδανικά per os αντιπηκτικά, γιατί παρουσιάζουν αρκετά προβλήματα στη χορήγησή τους: η δοσολογία τους εξαρτάται από την ηπατική λειτουργία, τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τη διατροφή, καθώς και από τη γενικότερη κλινική κατάσταση του ασθενούς, έχουν στενό θεραπευτικό εύρος, απαιτούν συχνή εργαστηριακή παρακολούθηση της δράσης τους και έχουν αργή έναρξη δράσης, ταυτόχρονα με παρατεταμένη δράση μετά τη διακοπή τους.

Στην προσπάθεια αντιμετώπισης αυτών των προβλημάτων σχεδιάστηκαν, μελετήθηκαν και είναι εμπορικά διαθέσιμα από το 2008 τα νεότερα per os αντιπηκτικά (direct oral anticoagulants, DOACs), που παρουσιάζουν πλεονεκτήματα αναφορικά με τα σταθερά τους δοσολογικά σχήματα, την προβλέψιμη αντιπηκτική τους δράση, την άμεση έναρξη δράσης τους και το γεγονός πως -πλην ειδικών καταστάσεων- δεν απαιτούν παρακολούθηση των επιπέδων τους στο πλάσμα (monitoring).

Τα νεότερα per os αντιπηκτικά περιλαμβάνουν τους άμεσους per os αναστολείς του FX (Rivaroxaban, Apixaban και Edoxaban) και τον άμεσο αναστολέα της θρομβίνης (Dabigatran Etexilate). Το Rivaroxaban μελετήθηκε σε δόση 20mg per os qd στη μελέτη φάσης III ROCKET-AF, το Apixaban μελετήθηκε σε δόση 5mg per os bid στη μελέτη φάσης III ARISTOTLE, το Edoxaban μελετήθηκε σε δυο δόσεις 30mg και 60mg per os qd στη μελέτη φάσης III ENGAGE AF – TIMI 48 και το Dabigatran Etexilate μελετήθηκε σε δυο δόσεις 110mg και 150mg per os qd στη μελέτη φάσης III RE-LY.

Στις μελέτες αυτές τα DOACs αποδείχθηκαν εξίσου ή πιο αποτελεσματικά με τις ABK στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των περιφερικών εμβολών, παράλληλα δε είχαν ισοδύναμο ή και καλύτερο profile ασφάλειας με τις ABK, με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα τη μειωμένη επίπτωση

ενδοκράνιας αιμορραγίας. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών συνοψίζονται σε πρόσφατη μεταανάλυση των Makam και συν., όπου φαίνεται η υπεροχή των DOACs σε σχέση με τις ABK τόσο στην αποτελεσματικότητα, όσο και στην ασφάλεια, πλην της αυξημένης επίπτωσης γαστρεντερικών αιμορραγιών στο σκέλος των DOACs.²⁹

Σε συνήθεις καταστάσεις, η προβλέψιμη αντιπηκτική δράση των DOACs με τις συνιστώμενες δοσολογίες, καθώς και οι ελάχιστες αλληλεπιδράσεις που εμφανίζουν με συγχορηγούμενα φάρμακα που παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της P-gp και του CYP3A4, καθιστούν μη αναγκαία την εκτίμηση των συγκεντρώσεων τους στο πλάσμα (monitoring). Ανάγκη monitoring προκύπτει σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία, σε ασθενείς με ακραίο σωματικό βάρος (<50kg ή >120kg), σε ασθενείς που εμφανίζουν αιμορραγικές ή θρομβωτικές επιπλοκές υπό αγωγή με DOACs, σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως φάρμακα που παρεμβαίνουν επάγοντας ή αναστέλλοντας την P-gp ή/και το CYP3A4, σε ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση, καθώς και σε ασθενείς με επισκληρίδιους καθετήρες και ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν σε επείγουσα θρομβόλυση. Στις περιπτώσεις αυτές, η μέτρηση των πλασματικών επιπέδων των άμεσων per os anti-Xa αναστολέων στο πλάσμα γίνεται με τη μέθοδο Direct AntiXa Inhibitors (DiXaI), μια διφασική χρωμογενή μέθοδο που βασίζεται σε πρώτη φάση στην αναστολή του εξωγενούς προστιθέμενου παράγοντα Xa από το λαμβανόμενο DOAC και σε δεύτερη φάση στην υδρόλυση ενός χρωμογενούς υποστρώματος από τον εναπομείναντα παράγοντα Xa, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση pNA σε ποσότητα αντιστρόφως ανάλογη με τη συγκέντρωση του per os άμεσου anti-Xa αναστολέα στο πλάσμα.

Η μέτρηση των πλασματικών επιπέδων του Dabigatran Etexilate στο πλάσμα γίνεται με τη μέθοδο Hemoclot Thrombin Inhibitor (HTI), την προτυπωμένη μέθοδο του αραιωμένου χρόνου θρομβίνης, κατά την οποία προστίθεται α-θρομβίνη σε αραιωμένο πλάσμα του ασθενούς και εκτιμάται ο χρόνος δημιουργίας θρόμβου, ο οποίος με χρήση προβαθμονομημένης καμπύλης καθορίζει τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα.

Παρά ταύτα, οι παραπάνω μέθοδοι δεν είναι ακόμη ευρέως διαθέσιμες και είναι σχετικά δαπανηρές, επομένως δεν είναι μέθοδοι που μπορούν να εφαρμοστούν 24 ώρες την ημέρα και 7 ημέρες την εβδομάδα. Επιπλέον,

υπολογίζουν τα επίπεδα του DOAC στο πλάσμα, δίνοντας έμμεσες πληροφορίες για το αντιπηκτικό τους αποτέλεσμα και για το αν ο ασθενής είναι υποθεραπευμένος ή υπερθεραπευμένος, επομένως αντίστοιχα κινδυνεύει από θρόμβωση ή αιμορραγία.⁴⁴⁻⁴⁷

Στην παρούσα μελέτη έγινε μια προσπάθεια συσχέτισης των μετρούμενων επιπέδων των DOACs στο πλάσμα με παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM), που διενεργήθηκε με το αντιδραστήριο StarTEM, με στόχο να ελεγχθεί εάν η σφαιρική αυτή μέθοδος θα μπορούσε να αντικαταστήσει τις ιδανικές μεθόδους προσδιορισμού των επιπέδων των DOACs στο πλάσμα, δεδομένου ότι είναι μια εύκολη, μη δαπανηρή και ταχεία “point of care” μέθοδος εκτίμησης της αιμόστασης, που είναι ευρύτερα διαθέσιμη εδώ και πολλά χρόνια σε αιμοστατικά εργαστήρια μεγάλων Νοσοκομείων στη χώρα μας. Η θρομβοελαστομετρία αποτελεί μέθοδο ταχείας εκτίμησης του μηχανισμού πήξης-ινωδόλυσης στο σύνολό του και χρησιμοποιεί ολικό αίμα σε κιτρικό αντιπηκτικό, που τοποθετείται σε ειδική κυψελίδα στην οποία εισάγεται ειδικό έμβολο υπό γωνία, το οποίο –μετά την προσθήκη ειδικού ενεργοποιητή- περιστρέφεται και οδηγεί στην παραγωγή θρόμβου ινικής. Η αντίσταση που προκαλεί στο έμβολο ο παραγόμενος θρόμβος καταγράφεται διαγραμματικά δίνοντας τη δυνατότητα μέτρησης παραμέτρων όπως ο χρόνος μέχρι την έναρξη της παραγωγής θρόμβου (CT), ο χρόνος σχηματισμού θρόμβου πλάτους 20mm (CFT), η γωνία σχηματισμού του θρόμβου (α -angle), το μέγιστο πλάτος του θρόμβου (MCF), η μέγιστη λύση του θρόμβου (ML) και το ποσοστό του θρόμβου που παραμένει 1 ώρα μετά το σχηματισμό του (Li60).

Τόσο η θρομβοελαστομετρία, όσο και η θρομβοελαστογραφία (TEG) έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί στη μελέτη του προσδιορισμού των πλασματικών επιπέδων των DOACs, αλλά οι μελέτες αυτές είναι κυρίως μελέτες ex vivo, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε πλάσμα εθελοντών στο οποίο in vitro προστέθηκαν γνωστές συγκεντρώσεις DOACs⁴⁸⁻⁵⁶ ή μελέτες σε ζωικά μοντέλα⁵⁷⁻⁵⁹, ενώ ελάχιστες είναι οι μελέτες σε πραγματικούς ασθενείς⁶⁰⁻⁶².

Μάλιστα, στις μελέτες αυτές κατεγράφη απλώς η παρατήρηση ότι ποικίλα επίπεδα DOACs στο πλάσμα μπορεί να επιδρούν σε παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας ή/και της θρομβοελαστογραφίας, χωρίς να επιχειρηθεί συσχέτιση των επιπέδων των DOACs με τις παραμέτρους των σφαιρικών δοκιμασιών.

Πιο συγκεκριμένα, οι Xu και συνεργάτες⁴⁸ μελέτησαν την επίδραση του Dabigatran στις παραμέτρους της θρομβοελαστογραφίας (TEG). Στη ex vivo μελέτη αυτή το Dabigatran προκαλούσε παράταση του χρόνου R και μείωση του Maximal Amplitude (MA). Οι Davis και συνεργάτες⁴⁹ σε ex vivo μελέτη έδειξαν πως η θρομβοελαστογραφία (TEG) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια ευαίσθητη μέθοδος υπολογισμού του βαθμού αντιπηξίας του Dabigatran.

Οι Solbeck και συνεργάτες⁵⁰ πήραν αίμα από 8 υγιείς εθελοντές στο οποίο προσέθεσαν in vitro γνωστές συγκεντρώσεις Dabigatran και διενήργησαν θρομβοελαστογραφία (TEG). Η μελέτη αυτή ανέδειξε δοσοεξαρτώμενες συσχετίσεις των παραμέτρων της θρομβοελαστογραφίας (TEG) με διάφορες θεραπευτικές συγκεντρώσεις Dabigatran στο ολικό αίμα. Οι Casutt et al⁵¹ πήραν αίμα από υγιείς εθελοντές που έλαβαν per os 10mg Rivaroxaban και μελέτησαν τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM), δείχνοντας στατιστικά σημαντικές διαφορές σε CT, CFT και α -angle, όχι όμως στο MCF, σε σχέση με τα δείγματα ελέγχου. Οι Eller και συνεργάτες⁵² παρατήρησαν παράταση του CT στη θρομβοελαστομετρία (ROTEM) σε υποθεραπευτικές δόσεις Rivaroxaban σε υγιείς εθελοντές, ενώ οι Körber και συνεργάτες⁵³ προσέθεσαν διαφορετικές συγκεντρώσεις Rivaroxaban σε ολικό αίμα υγιών εθελοντών και διενήργησαν θρομβοελαστομετρία (ROTEM), στην οποία παρατήρησαν παράταση του CT, που δε συσχετίστηκε ούτε με τα προφυλακτικά ούτε με τα θεραπευτικά επίπεδα Rivaroxaban. Οι Dinkelaar και συνεργάτες⁵⁴ πήραν πλάσμα πτωχό σε αιμοπετάλια και ολικό αίμα από υγιείς εθελοντές στο οποίο προσέθεσαν γνωστές συγκεντρώσεις Dabigatran και Arixaban και επιχείρησαν να μετρήσουν τη δραστηρότητά τους με διάφορες μεθόδους -συμπεριλαμβανομένης της θρομβοελαστογραφίας (TEG) και της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM)- καθώς και την αναστροφή της αντιπηκτικής τους δράσης με την προσθήκη PCC.

Οι Dias και συν.⁵⁵, μελέτησαν την επίδραση των Dabigatran, Rivaroxaban και Arixaban στις παραμέτρους της θρομβοελαστογραφίας (TEG) λαμβάνοντας αίμα από 14 υγιείς εθελοντές και προσθέτοντας in vitro διάφορες συγκεντρώσεις των παραπάνω φαρμάκων. Η μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντικές μεταβολές στις παραμέτρους του TEG από το Arixaban και το Dabigatran και μόνο από τις υψηλές συγκεντρώσεις του Rivaroxaban. Οι Seyne και συνεργάτες⁵⁶ πήραν ολικό αίμα από 20 υγιείς εθελοντές αιμοδότες και προσέθεσαν in vitro διαφορετικές συγκεντρώσεις των 4 DOACs (Dabigatran, Rivaroxaban, Arixaban και Edoxaban)

διενεργώντας ακολούθως θρομβοελαστομετρία (ROTEM). Η μελέτη ανέδειξε γραμμική συσχέτιση μεταξύ πλασματικών συγκεντρώσεων των φαρμάκων και της παρατηρούμενης παράτασης του CT. Στη μελέτη αυτή δεν υπήρξε μεταβολή στο CFT, το MCF και την α -angle.

Για να μελετήσουν την επίδραση του Dabigatran στη θρομβοελαστομετρία (ROTEM) οι Van Ryn και συνεργάτες⁵⁷ χορήγησαν per os Dabigatran Etexilate σε χοιρίδια και στη συνέχεια διενήργησαν θρομβοελαστομετρία (ROTEM) σε διάφορες χρονικές στιγμές από τη λήψη του φαρμάκου. Μετά την per os χορήγηση Dabigatran παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή παράταση στο CT χωρίς επίδραση στις υπόλοιπες παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM). Οι Godier και συνεργάτες⁵⁸ χορήγησαν ενδοφλέβια rivaroxaban σε κουνέλια και παρατήρησαν σημαντική παράταση του CT στη θρομβοελαστομετρία (ROTEM), χωρίς όμως επίδραση στο MCF. Οι Martin και συνεργάτες⁵⁹ έδειξαν στατιστικά σημαντική παράταση του CT στο αίμα κουνελιών που έλαβαν ενδοφλέβια Arixaban και υποβλήθηκαν ακολούθως σε θρομβοελαστομετρία.

Οι Pailleret και συνεργάτες⁶⁰, πήραν ολικό αίμα (σε κιτρικό αντιπηκτικό) ασθενών υπό Rivaroxaban και Arixaban και έδειξαν ότι ακόμα και πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις των παραπάνω DOACs μπορούν να προκαλέσουν παράταση του CT στη θρομβοελαστομετρία. Οι Herrmann και συνεργάτες⁶¹ έλαβαν δείγμα από 17 ασθενείς υπό Dabigatran και 15 ασθενείς υπό Rivaroxaban στα μέγιστα επίπεδά τους στο πλάσμα (C_{max}) και βρήκαν στατιστικά σημαντική παράταση τόσο στην παράμετρο R της θρομβοελαστογραφίας (TEG) όσο και στην παράμετρο CT της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) μόνο στους ασθενείς υπό Dabigatran. Οι Oswald και συνεργάτες⁶² έδειξαν μικρή παράταση του CT της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) σε 61 ορθοπεδικούς ασθενείς που λάμβαναν προφυλακτικές δόσεις Rivaroxaban.

Η πρωτοτυπία της παρούσας μελέτης στηρίζεται σε δύο βασικά στοιχεία: α) στη χρήση ολικού αίματος πραγματικών ασθενών με NVAf υπό DOACs, που λήφθηκε στο peak της δράσης των λαμβανόμενων DOACs (Dabigatran Etexilate, Rivaroxaban ή Arixaban) με σκοπό τη διενέργεια θρομβοελαστομετρίας στα μέγιστα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στο πλάσμα των ασθενών, και β) στην προσπάθεια συσχέτισης των παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας με τα μέγιστα μετρούμενα επίπεδα των παραπάνω DOACs στο πλάσμα, με σκοπό να

διερευνηθεί η πρακτική εφαρμογή και χρησιμότητα της θρομβοελαστομετρίας στην εκτίμηση των Cmax των DOACs.

Στην παρούσα μελέτη λοιπόν, μεταξύ των παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) και των μέγιστων μετρηθέντων επιπέδων DOACs στο πλάσμα, δε βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση για κανένα από τα μελετηθέντα DOACs. Αυτό υποδηλώνει ότι η θρομβοελαστομετρία (ROTEM) δε φαίνεται να έχει κάποια θέση στην παρακολούθηση των μέγιστων πλασματικών επιπέδων των DOACs σε ασθενείς με NVAf. Βεβαίως, από τη μελέτη συνάγονται ορισμένα πολύ σημαντικά συμπεράσματα που πρέπει να αναφερθούν.

Κατ'αρχάς η σύγκριση των παραγόντων της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) μεταξύ των 5 group ανέδειξε πολλές στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Ο CT και ο CFT παρουσιάζονται στατιστικά σημαντικά παρατεταμένοι σε σχέση με την ομάδα ελέγχου τόσο για τους ασθενείς υπό Sintrom, όσο και για αυτούς που λάμβαναν DOACs. Το εύρημα αυτό είναι αναμενόμενο και σχετιζόμενο με την αντιπηκτική δράση των φαρμάκων που εκ των πραγμάτων καθυστερούν την έναρξη σχηματισμού του θρόμβου. Στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του CT και του CFT δεν παρατηρήθηκαν στη σύγκριση μεταξύ ασθενών που λάμβαναν Sintrom με αυτούς που λάμβαναν DOACs. Αυτό το εύρημα επαληθεύει το παρεμφερές αντιπηκτικό αποτέλεσμα αυτών των φαρμάκων.

Μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν DOACs δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του CT και του CFT, εκτός από τη σύγκριση των group D και A. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που λάμβαναν Dabigatran, παρουσίασαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεγαλύτερη παράταση στο CT σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν Arixaban. Το εύρημα αυτό μπορεί να σχετίζεται με το μεγάλο θέμα της ασφάλειας των φαρμάκων αυτών, όπου οι μέχρι σήμερα μελέτες δείχνουν μια σχετικά μεγαλύτερη ασφάλεια του Arixaban σε σχέση με τα έτερα DOACs αναφορικά με τον κίνδυνο κλινικά σημαντικών και μειζόνων αιμορραγιών. Ίσως λοιπόν το εργαστηριακό αυτό εύρημα να υποδηλώνει ένα περισσότερο “αιμορραγικό” profile του Dabigatran και ένα περισσότερο “ασφαλές” profile του Arixaban.

Το MCF εκφράζει το μέγιστο μέγεθος του σχηματιζόμενου θρόμβου και δε φαίνεται να παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των 5 groups (τόσο των ασθενών, όσο και των υγιών εθελοντών). Το εύρημα αυτό υποδεικνύει πως τόσο το Sintrom, όσο και τα 3 μελετούμενα DOACs, δεν φαίνεται

να έχουν επίδραση στον τελικό θρόμβο που θα δημιουργηθεί, παρά μόνο στη δυναμική σχηματισμού του.

Επιπλέον, στη σύγκριση των ασθενών που λάμβαναν DOACs με την ομάδα ελέγχου η a -angle (γωνία σχηματισμού του θρόμβου) παρουσιάζεται μειωμένη σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός πως το τελικό μέγεθος του θρόμβου δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τα DOACs, υποδεικνύει την “αρνητική” επίδραση των φαρμάκων αυτών στην ταχύτητα σχηματισμού του θρόμβου και στην εν γένει δυναμική του. Η a -angle δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν DOACs. Παραδόξως, η a -angle δεν παρουσίαζε διαφορές μεταξύ των ασθενών υπό Sintrom και των υγιών μαρτύρων. Αυτό το τελευταίο εύρημα σε συνδυασμό με το αμέσως προηγούμενο, μπορεί να υποδηλώνει πως οι ασθενείς με NVAf που λαμβάνουν DOACs μπορεί να έχουν μια σχετικά μειωμένη δυναμική στο σχηματισμό του τελικού θρόμβου σε σχέση με τους ασθενείς υπό Sintrom, που χρήζει περαιτέρω επιβεβαίωσης.

Τέλος, το Li60 εκφράζει το ποσοστό του εναπομείναντος θρόμβου μία ώρα μετά τον σχηματισμό του και αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη ινωδόλυσης. Το Li60 δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 groups των DOACs ή μεταξύ αυτών και του group των υγιών εθελοντών. Είναι όμως μεγαλύτερο σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στο group του Sintrom, όταν αυτό συγκρίνεται με κάθε άλλο group. Αυτό υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με NVAf υπό Sintrom φαίνεται να εμφανίζουν μειωμένη ινωδόλυση. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να ερμηνευτεί μέσω των υψηλότερων επιπέδων TAFI (αναστολέας ινωδόλυσης) στους ασθενείς υπό Sintrom, λόγω μειωμένων επιπέδων πρωτεΐνης S σ'αυτούς, δεδομένου ότι η πρωτεΐνη S έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά ότι αποτελεί αρνητικό ρυθμιστή των επιπέδων TAFI στο πλάσμα. Τα επίπεδα TAFI αντίθετα είναι εξ ορισμού φυσιολογικά στο group των υγιών μαρτύρων και χαμηλά στους ασθενείς υπό DOACs, αφού η παραγωγή θρομβίνης στους ασθενείς υπό DOACs είναι εξ ορισμού ελαττωμένη.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ωστόσο, η μελέτη παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς, καθώς η προσέγγιση είναι πιλοτική και χωρίς πρωταρχικό υπολογισμό επιθυμητού μεγέθους δείγματος (sample size calculation) και για τον λόγο αυτό ενσωμάτωσε

έναν σχετικά μικρό αριθμό ατόμων ανά group. Επιπλέον, έγινε προσπάθεια να συσχετιστούν παράμετροι της θρομβοελαστομετρίας μόνο με τα μέγιστα επίπεδα των DOCAs στο πλάσμα.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όμως αποτελούν ένα εφελτήριο για μελλοντική έρευνα σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, για την προσπάθεια συσχέτισης παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) σε δείγματα ασθενών με NVAf που θα έχουν ληφθεί σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή από τη λήψη των DOACs (και όχι μόνο στις peak συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα), καθώς και στη συσχέτιση των παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) με αιμορραγικά ή θρομβωτικά συμβάματα των ασθενών αυτών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή προσπάθησε να συνδυάσει με τρόπο πρωτότυπο τη γνώση και την κατεύθυνση που παρείχαν πρότερες μελέτες, σε δύο νέες κατευθύνσεις: αφενός στην άμεση εργαστηριακή σύγκριση όλων των χρησιμοποιούμενων DOACs (Dabigatran Etexilate, Rivaroxaban και Apixaban) και του Sintrom με τη μέθοδο της θρομβοελαστομετρίας και σε δείγματα ληφθέντα από πραγματικούς ασθενείς με NVAf, καθώς και στην προσπάθεια συσχέτισης των μέγιστων μετρούμενων πλασματικών επιπέδων των φαρμάκων (με τις βέλτιστες διαθέσιμες μεθόδους) με τις παραμέτρους της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM).

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΗ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ
ΝΕΟΤΕΡΩΝ PER OS ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ
ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΥΤΩΝ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ**

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή (MBKM) και CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη θρομβωτικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και περιφερικών εμβολών

Σκοπός: Η συγκριτική εργαστηριακή αξιολόγηση της αντιπηκτικής και ινωδολυτικής δράσης των διαθέσιμων DOACs (Dabigatran Etexilate, Rivaroxaban, Apixaban), όπως αυτή θα μετρηθεί με θρομβοελαστομετρία (ROTEM), καθώς και η συσχέτιση των παραμέτρων της θρομβοελαστομετρίας με τα μέγιστα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στο πλάσμα.

Υλικό και Μέθοδος: Στη μελέτη περιελήφθησαν 80 ασθενείς με NVAF υπό αντιπηκτική αγωγή από το ΠΓΝΑ «Αττικόν», καθώς και 20 υγιείς εθελοντές Αιμοδότες. Σε όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες διενεργήθηκαν εξετάσεις αίματος, και ROTEM στα μέγιστα επίπεδα των φαρμάκων. Χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Stata, ενώ επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$.

Αποτελέσματα: Η σύγκριση κατά ζεύγη των group των ασθενών αναφορικά με τις δημογραφικές παραμέτρους ηλικίας και φύλου, δεν αναδεικνύει στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p > 0,05$). Η σύγκριση κατά ζεύγη των group των ασθενών αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, υπέρταση, αγγειακή νόσος) και το CHA₂DS₂-VASc score, δεν αναδεικνύει στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p > 0,05$), εκτός από στατιστικά σημαντική διαφορά που εντοπίζεται στο ποσοστό καπνιστών μεταξύ του group του Sintrom (5%) και του group του Rivaroxaban (35%) ($p = 0,02$) και τη διαφορά που εντοπίζεται στο ποσοστό υπέρτασης μεταξύ του group του Sintrom (45%) και του group του Apixaban (85%) ($p = 0,008$). Η σύγκριση κατά ζεύγη των group των ασθενών αναφορικά με τις παραμέτρους της γενικής αίματος, δεν αναδεικνύει στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p > 0,05$). Ομοίως η σύγκριση κατά ζεύγη των group των ασθενών αναφορικά με τις βασικές βιοχημικές παραμέτρους,

δεν αναδεικνύει στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,05$). Οι παράμετροι του ROTEM δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με MBKM υπό DOACs, πλην ενός πιο παρατεταμένου CT, μεταξύ των ασθενών υπό Dabigatran από ότι των ασθενών υπό Apixaban $p=0,014$. Το CT και το CFT είναι παρατεταμένα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε όλα τα groups των ασθενών σε σχέση με τους μάρτυρες $p<0,001$. Η α -angle είναι μειωμένη μόνο στα DOAC-groups σε σχέση με τους μάρτυρες $0,001<p<0,003$, ενώ το MCF δε διαφέρει μεταξύ των 5 groups της μελέτης.

Συμπέρασμα: Οι παράμετροι της θρομβοελαστομετρίας δε συσχετίζονται με τα μέγιστα μετρούμενα επίπεδα των 3 DOACs στο πλάσμα, επομένως το ROTEM δεν έχει θέση στο monitoring των φαρμάκων αυτών. Οι ασθενείς υπό DOACs φαίνεται να σχηματίζουν το ίδιο μέγεθος θρόμβου με τους ασθενείς υπό ABK, αλλά με μια μάλλον ελαττωμένη δυναμική.

THE USE OF THROMBOELASTOMETRY IN THE COMPARATIVE EVALUATION OF THE ANTICOAGULANT AND FIBRINOLYTIC ACTION OF DOACS IN PATIENTS WITH NVAF AND ITS ROLE ON THE EVALUATION OF THE DOACS PLASMA LEVELS

Abstract

Introduction: Patients with NVAF and CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 must undergo anticoagulant treatment for the prevention of ischemic cerebrovascular incidents and periferal thromboembolisms.

Purpose: The comparative laboratory evaluation of coagulant and fibrinolytic action of the available DOACs (Dabigatran Etxilate, Rivaroxaban, Apixaban), as measured with Thromboelastometry (ROTEM), as well as the correlation of the parameters of the Thromboelastometry with the peak levels of those drugs in the plasma.

Methods: 80 patients with NVAF under anticoagulant treatment from the Attikon General Hospital of Athens, as well as 20 healthy blood donor volunteers. In all participants blood tests were carried out, and ROTEM at the peak levels of the drugs. Stata software was used for the statistical analysis, with the level of statistical significance at $p < 0,05$.

Results: The pairs comparison of the patients' groups in relation to the demographic parameters of age and gender, does not reveal statistically significant differences ($p > 0,05$). The pairs comparison of the patients' groups in relation to the risk factors (diabetes mellitus, dyslipidaemia, smoking, hypertention, vascular disease) and CHA₂DS₂-VASc score, does not reveal statistically significant differences ($p > 0,05$), except the one concerning the smoking habits in the Sintrom group (5%) and the Rivaroxaban group (35%) ($p = 0,02$) the one concerning hypertention in the Sintrom group (45%) and the Apixaban group (85%) ($p = 0,008$). The pairs comparison of the patients' groups in relation to the parameters of the CBC, does not reveal statistically significant differences ($p > 0,05$). Moreover, the pairs comparison of the patients' groups in relation to the basic biochemical parameters, does not reveal statistically significant differences ($p > 0,05$). The parameters of ROTEM does not reveal statistically significant differences amongst NVAF under DOACs treatment, except a prolonged CT, among patients taking Dabigatran and those taking Apixaban $p = 0,014$. The CT

and the CFT are statistically significantly prolonged in all patient groups in comparison with the control group $p < 0,001$. In all DOAC-groups the α -angle is larger in comparison with the control group $0,001 < p < 0,003$, whereas MCF does not differ amongst the 5 groups of the study.

Conclusions: The ROTEM parameters do not correlate with the peak plasma levels of the 3 DOACs, therefore ROTEM is of no use in the monitoring of those drugs. Patients under DOACs treatment appear to form clots of the same size as of the patients under Sintrom treatment but of a rather reduced dynamics.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Van Mieghem W, Mairesse G, Missault L, Vanhooren G, Verhamme P, Dupont A. Stroke prevention in atrial fibrillation: current status and emerging therapies *Acta Cardiol.* 2012 Apr;67(2):161-7
2. Fitzmaurice D. Atrial fibrillation and coagulation: who and when? *Blood Rev.* 2009 Nov;23(6):241-4
3. Owens RE, Kabra R, Oliphant CS. Direct oral anticoagulant use in nonvalvular atrial fibrillation with valvular heart disease: a systematic review *Clin Cardiol* 2016 Dec 22 doi: 10.1002/clc.22659
4. Samama MM, Gerotziafas GT. Newer anticoagulants in 2009 *J Thromb Thrombolysis.* 2010 Jan;29(1):92-104
5. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity *Thromb Haemost.* 2010 Jun;103(6):1116-27
6. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate *Thromb Haemost.* 2012 May 2;107(5):985-97
7. Favaloro EJ, Lippi G, Koutts J. Laboratory testing of anticoagulants: the present and the future *Pathology.* 2011 Dec;43(7):682-92
8. Wienen W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate *Thromb Haemost.* 2007 Jul;98(1):155-62
9. Vercauteren E, Gils A, Declerck PJ. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: a putative target to enhance fibrinolysis *Semin Thromb Hemost.* 2013 Jun;39(4):365-72
10. Ammollo CT, Semeraro F, Incampo F, Semeraro N, Colucci M. Dabigatran enhances clot susceptibility to fibrinolysis by mechanisms dependent on and independent of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor *J Thromb Haemost.* 2010 Apr;8(4):790-8
11. van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *Br J Haematol.* 2008 Sep;142(6):889-

12. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry Clin Lab Haematol. 2005 Apr;27(2):81-90
13. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. Arch Pathol Lab Med. 2015 May;139(5):665-73
14. Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2012 Sep;108(3):476-8
15. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management Circulation 2011;124(20):2264-74
16. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation Circulation 2012;126(10):e143-6
17. Odum LE, Cochran KA, Aistrophe DS, Snella KA. The CHADS₂ versus the new CHA₂DS₂-VASc scoring systems for guiding antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: review of the literature and recommendations for use Pharmacotherapy 2012;32(3):285-96
18. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Bleeding risk assessment in patients with atrial fibrillation who are on and are not taking oral anticoagulants Hosp Pract 2013;41(1):71-8
19. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Kamakura S, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents Circ J. 2011;75(7):1539-47
20. Plitt A, Bansilal S. The Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Atrial Fibrillation: Challenges and Considerations J Atr Fibrillation. 2017 Feb 28;9(5):1547
21. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation Circ J. 2012;76(10):2289-304
22. Jacobson A. Is there a role for warfarin anymore? Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2012): 541-6
23. Π.Ε. Μακρής. Η ομάδα των βιταμινών Κ – Η μοριακή βάση της δράσης της βιταμίνης Κ – Η δράση των αντιβιταμινών Κ – Οι ιδιότητες των αντιβιταμινών Κ Παθολογία της αιμόστασης, 1996: 260-265
24. Γ.Χ. Μελέτης. Αντιπηκτική θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ –

- Παράγοντες που προκαλούν αναστολή της δράσης των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ – Αντικατάσταση της θεραπείας με ηπαρίνη από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση, Έκτη έκδοση, 2003: 598-605
25. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants *Blood* 2010;115:15-20
 26. Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Jun;14(3):175-89
 27. da Silva RM. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2014;12(1):3-8
 28. Saad E, Dally N. Insights into direct anticoagulants *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Jul;26(5):492-8
 29. Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab *Vasc Health Risk Manag*. 2016 Feb 17;12:35-44
 30. Rao PSS, Burkart T. Advances in oral anticoagulation therapy - What's in the pipeline? *Blood Rev*. 2017 Jul;31(4):205-211
 31. Chen ST, Patel MR. Comparison of Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation – Novel Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jan - Feb;60(4-5):514-523
 32. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET) *NEJM* 2011;365:883-91
 33. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ARISTOTLE) *NEJM* 2011;365:981-92
 34. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ENGAGE AF - TIMI 48) *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104
 35. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RE-LY) *NEJM* 2009;361:1139-51
 36. Bloom AL. Physiology of blood coagulation *Haemostasis* 1990;20 Suppl

1:14-29

- 37.Ι.Ε.Γεωργούλης. Χρόνος προθρομβίνης – Ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης – Χρόνος θρομβίνης – Ινωδογόνο (μέθοδος Clauss) – D-Dimers Αιματολογία, Τέταρτη Έκδοση, 2007: 410-420
- 38.Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry Clin Lab Haematol. 2005 Apr;27(2):81-90
- 39.Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants Br J Haematol. 2016 Feb;172(3):315-36
- 40..Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran Blood Coagul Fibrinolysis. 2012 Mar;23(2):138-43
- 41.Douxflis J, Tamigniau A, Chatelain B, Chatelain C, Wallemacq P, Dogné JM, Mullier F. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban Thromb Haemost 2013 Oct;110(4):723-31
- 42.Shin H, Cho MC, Kim RB, Kim CH, Choi NC, Kim SK, Koh EH. Laboratory measurement of apixaban using anti-factor Xa assays in acute ischemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation J Thromb Thrombolysis. 2018 Feb;45(2):250-256
- 43.RCP Makam, DC Hoaglin, DD McManus, V Wang, JM Gore, FA Spencer, R Pradhan, H Tran, H Yu, RJ Goldberg. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants approved for cardiovascular indications: Systematic review and metaanalysis PLoS ONE 2018;13(5): e0197583
- 44.Rottenstreich A, Zacks N, Kleinstern G, Raccah BH, Roth B, Da'as N, Kalish Y. Direct-acting oral anticoagulant drug level monitoring in clinical patient management J Thromb Thrombolysis. 2018 May;45(4):543-549
- 45.Douxflis J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, Dogné JM, Mullier F. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians J Thromb Haemost. 2018 Feb;16(2):209-219
- 46.Wright C, Brown R, Cuker A. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants: Indications and impact on management in clinical practice Int J Lab Hematol. 2017 May;39 Suppl 1:31-36
- 47.Douxflis J, Gosselin RC. Laboratory Assessment of Direct Oral

- Anticoagulants *Semin Thromb Hemost.* 2017 Apr;43(3):277-290
48. Xu Y, Wu W, Wang L, Chintala M, Plump AS, Ogletree ML, Chen Z. Differential profiles of thrombin inhibitors (heparin, hirudin, bivalirudin, and dabigatran) in the thrombin generation assay and thromboelastography in vitro Blood Coagul Fibrinolysis. 2013 Apr;24(3):332-8
49. Davis PK, Musunuru H, Walsh M, Mitra R, Ploplis V, Castellino FJ. The ex vivo reversibility of dabigatran-induced whole-blood coagulopathy as monitored by thromboelastography: mechanistic implications for clinical medicine Thromb Haemost. 2012 Sep;108(3):586-8
50. Solbeck S, Meyer MA, Johansson PI, Meyer AS, Cotton BA, Stensballe J, Schött U, Ostrowski SR. Monitoring of dabigatran anticoagulation and its reversal in vitro by thromboelastography. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20;176(3):794-9
51. Casutt M, Konrad C, Schuepfer G. Effect of rivaroxaban on blood coagulation using the viscoelastic coagulation test ROTEM™ *Anaesthesist.* 2012 Nov;61(11):948-53
52. Eller T, Busse J, Dittrich M, Flieder T, Alban S, Knabbe C, Birschmann J. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests Clin Chem Lab Med. 2014 Jun;52(6):835-44
53. Körber MK, Langer E, Ziemer S, Perzborn E, Gericke C, Heymann Cv Measurement and reversal of prophylactic and therapeutic peak levels of rivaroxaban: an in vitro study Clin Appl Thromb Hemost. 2014 Oct;20(7):735-40
54. Dinkelaar J, Patiwaal S, Harenberg J, Leyte A, Brinkman HJ. Global coagulation tests: their applicability for measuring direct factor Xa- and thrombin inhibition and reversal of anticoagulation by prothrombin complex concentrate *Clin Chem Lab Med.* 2014 Nov;52(11):1615-23
55. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants *Arch Pathol Lab Med.* 2015 May;139(5):665-73
56. Seyve L, Richarme C, Polack B, Marlu R. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM) *Int J Lab Hematol.* 2018 Feb;40(1):84-93

57. van Ryn J, Grottke O, Spronk H. Measurement of dabigatran in standardly used clinical assays, whole blood viscoelastic coagulation, and thrombin generation assays. Clin Lab Med. 2014 Sep;34(3):479-501
58. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J, Marchand-Leroux C, Lecompte T, Samama CM. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model Anesthesiology. 2012 Jan;116(1):94-102
59. Martin AC, Le Bonniec B, Fischer AM, Marchand-Leroux C, Gaussem P, Samama CM, Godier A. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis Int J Cardiol. 2013 Oct 9;168(4):4228-33
60. Pailleret C, Jourdi G, Siguret V, Gouin-Thibault I, Gandrille S, Stepanian A, Curis E, Golmard JL, Gaussem P, Le Bonniec B, Samama CM. Modified ROTEM for the detection of rivaroxaban and apixaban anticoagulant activity in whole blood Eur J Anaesthesiol. 2018 Oct 10. doi: 10.1097/EJA.0000000000000903
61. Herrmann R, Thom J, Wood A, Phillips M, Muhammad S, Baker R. Thrombin generation using the calibrated automated thrombinoscope to assess reversibility of dabigatran and rivaroxaban Thromb Haemost. 2014 May 5;111(5):989-95
62. Oswald E, Velik-Salchner C, Innerhofer P, Tauber H, Auckenthaler T, Ulmer H, Streif W. Results of rotational thromboelastometry, coagulation activation markers and thrombin generation assays in orthopedic patients during thromboprophylaxis with rivaroxaban and enoxaparin: a prospective cohort study Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 Mar;26(2):136-44

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΔΕΛΤΙΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

A/A	
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:	
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:	
ΦΥΛΟ:	
ΗΛΙΚΙΑ	

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΕΜ	
ΑΕΕ	
ΤΙΑ	
θρομβοεμβολική νόσος	

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΒΜΙ	
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	
ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ	
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	
ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	

CHA ₂ DS ₂ VAS _c score	
---	--

ΑΓΩΓΗ

SALOSPIR 80mg	
SALOSPIR 325mg	
CLOPIDOGREL	
STATINS	
Beta Blockers	
ACE-1	
CCB	
PRADAXA	
XARELTO	
ELIQUIS	
SINTROM	

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Hb (g/dl)	
WBC(10/mm)	
PLT (10/mm)	
CREAT	
AST/ALT	

LDH	
TSH	
PT/INR	
aPTT	
Ινωδογόνο	
D-Dimers	

ROTEM

CT	
CFT	
MCF	
α ANGLE	
Li60	

AGGREGATION

THROMBIN-max (%)	
EPINEPHRINE-max (%)	

THROMBIN TIME (Pradaxa)	
-------------------------	--

Endogenous Thrombin Potential

LAG TIME	
PEAK	
PEAK TIME	
AUC	

HTI (Pradaxa)	
---------------	--

DiXaI (Xarelto, Eliquis)	
--------------------------	--

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ

12 ΜΗΝΕΣ

24 ΜΗΝΕΣ