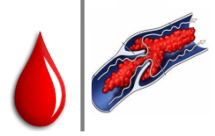




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

**ΘΡΟΜΒΩΣΗ - ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ  
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ**

## *Διπλωματική Εργασία*

«Η Χρήση των αντιθρομβωτικών φαρμάκων στην ιατρική του  
σκύλου και της γάτας»

**ΟΝΟΜΑ : ΚΟΤΣΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ**

**Αριθμός Μητρώου: 20150651**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : ΑΡΓΥΡΗ ΓΙΑΛΕΡΑΚΗ**

## **Ευχαριστίες**

Ευχαριστώ πολύ την καθηγήτριά μου κυρία Α. Γιαλεράκη, για την καθοδήγησή της και την οικογένειά μου, τους φίλους μου και τους συνεργάτες μου, για τη στήριξή τους και την υπομονή τους.

*Αφιερωμένο στα ζώακια μου που είναι το κίνητρό μου.*

## Περίληψη

Στόχος της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη της παθοφυσιολογίας και η αντιμετώπιση της θρόμβωσης στον σκύλο και τη γάτα. Αρχικά, γίνεται μία σύντομη περιγραφή της φυσιολογίας της αιμόστασης. Στη συνέχεια, αναλύεται η εκτροπή της αιμοστατικής ισορροπίας, κάνοντας αναφορά στους παράγοντες της τριάδας του Virchow, τις θέσεις εντόπισης των θρόμβων και την κλινική εικόνα της θρομβοεμβολικής νόσου. Επιπροσθέτως, αναλύονται οι κλινικές οντότητες, των οποίων επιπλοκή είναι η θρομβοεμβολική νόσος και αναφέρονται οι πληθυσμοί κινδύνου. Τέλος, περιγράφονται τα φαρμακολογικά στοιχεία των αντιθρομβωτικών φαρμάκων και οι κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στις ενδείξεις, τη διακοπή και τη δοσολογία τους.

### Abstract

The goal of this essay is the study of pathophysiology and treatment of canine and feline thrombosis. At first, the physiology of haemostasis is briefly described. Then, the factors of Virchow's triad, anatomical location of thrombosis and clinical signs are mentioned. Additionally, are analyzed the clinical entities, the complication of which is the thromboembolic disease, referred to the population in risk. Finally, are described the pharmacological properties of antithrombotic drugs and the guidelines concerning to indications, bridging and dosage.

## Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες .....	1
Περίληψη .....	3
1. Εισαγωγή .....	6
2. Ιστορικά στοιχεία .....	8
3. Φυσιολογία της αιμόστασης.....	9
3. 1. Κλασσικό μοντέλο: .....	10
3. 2. Κυτταρικό μοντέλο.....	18
4. Εκτροπή της αιμοστατικής ισορροπίας-θρόμβωση .....	19
4.1. Τριάδα του Virchow.....	21
4. 2. Θέσεις εντόπισης θρόμβων .....	30
4. 3. Κλινική εικόνα στο σκύλο και τη γάτα .....	33
5. Θρομβοεμβολική νόσος ως επιπλοκή κλινικών οντοτήτων .....	41
5.1. Υποκείμενες νόσοι .....	41
5.2. Πληθυσμοί που βρίσκονται σε κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου .....	57
6. Πρόληψη και Αντιμετώπιση θρομβοεμβολικής νόσου.....	59
6.1. Κατευθυντήριες οδηγίες.....	60
6.2. Στόχος χρήσης αντιπηκτικών .....	66
6.3. Χαρακτηριστικά ιδανικού αντιθρομβωτικού: .....	66
6.4. Ταξινόμηση αντιθρομβωτικών με βάση την οδό χορήγησης και τον μηχανισμό δράσης .....	67
7. Φαρμακολογικά στοιχεία αντιθρομβωτικών φαρμάκων .....	70

7.1 Αντιπηκτικά:.....	70
7.1.1 Αντιπηκτικά από το στόμα.....	71
7.1.1.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης K-VKAs .....	71
7.1.2 Παρεντερικά αντιπηκτικά.....	83
7.2. Αντιαιμοπεταλιακά.....	99
7.2.1 Μη αντιστρεπτοί αναστολείς κυκλοοξυγενάσης- Ακετυλ- σαλικυλικό οξύ:.....	100
7.2.2 Ανταγωνιστές υποδοχέα ADP:.....	102
7.2.3 Αναστολείς υποδοχέων GbIIb/IIIa-Abciximab: .....	104
7.3 Θρομβολυτικά .....	106
8. Προσωρινή-πρώιμη ή μόνιμη διακοπή αντιθρομβωτικής θεραπείας .....	114
9. Δοσολογία φαρμάκων .....	122
10. Συμπέρασμα .....	129
11. Ορολογία-επεξηγήσεις .....	130
12. Βιβλιογραφία.....	134

## 1. Εισαγωγή

Με την πρόοδο της ιατρικής επιστήμης αυξήθηκε το προσδόκιμο ζωής, γεγονός που οδήγησε στην εμφάνιση νέων παθολογικών και χειρουργικών καταστάσεων, μία σοβαρή επιπλοκή των οποίων είναι η θρόμβωση.

Η επιδημιολογία και η οικονομική διαχείριση της θρόμβωσης στην ιατρική του ανθρώπου είναι καλώς μελετημένα και τεκμηριωμένα, στοιχεία που δεν έχουν καταγραφεί στην κτηνιατρική μέχρι σήμερα (Goggs & Blais, 2019).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, το 2017 ο αριθμός των γατών και σκύλων ανέρχεται στο 96.000.000 και 90.000.000, αντίστοιχα και το κόστος σε κτηνιατρικές υπηρεσίες υπολογίζεται στα 13.5 δισεκατομμύρια δολάρια (Goggs & Blais, 2019). Συνεπώς, εάν οι θρομβωτικές διαταραχές αντιπροσωπεύουν το 0,01% αυτών των δαπανών, τότε τα έξοδα του πελάτη για τη διάγνωση και τη διαχείριση των θρομβωτικών επιπλοκών σε μικρά ζώα ανέρχονται σε εκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ ετησίως (Goggs & Blais, 2019).

Ενώ η διάγνωση της θρομβοεμβολικής νόσου στα ζώα συντροφιάς είναι αρκετά δύσκολη, λόγω του ειδικού εργαστηριακού εξοπλισμού που απαιτείται και τις περισσότερες φορές επιβεβαιώνεται νεκροτομικά, η πρόληψη αυτής φαίνεται να είναι πλέον πιο εφικτή, λόγω της βαθύτερης κατανόησης της παθοφυσιολογίας της αιμόστασης και των νοσημάτων στα οποία εμφανίζεται ως επιπλοκή. Επιπροσθέτως, ο έλεγχος της αντιπηκτικής θεραπείας δεν είναι πάντα εφικτός, καθώς οι εργαστηριακές δοκιμές που απαιτούνται γίνονται σε εξειδικευμένες δομές. Στις δυσκολίες του εργαστηριακού ελέγχου προστίθεται και το γεγονός ότι η λήψη δειγμάτων δεν είναι πάντα

εφικτή, λόγω της μη συνεργασίας του ζώου και της πρόκλησης stress σε αυτό με τις αιμοληψίες.



## **2. Ιστορικά στοιχεία**

Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά του φαινομένου της θρόμβωσης σε γάτα γίνεται 1930 από τον Collet. Στη δημοσίευσή του περιγράφει μία γάτα (αρσενική, στειρωμένη, 7 ετών), η οποία από μηνός εμφάνιζε οξεία βρογχίτιδα που ανταποκρίθηκε στη θεραπεία και από εβδομάδος εμφάνιζε μερική ανορεξία, δυσκαμψία, απροθυμία μετακίνησης και προοδευτική αδυναμία στήριξης. Στη κλινική της εξέταση διαπιστώθηκε η ψυχρότητα, η παράλυση και η απώλεια σφυγμού των οπίσθιων άκρων, όπως επίσης και το έντονο άλγος κατά την ψηλάφηση του οπίσθιου τμήματος του σώματός της. Η γάτα κατέληξε και κατά τη νεκροτομή διαπιστώθηκε θρόμβωση στις έξω λαγόνιες αρτηρίες, ενδοκαρδίτιδα και υπερτροφία μυοκαρδίου (Collet, 1930).

Λίγα χρόνια αργότερα, το 1948, γίνεται αναφορά σε περιστατικό θρόμβωσης κοίλης φλέβας σκύλου (Schlotthauter & Thurber, 1948).

Έκτοτε ξεκίνησαν έρευνες πάνω στην παθογένεια, την πρόληψη/αντιμετώπιση της θρόμβωσης και όλο και περισσότερες δημοσιεύσεις στις παθολογικές αυτές καταστάσεις της γάτας και του σκύλου.

### 3. Φυσιολογία της αιμόστασης

Η αιμόσταση είναι ζωτικής σημασίας προστατευτικός μηχανισμός για τον οργανισμό. Η βασική του λειτουργία, ενώ φαίνεται πως είναι μόνο η αναχαίτιση μίας αιμορραγίας, στην πραγματικότητα όμως δεν σταματά εκεί, καθώς είναι υπεύθυνη να διατηρήσει μία αδιάκοπη και δυναμική ισορροπία σε όλη τη διάρκεια της ζωής του οργανισμού, μέσω αυτορυθμιζόμενων σημείων ελέγχου και μηχανισμών αντίδρασης σε κάθε βήμα αυτής της πολύπλοκης φυσιολογικής δραστηριότητας του οργανισμού.

Η ισορροπία αυτή επικρατεί μεταξύ αιμορραγίας και θρόμβωσης, ώστε να εξασφαλιστεί η ασφαλής κυκλοφορία των έμμορφων στοιχείων του αίματος εντός των αιμοφόρων αγγείων και η εκπλήρωση της φυσιολογικής τους δράσης. Η αυτόματη αιμορραγία δεν αποφεύγεται μόνο λόγω της ακεραιότητας των αγγείων, αλλά και λόγω των προθρομβωτικών παραγόντων που κυκλοφορούν εντός αυτών. Η αυτόματη θρόμβωση αποφεύγεται επίσης λόγω των αντιθρομβωτικών παραγόντων που κυκλοφορούν εντός των αγγείων και χάρις την αιματική ροή που εξασφαλίζεται από την καλή λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος.

Η ισορροπία που περιγράφεται παραπάνω αποτελεί τη “τριάδα του Virchow” που περιλαμβάνει τις ακόλουθες τρεις παραμέτρους:

- ακεραιότητα ενδοθηλίου
- πηκτικότητα
- ροή του αίματος

Μέχρι προσφάτως και για λόγους κυρίως κατανόησης του πολύπλοκου μηχανισμού της αιμόστασης, διαχωρίζουμε δύο φάσεις σε αυτή: την πρωτογενή και τη δευτερογενή αιμόσταση. Οι δύο

φάσεις στην πραγματικότητα εκτυλίσσονται ταυτόχρονα και συνεργικά. Για το λόγο αυτό, έχει προταθεί πλέον και εγκατασταθεί ο μοντέρνος τρόπος κατανόησης της πήξης, που ονομάζεται κυτταρικό μοντέλο.

*Παρακάτω γίνεται αναφορά και στους δύο αυτούς τρόπους:*

### **3. 1. Κλασσικό μοντέλο:**

#### **3.1.1 Πρωτογενής αιμόσταση**

Αφορά την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης μίας αιμορραγίας.

##### *3.1.1.1 Πρωταγωνιστές:*

Το ενδοθήλιο με τις ουσίες που εκκρίνονται από αυτό, τα αιμοπετάλια και τα μόρια γέφυρες που βρίσκονται εντός των αγγείων.

##### *3.1.1.2 Δράση:*

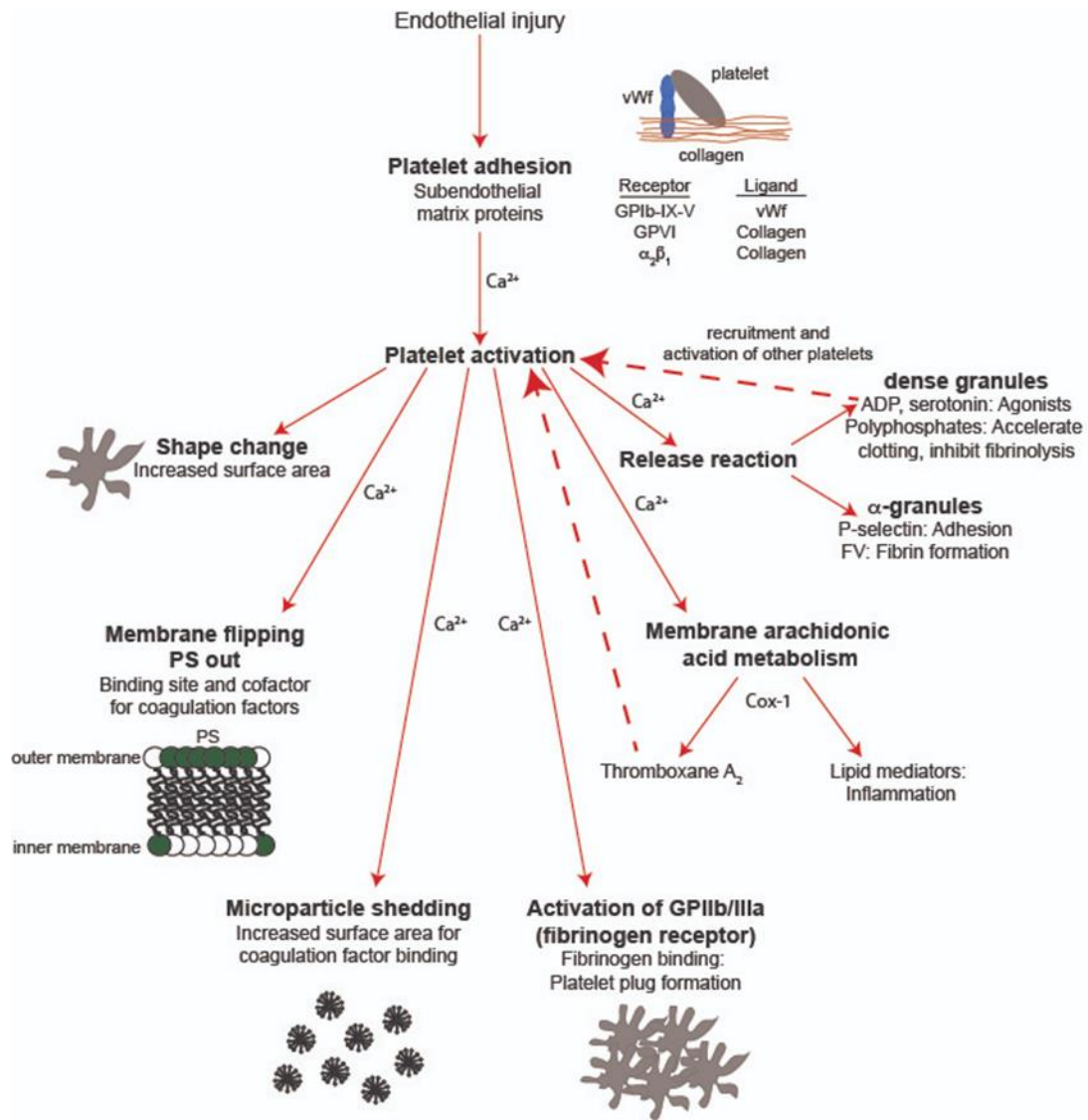
Σε περίπτωση ρήξης ενός αγγείου, τα αιμοπετάλια που βρίσκονται στην κυκλοφορία προσκολλώνται στο κολλαγόνο του υπενδοθηλίου. Μετά την προσκόλλησή τους ενεργοποιούνται και εκκρίνουν κοκκία, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν αγγειοσύσπαση και περαιτέρω ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων. Το τελικό προϊόν που δημιουργείται είναι ο λεγόμενος λευκός θρόμβος, που αποτελείται από αιμοπετάλια και τα μόρια-γέφυρες που τα συνδέουν. Τα τελευταία είναι ο παράγοντας von Willebrand, η φιβρονεκτίνη, το ινωδογόνο και η βιτρονεκτίνη. Η σύνδεση των αιμοπεταλίων με το υπενδοθήλιο, με άλλα αιμοπετάλια και με διάφορες ουσίες επιτυγχάνεται μέσω υποδοχέων που βρίσκονται στις επιφάνειά τους.

Πίνακας 1: υποδοχείς αιμοπεταλίων

Συνδέτες	Υποδοχείς	
vWF	GPII <sub>b</sub> /III <sub>a</sub>	GPIb <sub>a</sub> -IX-V
Κολλαγόνο	GPV1	GPI <sub>a</sub> /II <sub>a</sub>
ADP	P <sub>2</sub> Y <sub>1</sub>	P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub>
Θρομβοξάνη A2	TP	
Θρομβίνη	PAR-1	PAR-4
Ινωδογόνο	GPII <sub>b</sub> /III <sub>a</sub>	
Φιμπρονεκτίνη	GPII <sub>b</sub> /III <sub>a</sub>	

### 3.1.1.3. Ρύθμιση:

Το μέγεθος και η έκταση του λευκού θρόμβου περιορίζεται μόνο στο σημείο της ρήξης, διότι στα γειτονικά υγιή σημεία του αγγείου επικρατεί αντιθρομβωτική φάση, χάρη στη συνεχή αιματική ροή και την παραγωγή ουσιών από το ενδοθήλιο (NO, PGI<sub>2</sub>, EDNR, EPI, μιμητές ηπαρίνης).



Εικόνα 1: Σχηματογράφημα πρωτογενούς πήξης (eclinpath.com, n.d.)

### **3.1.2. Δευτερογενής αιμόσταση**

Όσον αφορά τα τριχοειδή και τα μικρής διαμέτρου αγγεία, ο λευκός θρόμβος και η αγγειοσύσπαση επαρκούν για τον έλεγχο της αιμορραγίας, γεγονός που δεν ισχύει στα μεγαλύτερα αγγεία, όπου απαιτείται η συμμετοχή του ινώδους που σταθεροποιεί τον θρόμβο μέσω διαδικασιών της δευτερογενούς αιμόστασης.

Η δευτερογενής αιμόσταση αποτελείται από την ενδογενή, την εξωγενή και την κοινή οδό της πήξης που λειτουργούν ταυτόχρονα.

#### *3.1.2.1. Πρωταγωνιστές:*

Ιστικός παράγοντας (TF), παράγοντες V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, προκαλλικρεΐνη, υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (HMWK), ενδοθήλιο, ανασταλτές παραγόντων πήξης, αιμοπετάλια, ιόντα ασβεστίου (Ca<sup>++</sup>), βιταμίνη K, ενεργοποιήσιμος από τη θρομβίνη αναστολέας ινωδόλυσης (TAFI), πρωτεΐνη C, S, θρομβομοντουλίνη (TM), αναστολέας οδού ιστικού παράγοντα (TFPI), αντιθρομβίνη (AT).

#### *3.1.2.2. Δράση:*

Εξωγενής οδός της πήξης: Μετά τον τραυματισμό του αγγείου, εκτίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα ο ιστικός παράγοντας, στον οποίο προσκολλάται ο ανενεργός παράγοντας VII. Το σύμπλεγμα που δημιουργείται καθιστά τον παράγοντα VII ενεργό και είναι ικανό να ενεργοποιήσει τον παράγοντα X και τον παράγοντα IX. Ενδογενής οδός της πήξης: Ταυτόχρονα, πάνω στο τραυματισμένο αγγείο, η προκαλλικρεΐνη, το HMWK και ο ανενεργός παράγοντας XI ενεργοποιούν τον παράγοντα XII, σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα, το οποίο καθιστά τον παράγοντα XI ενεργό. Στη συνέχεια, ο

ενεργοποιημένος XI ενεργοποιεί τον παράγοντα IX παρουσία ιόντων ασβεστίου. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας IX συνδέεται με τον VIII και ενεργοποιεί τον παράγοντα X.

Κοινή οδός της πήξης: Ο ενεργοποιημένος από την ενδογενή και εξωγενή οδό της πήξης παράγοντας X δημιουργεί πάνω στα αιμοπετάλια ή κάποια άλλη κυτταρική μεμβράνη αρνητικά φορτισμένη, το σύμπλεγμα προθρομβινάσης που αποτελείται από τον ίδιο, τον παράγοντα V, ένα φωσφολιποειδές και ιόντα ασβεστίου. Το σύμπλεγμα προθρομβινάσης οδηγεί σε μεγάλη παραγωγή θρομβίνης, η οποία μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες και ενεργοποιεί τον παράγοντα XIII. Το ινώδες δημιουργεί έναν ασταθή θρόμβο, ο οποίος σταθεροποιείται από τον ενεργοποιημένο παράγοντα XIII.

Με τη δευτερογενή αιμόσταση παράγεται ο λεγόμενος ερυθρός θρόμβος, ο οποίος αποτελείται από τα στοιχεία του αίματος και από ένα πλέγμα ινικής που τον σταθεροποιεί.

### *3.1.2.3. Ρύθμιση:*

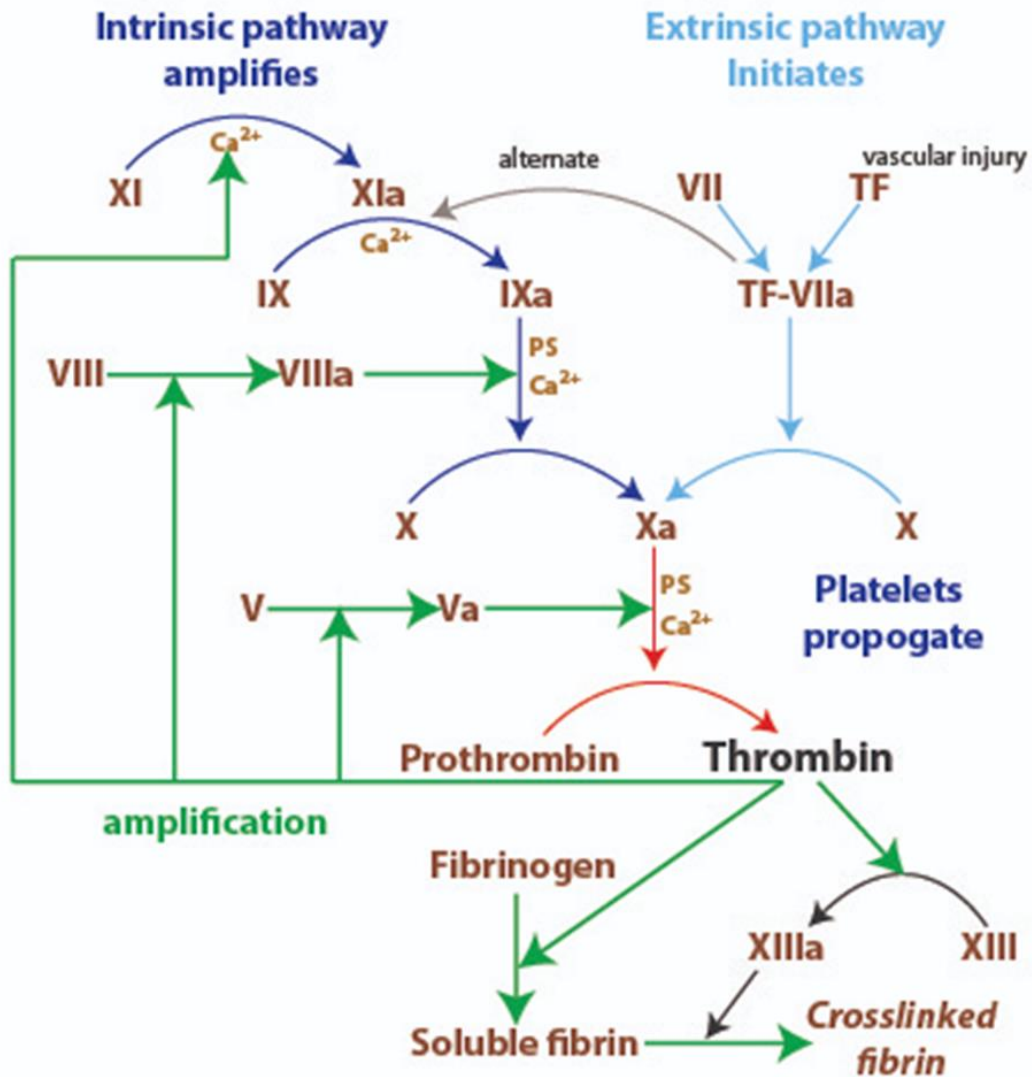
Ο ερυθρός θρόμβος προστατεύεται από την ινωδολύση από τον ενεργοποιημένο από τη θρομβίνη αναστολέα της ινωδολύσης.

Αποφεύγεται όμως και η υπέρμετρη παραγωγή του χάρις στους φυσικούς ανασταλτές της πήξης, δηλαδή την αντιθρομβίνη, τον TFPI, την πρωτεΐνη C, S, τη TM που βρίσκονται στο ενδοθήλιο.

Η αντιθρομβίνη αναστέλλει την θρομβίνη και τους παράγοντες IX, X, XI και ο TFPI τον ιστικό παράγοντα.

Η θρομβίνη συνδέεται με την θρομβομοντουλίνη ενεργοποιώντας της πρωτεΐνη C, η οποία με την πρωτεΐνη S απενεργοποιεί τους παράγοντες V και VIIIa.

Μετά την ολοκλήρωση της αποστολής του ερυθρού θρόμβου ξεκινά η ινωδολύση, η οποία περιγράφεται παρακάτω.



Εικόνα 2: Σχηματογράφημα δευτερογενούς αιμόστασης (eclinpath.com, n.d.)



### **3.1.3. Ινωδόλυση**

Μετά την δημιουργία του θρόμβου και την αναχαίτιση της αιμορραγίας, ενεργοποιείται ο μηχανισμός της ινωδόλυσης, ρόλος του οποίου είναι η λύση του πλέον αχρειαστού θρόμβου και η διατήρηση της διαβατότητας των αγγείων.

#### *3.1.3.1. Πρωταγωνιστές:*

Το πλασμινογόνο (ανενεργό προένζυμο), η πλασμίνη (ενεργό ένζυμο) και οι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου (ιστικός ενεργοποιητής-tPA που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενεργοποιητής τύπου ουροκινάσης-uPA που παράγεται στα νεφρικά κύτταρα, πλασματικοί ενεργοποιητές-XI, XII, HMWK, καλλικρεΐνη και βακτηριακοί ενεργοποιητές-στρεπτοκινάση) και ο θρόμβος.

#### *3.1.3.2. Δράση:*

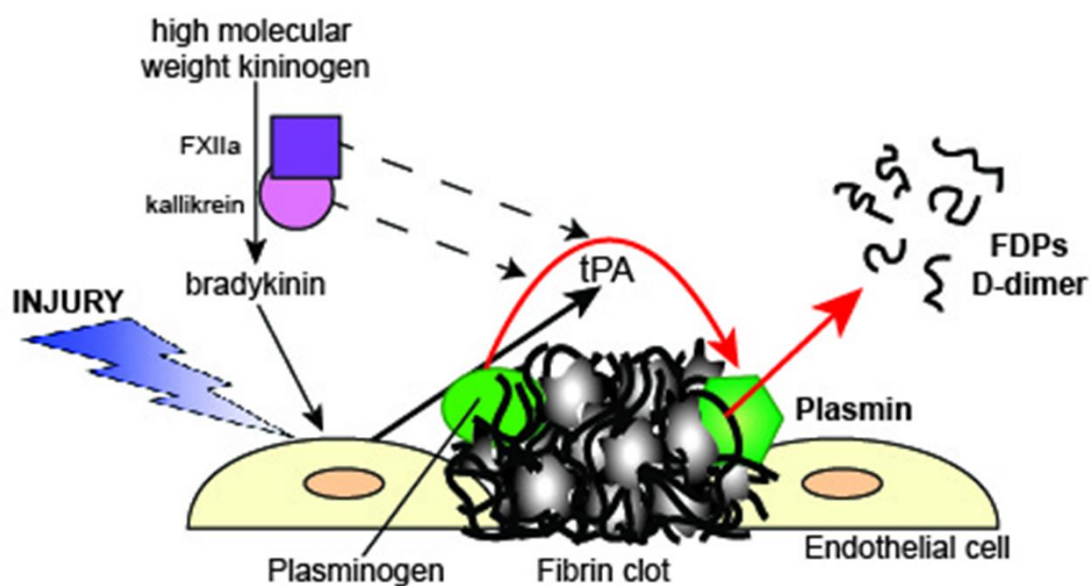
Παράλληλα με την ενεργοποίηση της πήξης, ενεργοποιείται η ινωδόλυση, κατά την οποία οι ενεργοποιητές πλασμινογόνου, μετατρέπουν το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Η τελευταία θα αποδομήσει το ινωδογόνο σε μονομερή D και E και την αδιάλυτη ινική σε διαλυτά προϊόντα (μονομερή E και διμερή D). Επίσης, αδρανοποιεί και τους παράγοντες V, VIII και XIII.

Το ινωδογόνο είναι ένα επίμηκες μόριο. που έχει τρεις περιοχές που συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς (τριμερές). Οι δύο περιφερικές περιοχές λέγονται D και η κεντρική E. Όταν η πλασμίνη θα ενεργοποιηθεί θα διασπάσει τους δεσμούς παράγοντας ένας μονομερές D και ένα διμερές D-E. Έπειτα θα διασπάσει και το διμερές D-E, παράγοντας ένα μονομερές D και ένα μονομερές E.

Το ινώδες έχει δημιουργηθεί από τη συνένωση των μονομερών του ινωδογόνου φτιάχνοντας ένα πολυμερές D-E-D-D-E-D. Συνεπώς, όταν η πλασμίνη θα διασπάσει το δεσμούς θα παραχθούν και διμερή D-D.

### 3.1.3.3. Ρύθμιση:

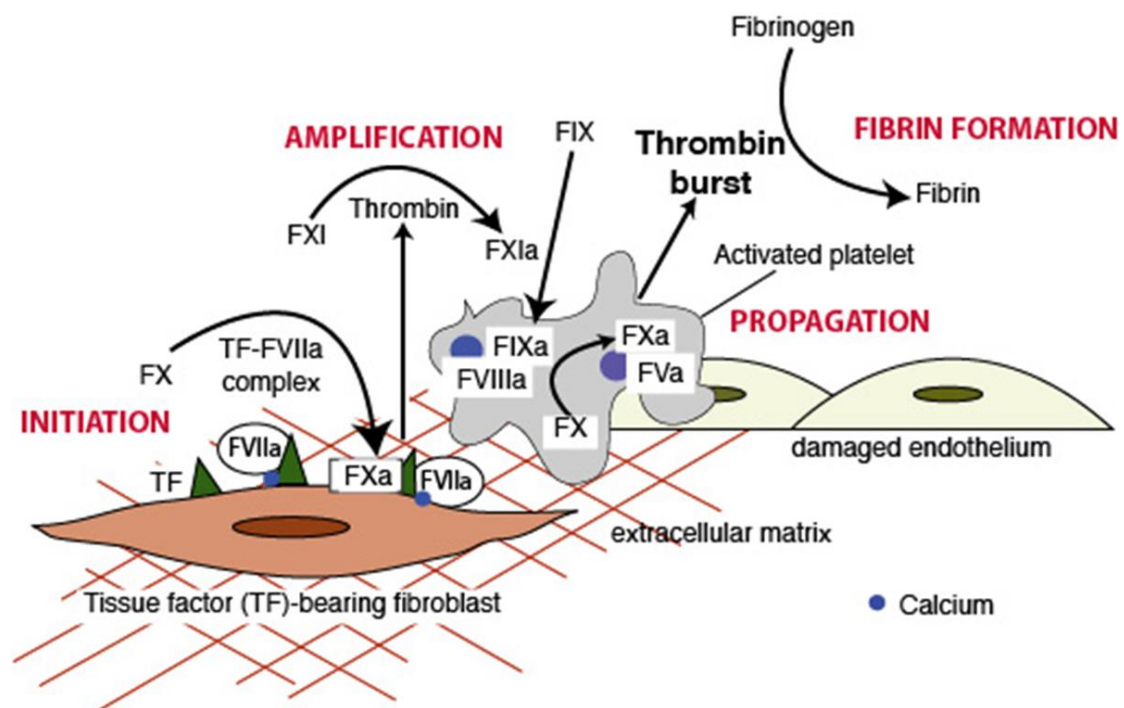
Η ινωδολύση περιορίζεται στο θρόμβο, καθώς η δραστηριότητα των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου επαυξάνεται από τη σύνδεσή τους με το ινώδες. Η ανεξέλεγκτη ινωδολύση αποτρέπει από τον PAI-1, που αναστέλλει τον t-PA και τον PAI-2 που αναστέλλει τον u-PA και ελάχιστα τον t-PA. Η πλασμίνη αναστέλλεται από την α2-αντιπλασμίνη.



Εικόνα 3: Σχηματογράφηση ινωδολύσης (eclinpath.com, n.d.)

### 3. 2. Κυτταρικό μοντέλο

Ο ιστικός παράγοντας ενεργοποιείται όταν η επιφάνεια ενός κυττάρου είναι αρνητικά φορτισμένη, πχ. η επιφάνεια των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων, κατεστραμμένων κυττάρων, νεοπλασματικών κυττάρων, ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και φλεγμονικών κυττάρων. Μετά την ενεργοποίησή του συνδέεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα VII, συνιστώντας την πρώτη φάση που ονομάζεται **έναρξη**, με αποτέλεσμα την δημιουργία μικρών ποσοτήτων θρομβίνης, η οποία στην επόμενη φάση, η οποία ονομάζεται **ενίσχυση**, οδηγεί στην περαιτέρω ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, τα οποία στην τρίτη φάση, η οποία ονομάζεται **επέκταση**, προκαλούν την παραγωγή πολύ μεγάλων ποσοτήτων θρομβίνης, η οποία οδηγεί στη δημιουργία του ερυθρού θρόμβου, μέσω της μετατροπής του ινωδογόνου σε ινώδες και τη σταθεροποίηση αυτού.



Εικόνα 4: Σχηματογράφημα κυτταρικού μοντέλου (eclinpath.com, n.d.)

#### **4. Εκτροπή της αιμοστατικής ισορροπίας-θρόμβωση**

Το φαινόμενο της πήξης του αίματος στο καρδιαγγειακό σύστημα του οργανισμού, ως αποτέλεσμα της εκτροπής της αιμοστατικής ισορροπίας, αναφέρεται ως **θρόμβωση** και το προϊόν αυτής **θρόμβος** (Τσαγγάρης, 2004). Διαχωρίζεται σε πρωτογενή και δευτερογενή ή θρομβοεμβολική.

**Πρωτογενής θρόμβωση** παρατηρείται όταν ο αρχικός θρόμβος είναι σταθερά προσκολλημένος στο τοίχωμα του αγγείου, αυξάνεται σε μέγεθος, καθώς δεν περιορίζεται η επέκταση του θρόμβου από την ινωδόλυση, με αποτέλεσμα να επέλθει έμφραξη του αγγείου τοπικά. Ο σχηματισμός αυτού του θρόμβου εμφανίζεται σε περιπτώσεις ενεργοποιημένου ενδοθηλίου, π.χ. τραυματισμός, αθηρωμάτωση, φλεγμονή, νεοπλασία κτλ.

**Θρομβοεμβολή** παρατηρείται όταν ο αρχικός θρόμβος ή τμήμα αυτού, ο οποίος δεν είναι σταθερά προσκολλημένος στο τοίχωμα του αγγείου, είναι εύθρυπτος, μετακινείται και σε αγγεία μικρότερης διαμέτρου προκαλεί την μερική ή πλήρη έμφραξή τους. Ο σχηματισμός αυτού του θρόμβου εμφανίζεται σε περιπτώσεις όπου η ταχύτητα ροής του αίματος είναι μειωμένη ή παρατηρείται στάση αυτού (Τσαγγάρης, 2004).

Σύμφωνα με την θεωρία της τριάδας του Virchow, ένας από τους παράγοντες κινδύνου αρκεί για να προκαλέσει ανισορροπία στην αιμόσταση, αν και στα περισσότερα νοσήματα δρουν συνεργικά τουλάχιστον δύο από αυτούς. Επειδή στα περισσότερα νοσήματα συνυπάρχει και βλάβη του ενδοθηλίου και στάση ή διαταραχή στη ροή του αίματος, οι θρόμβοι είτε εμφράσσουν τοπικά το αγγείο είτε μεταναστεύουν σε γειτονικό μικρότερης διαμέτρου και το

εμφράσσουν και η μεταξύ τους κλινική διαφοροποίηση σε πρωτογενή ή δευτερογενή είναι δύσκολη. Για το λόγο αυτό, παρακάτω, ο όρος θρομβοεμβολή αναφέρεται και στις δύο περιπτώσεις.

*Πίνακας 2: Κατηγοριοποίηση προθρομβωτικών δυνάμεων με βάση την τριάδα του Virchow (Hackner & Dallop Schaer, 2010)*

Παράγοντες κινδύνου τριάδας Virchow	Προθρομβωτικές δυνάμεις
Ακεραιότητα ενδοθηλίου	Τραυματισμός-καθετηριασμός
	Φλεγμονή
	Νεοπλασματική διήθηση
	Ενδαγγειακά παράσιτα
	Αθηροσκληρωτική πλάκα
Αιματική ροή	Μειωμένη ροή, υποβολαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια
	Συμπίεση αγγείων
	Ακινησία
	Υπεριξώδες, αφυδάτωση, πολυκυτταραιμία, λευχαμία, υπερσφαιριναίμια, υπερινωδογοναίμια
	Σφαιροκυττάρωση, μειωμένη προσαρμοστικότητα σχήματος ερυθρών
Υπερπηκτικότητα	Υπερσυσώρευση αιμοπεταλίων, αυξημένη ενεργοποίηση πήξης, μειωμένη αρνητική διαμόρφωση
	Εκτεταμένη ενεργοποίηση πήξης
	Μειωμένη δραστηριότητα φυσικών αντιπηκτικών, ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και TFPI
	Υποϊνωδόλυση, μειωμένοι ενεργοποιητές πλασμινογόνου, αυξημένοι αναστολείς ενεργοποιητών πλασμινογόνου.

## **4.1 Τριάδα του Virchow**

*Παρακάτω αναλύεται πώς η κάθε παράμετρος τριάδας του Virchow επηρεάζει την αιμόσταση.*

### **4.1.1 Ακεραιότητα ενδοθηλίου:**

Στο ενδοθήλιο συντίθενται ο ιστικός παράγοντας, τα συστατικά του ινωδολυτικού συστήματος ( Josipa & Jelena, 2017), και οι φυσικοί ανασταλτές της πήξης (πρωτεογλυκάνες θειϊκής ηπαρίνης, TM και TFPI). Κάτω από συνθήκες ηρεμίας έχει ουδέτερη επιφάνεια και εκφράζονται οι φυσικοί ανασταλτές της πήξης. Όταν ενεργοποιείται αποκτά αρνητική επιφάνεια και εκφράζεται ο ιστικός παράγοντας, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της πήξης. Η ενεργοποίηση-βλάβη μπορεί να είναι αποτέλεσμα τραύματος (συμπεριλαμβανομένου του καθετηριασμού), τοπικής ή συστηματικής φλεγμονής, νεοπλασματικής διήθησης, ενδαγγειακών παρασίτων ή το αποτέλεσμα σχηματισμού αθηροσκληρωτικής πλάκας (Day & Kohn, 2016).

Σε βλάβη του ενδοθηλίου, εκτίθεται το κολλαγόνο του υπενδοθηλίου, στο οποίο συνδέεται ο παράγοντας von Willebrand με το ένα του άκρο, ενώ με το άλλο συνδέεται με την γλυκοπρωτεΐνη Ib των αιμοπεταλίων και σε συνδυασμό με τον ιστικό παράγοντα ενεργοποιείται η πρωτογενής αιμόσταση (Hackner & Dallop Schaer, 2010). Επιπροσθέτως, μειώνεται η διαθεσιμότητα σε προσταγλανδίνη-PGI<sub>2</sub> (παρεμποδίζει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων), μονοξείδιο του αζώτου-NO (αντιθρομβωτική δράση λόγω αγγειοχάλασης) ADPάσης και εξασθενεί η αναστολή των αιμοπεταλίων (Hackner & Dallop Schaer, 2010).

Όταν ουσιαστικά αναφερόμαστε στο ενδοθήλιο στην πραγματικότητα αναφερόμαστε στις κυτταρικές μεμβράνες, οι οποίες μπορεί να είναι από ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα κατεστραμμένα, καρκινικά κύτταρα, αιμοπετάλια, φλεγμονικά κύτταρα. Στη σήψη, οι διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως ο LPS και ο TNF έχουν δείξει πως οδηγούν στην έκφραση του ιστικού παράγοντα από τα κύτταρα του αίματος και κυρίως τα μονοκύτταρα (Malathi & Hiebert, 2014).

Μέσα από το κυτταρικό μοντέλο της πήξης, κατά το οποίο η ενδαγγειακή έκφραση του ιστικού παράγοντα απουσία ενδοθηλιακής καταστροφής, εξηγεί τη σύνδεση της φλεγμονής, του καρκίνου, και της αιμόλυσης με την πήξη.

Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου που παρατηρείται σε τραυματισμό αυτού, λοίμωξη, νεοπλασία, παρουσία ανοσοσυμπλόκων μπορεί να οδηγήσει σε ανισορροπία της αιμόστασης και ενεργοποίηση της πήξης. Η ενεργοποίηση ενδοθηλίου, επίσης, ενδέχεται να εμπλέκεται στις περιπτώσεις αορτικής θρόμβωσης σε μόλυνση από *Spirocerca lupi*, οδηγώντας στην μετανάστευση των προνυμφών και το αορτικό ανεύρυσμα (Gal & Kleinbart, 2005).

#### **4.1.2 Ροή του αίματος:**

Οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις του ενδοθηλίου και του αίματος συντελούνται στα τριχοειδή αγγεία, όπου ο λόγος της ενδοθηλιακής επιφάνειας προς τον όγκο του αίματος είναι εξαιρετικά μεγάλος (Day & Kohn, 2016). Με τη συνεχή ροή το αίμα φτάνει στα ανασταλτικά μόρια που βρίσκονται στην ενδοθηλιακή επιφάνεια των τριχοειδών,

καθιστώντας την αποτελεσματική αναστολή των ενζύμων της πήξης που παράγονται (Day & Kohn, 2016). Η στάση του αίματος καθιστά αναποτελεσματική την διαδικασία αναστολής, καθώς ελαχιστοποιείται η αλληλεπίδραση των ενζύμων με τους αναστολείς της ενδοθηλιακής επιφάνειας (Day & Kohn, 2016). Η αιματική ροή επηρεάζεται από την καρδιακή παροχή, την ενδοτικότητα/ελαστικότητα των αγγείων, τον όγκο και το ιξώδες αίματος και το μήκος και τη διάμετρο των αγγείων.

#### 4.1.2.1 Καρδιακή παροχή

Κατά τη διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, όπου μειώνεται η καρδιακή παροχή παρατηρείται στροβιλώδης ροή του αίματος.

#### 4.1.2.2 Ενδοτικότητα

Όσο πιο μεγάλη ενδοτικότητα έχει ένα αγγείο, τόσο πιο αποτελεσματικά εκπύσσεται, χωρίς να αυξάνει την αντίσταση ή την πίεση. Οι φλέβες έχουν μεγαλύτερη ενδοτικότητα απ' ό,τι οι αρτηρίες.

Όταν μία αγγειακή νόσος οδηγεί στη σκλήρυνση των αρτηριών, η ενδοτικότητα μειώνεται και η αντίσταση στην αιματική ροή αυξάνεται. Το αποτέλεσμα είναι η στροβιλώδης ροή του αίματος, η υψηλή πίεση μέσα στα αγγεία και η μειωμένη αιματική ροή, με αποτέλεσμα την αύξηση του έργου της καρδιάς.

#### 4.1.2.3 Όγκος αίματος:

Η σχέση μεταξύ όγκου, πίεσης και ροής αίματος είναι ανάλογες. Μείωση του όγκου αίματος οδηγεί σε πτώση της πίεσης και επιβράδυνση της ροής του αίματος.

#### 4.1.2.4 Ιξώδες αίματος:



Το ιξώδες του αίματος είναι ανάλογο με την αντίσταση και αντιστρόφως ανάλογο με την ροή. Σε περίπτωση διαταραχών των συστατικών του αίματος, πχ. αναιμία, αιμόλυση, υπερχολοστερολαιμία κτλ επηρεάζεται το ιξώδες του αίματος (Τσαγγάρης, 2004). Πιο συγκεκριμένα, οποιαδήποτε συνθήκη αυξάνει το ιξώδες του αίματος αυξάνει την αντίσταση και μειώνει την ροή και αντίστροφα. Το ιξώδες του αίματος καθορίζουν τα έμμορφα συστατικά και οι πρωτεΐνες του πλάσματος. Η πλειοψηφία των έμμορφων συστατικών είναι τα ερυθροκύτταρα, συνεπώς οποιαδήποτε κατάσταση οδηγεί σε μεταβολή του αριθμού και του μεγέθους τους (πολυκυτταίμια, αναιμία) προκαλείται και μεταβολή στο ιξώδες. Όσον αφορά στις πρωτεΐνες του πλάσματος αυτές παράγονται στο ήπαρ, συνεπώς οποιαδήποτε ηπατοπάθεια μπορεί να επηρεάσει και το ιξώδες.

Το επίπεδο του ιξώδους του πλάσματος είναι ένας καλός μη ειδικός δείκτης νόσων και αυξάνεται σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις που συνδέονται με οξείας φάσης αντιδράσεις. Αυτή η αύξηση οφείλεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Οξείας φάσης πρωτεΐνες, όπως το ινωδογόνο, συμβάλλουν σε μη ειδική αύξηση του ιξώδους του πλάσματος σε νόσους. Το ιξώδες του πλάσματος μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ανώμαλα επίπεδα πρωτεΐνης όπως σε εκείνου με παραπρωτεΐναιμία.

#### 4.1.2.5 Μήκος και διάμετρος αγγείων:

Το μήκος ενός αγγείου είναι ανάλογο με την αντίσταση: όσο πιο μεγάλο τόσο πιο μεγάλη η αντίσταση και μειωμένη η αιματική ροή. Η κατανομή των αγγείων δεν είναι όμοια σε όλους τους ιστούς. Σε αντίθεση με το μήκος, η διάμετρος των αγγείων αλλάζει κατά τη

διάρκεια της ημέρας σε απάντηση νευρικών και χημικών ερεθισμάτων, οδηγώντας σε αγγειοσύσπαση ή αγγειοδιαστολή. Η επίδραση της διαμέτρου στην αντίσταση είναι αντιστρόφως ανάλογη.

Δυνάμεις διάτμησης που εμφανίζονται μέσα σε ένα αγγείο πιστεύεται ότι διακατέχουν ρόλο στο σχηματισμό του θρόμβου, με τους αρτηριακούς θρόμβους να σχηματίζονται κάτω από υψηλές συνθήκες διάτμησης συγκρινόμενοι με τους φλεβικούς που σχηματίζονται σε χαμηλές συνθήκες διάτμησης (Dunn, 2008). Σε χαμηλούς ρυθμούς διάτμησης ( 0–1,000/s), η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το αγγειακό τοίχωμα εξαρτάται από το ινωδογόνο, σε μέτριους ρυθμούς διάτμησης (1,000–10,000/s) το ινωδογόνο και ο παράγοντας von Willebrand (vWF) φαίνεται να εμπλέκονται, σε υψηλούς ρυθμούς διάτμησης (>10,000/s) ο παράγοντας von Willebrand κυριαρχεί στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων (Furie & Furie, 2007).

Σε περίπτωση φλεβικής ανεπάρκειας παρατηρείται μείωση της αιματικής ροής και στάση του αίματος, ενώ σε υπέρταση η οποία αφορά τις αρτηρίες αυξάνεται η ταχύτητα της ροής (Τσαγγάρης, 2004).

Επειδή οι περισσότερες περιπτώσεις αορτικής θρόμβωσης στους σκύλους εμφανίζονται να οφείλονται σε τοπικό σχηματισμό θρόμβου, η στάση του αίματος σε αγγείο με υψηλούς ρυθμούς διάτμησης φαίνεται να είναι ο λιγότερος πιθανός μηχανισμός σχηματισμού θρόμβου (Trevor & Scott, 2016).

#### **4.1.3 Υπερπηκτικότητα-Θρομβοφιλία:**

Παρουσιάζεται σε αυξημένη δραστηριότητα αιμοπεταλίων, εκτεταμένη ενεργοποίηση της πήξης, ανεπάρκειες φυσικών αντιπηκτικών ή υποϊνωδόλυση.

#### *4.1.3.1. Αύξηση δραστηριότητας αιμοπεταλίων*

Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται άμεσα από φλεγμονώδεις κυτοκίνες και νεοπλασματικά κύτταρα, από κυτοκίνες ή κύτταρα που μεσολαβούν στην απελευθέρωση αγωνιστών αιμοπεταλίων και από την υποαλβουμιναιμία η οποία μεσολαβεί στην υπερλειτουργία της θρομβοξάνης (Hackner & Dallop Schaer, 2010). Στις παρακάτω καταστάσεις μπορεί να παρατηρηθεί ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων: ανοσολογική αιμολυτική αναιμία (φλεγμονώδεις κυτοκίνες, ελεύθερη αιμοσφαιρίνη), νεφρωσικό σύνδρομο (υποαλβουμιναιμία), παρβοεντερίτιδα (φλεγμονώδεις κυτοκίνες), διροφιλαρίωση, νεοπλασία, σήψη και χορήγηση φαρμάκων.

#### *4.1.3.2. Εκτεταμένη ενεργοποίηση της πήξης*

Η εκτεταμένη ενεργοποίηση της πήξης είναι αποτέλεσμα της έκθεσης-έκφρασης του TF (Hackner & Dallop Schaer, 2010). Η έκφραση του ιστικού παράγοντα οφείλεται σε ενδοτοξίνες, φλεγμονώδεις κυτοκίνες κτλ και η έκθεσή του λόγω ενδοθηλιακής βλάβης ή από διάφορες κυτταρικές μεμβράνες.

#### *4.1.3.3. Ανεπάρκειες φυσικών αντιπηκτικών*

Φυσικά αντιπηκτικά είναι η AT, η πρωτεΐνη C, S και ο TFPI. Σε έλλειψη ή ανεπάρκεια αυτών μπορεί ο οργανισμός να οδηγηθεί σε υπερπηκτικότητα (Hackner & Dallop Schaer, 2010). Η ανεπάρκεια ενός φυσικού αντιπηκτικού μπορεί να είναι είτε κληρονομική είτε επίκτητη. Όσον αφορά στον άνθρωπο, έχουν αναγνωριστεί πολλές

κληρονομικές ανεπάρκειες (θρομβοφιλία), ενώ όσον αφορά στα ζώα δεν έχει αναγνωριστεί κάτι αντίστοιχο και σε περίπτωση που υπάρχει δεν είναι συμβατό με τη ζωή (Cunningham S. , 2016).

**4.1.3.3.1. Επίκτητη ανεπάρκεια αντιθρομβίνης:** παρατηρείται σε περίπτωση μειωμένης σύνθεσής της από το ήπαρ, αυξημένης απώλειάς της, εκτεταμένης κατανάλωσής της ή μετά από χορήγηση κάποιων φαρμάκων (Hackner & Dallop Schaer, 2010).

- Μειωμένη σύνθεση: Η ηπατική ανεπάρκεια οδηγεί σπάνια σε θρόμβωση καθώς οι συνυπάρχουσες ανεπάρκειες σε παράγοντες πήξης ευνοούν την αιμορραγία (Hackner & Dallop Schaer, 2010)
- Αυξημένη απώλεια: Η αυξημένη σπειραματική διήθηση στις νεφροπάθειες με απώλεια πρωτεϊνών (PLNs) επιτρέπει την εκλεκτική απώλεια χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών του πλάσματος, όπως η αλβουμίνη και η αντιθρομβίνη, οδηγώντας τον οργανισμό σε υπερπηκτική κατάσταση (Hackner & Dallop Schaer, 2010). Στις εντεροπάθειες, επίσης, παρατηρείται απώλεια πρωτεϊνών (PLEs), συνεπώς και αντιθρομβίνης.
- Εκτεταμένη κατανάλωση: Παθολογική κατανάλωση συμβαίνει σε καταστάσεις αυξημένης παραγωγής θρομβίνης, όπως στο Σύνδρομο Διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΣΔΕΠ) ή σε μαζική θρομβοεμβολή (Hackner & Dallop Schaer, 2010).
- Φάρμακα, όπως η ασπαραγινάση και τα οιστρογόνα συνδέονται με χαμηλή συγκέντρωση αντιθρομβίνης στο πλάσμα (Hackner & Dallop Schaer, 2010).

**4.1.3.3.2. Επίκτητη ανεπάρκεια πρωτεΐνης C** (Η πρωτεΐνη C έχει μείζονα αντιπηκτική δράση στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και επίσης ρυθμίζει την φλεγμονή και την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων): παρατηρείται σε σήψη, κακοήθεια, ηπατική ή καρδιακή ανεπάρκεια, παγκρεατίτιδα, ΣΔΕΠ, κολικό, ενδονυχίτιδα και μετεγχειρητικώς (Hackner & Dallop Schaer, 2010).

- Μειωμένη δραστηριότητα της πρωτεΐνης C είναι ένας βιοδείκτης της ικανότητας της ηπατικής σύνθεσης και των αναστομάσεων πυλαίας φλέβας στους σκύλους, μολονότι δεν παρατηρείται αύξηση της εμφάνισης θρομβοεμβολής (Hackner & Dallop Schaer, 2010).

**4.1.3.3.3. Επίκτητη ανεπάρκεια TFPI** (συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια, ρυθμίζει την έναρξη της πήξης αναστέλλοντας το σύμπλεγμα παράγοντα VII-ιστικός παράγοντας): παρατηρείται σε υπερχολοστερολαιμία και μπορεί να αντιπροσωπεύει παράγοντα κινδύνου για αρτηριακή και φλεβική θρομβοεμβολή (Hackner & Dallop Schaer, 2010).

#### *4.1.3.4. Υποϊνωδόλυση*

Η υποϊνωδόλυση οδηγεί στην παρατεταμένη επιβίωση ενός θρόμβου (Day & Kohn, 2016). Πρωτογενώς συνδέεται με την ρύθμιση του PAI-1, ο οποίος είναι οξείας φάσης πρωτεΐνη, συνεπώς τα επίπεδά του αυξάνουν κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονής (Hackner & Dallop Schaer, 2010) (Day & Kohn, 2016). Ο PAI-1 συνδέεται με την υπενδοθηλιακή φιβρονεκτίνη και αναστέλλει την παραγωγή της πρωτεΐνης C και τον ενεργοποιητή πλασμινογόνου t-PA. Η υψηλή

συγκέντρωσή του έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής σε ανθρώπους με αθηροσκλήρωση, σήψη, σακχαρώδη διαβήτη, μετατραυματικώς και διεγχειρητικώς. Στο ινωδολυτικό όμως σύστημα των ζώων, αντίστοιχες διαταραχές δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένες. Η υποπλασμινογοναιμία, όμως, έχει αναφερθεί σε τραυματισμένους σκύλους (Hackner & Dallop Schaer, 2010).

## 4. 2. Θέσεις εντόπισης θρόμβων

Τα όργανα στα οποία εκφράζεται ο ιστικός παράγοντας είναι οι πνεύμονες, η καρδιά και ο εγκέφαλος. Στα παραπάνω όργανα παρατηρείται συχνότερα η θρόμβωση (Kidd, 2013).

Ανάλογα με το αγγείο προέλευσης, η θρομβοεμβολή ταξινομείται σε **αρτηριακή** και **φλεβική**.

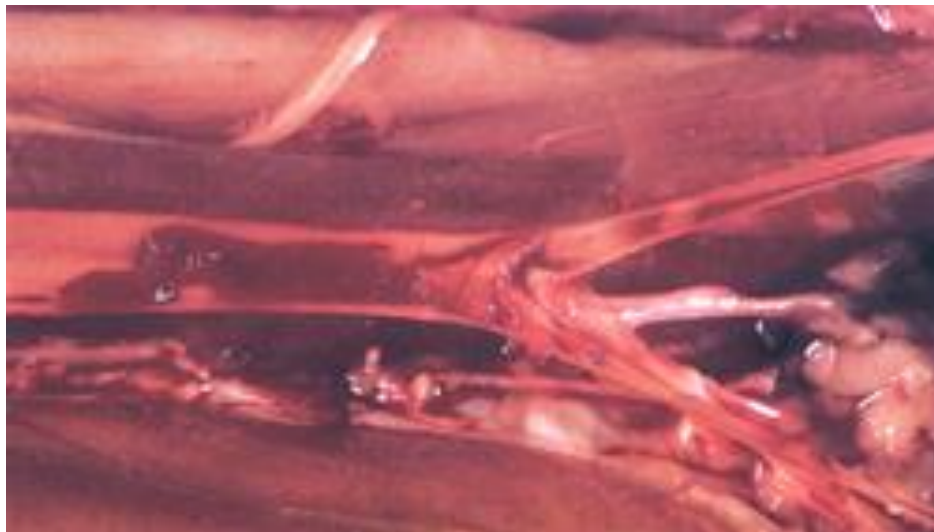
Ο αρτηριακός θρόμβος προκύπτει από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κάτω από συνθήκες υψηλής αιματικής ροής στις αρτηρίες και τα αρτηρίδια και είναι πλούσιος σε αιμοπετάλια (Τσαγγάρης, 2004) (Kidd, 2013) (Arai & Callan, 2014). Είναι ο παθολογικός σχηματισμός θρόμβου μέσα σε αγγείο, ενώ μία εμβολή συμβαίνει όταν τμήμα του θρόμβου μεταναστεύει και εμποδίζει την αιματική ροή σε απομακρυσμένη θέση (Trevor & Scott, 2016). Όσον αφορά στον άνθρωπο, οι συνήθεις θέσεις εντόπισης είναι τα στεφανιαία και τα εγκεφαλικά αγγεία, προκαλώντας το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αντίστοιχα. Άλλες θέσεις αρτηριακής θρόμβωσης είναι οι περιφερικές αρτηρίες, προκαλώντας περιφερική αγγειακή θρομβοεμβολική νόσο. Στον σκύλο και τη γάτα οι συνήθεις θέσεις είναι η αορτή σε όλη της την έκταση και κυρίως οι λαγόνες αρτηρίες και σπάνια η πνευμονική αρτηρία.

Ο φλεβικός θρόμβος προκύπτει κάτω από συνθήκες χαμηλής αιματικής ροής μέσα στις φλέβες και τα φλεβίδια και είναι πλούσιος σε ινική λόγω της ενεργοποίησης της πήξης (Τσαγγάρης, 2004) (Kidd, 2013) (Hackner & Dallop Schaer, 2010). Στον άνθρωπο, οι συνήθεις θέσεις είναι οι πνευμονικές φλέβες και οι φλέβες των κάτω άκρων, οδηγώντας στην πνευμονική θρομβοεμβολή και την εν τω

βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων. Ασυνήθεις θέσεις είναι οι φλέβες των άνω άκρων, των κόλπων του εγκεφάλου, οι ηπατικές φλέβες, η πυλαία φλέβα, οι μεσεντέριες και η οφθαλμική φλέβα. Στο σκύλο και τη γάτα είναι οι πνευμονικές φλέβες, η πυλαία φλέβα, η σπληνική και η πρόσθια και κοίλη φλέβα.

Οι αρτηριακοί θρόμβοι είναι γενικώς πλούσιοι σε αιμοπετάλια συγκρινόμενοι με τους φλεβικούς που περιέχουν μικρότερο αριθμό αιμοπεταλίων και μεγαλύτερο αριθμό ερυθρών, λευκών κυττάρων και ινική (Dunn, 2008).

Αυτή η μίξη συστατικών εξηγεί την μακροσκοπική εικόνα των αρτηριακών θρόμβων και την ονομασία τους ως λευκούς και των φλεβικών ως ερυθρούς (Τσαγγάρης, 2004) (Hopper & Bateman, 2005).



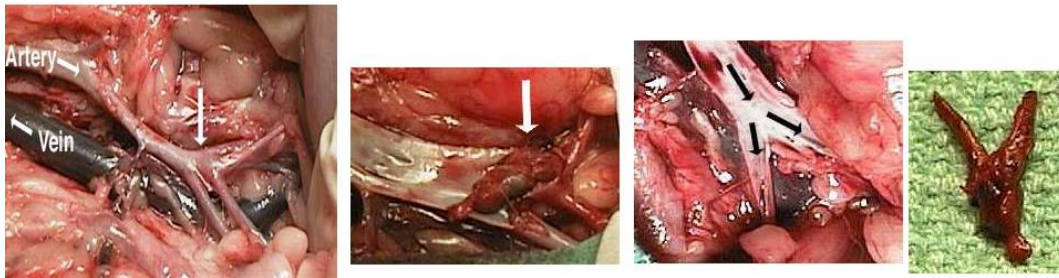
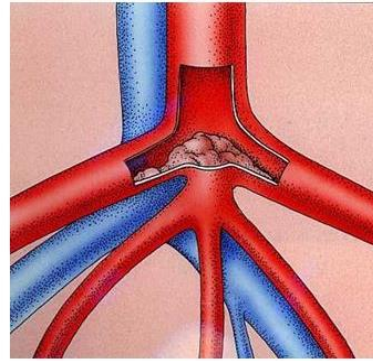
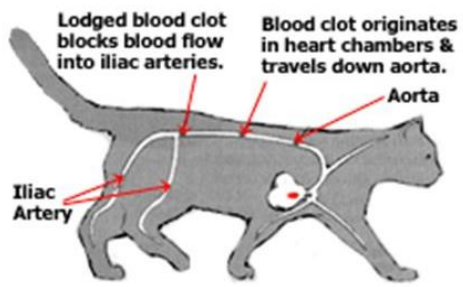
*Εικόνα 5: Παρουσία θρόμβου σε γάτα στον διχασμό της αορτής στις λαγόνιες αρτηρίες (eclinpath.com, n.d.)*



Common in myocardial disease in cats (10-20% of HCM)

Forms in L side of heart

Lodge at femoral trifurcation



Εικόνα 6: Θέσεις εντόπισης θρόμβου στη γάτα (sli)

### **4. 3. Κλινική εικόνα στο σκύλο και τη γάτα**

Η διαταραχή της αιμόστασης που εκδηλώνεται με ανεξέλεγκτη ή/και αδικαιολόγητη αιμορραγία και θρόμβωση, έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη μεταφορά ερυθροκυττάρων στους ιστούς, άρα και ιστική υποξία, που οδηγεί σε δυσλειτουργία ή/και ανεπάρκεια του προβεβλημένου οργάνου έως και το θάνατο του οργανισμού.

Οι συνέπειες της δημιουργίας ενός θρόμβου είναι η έμφραξη, με αποτέλεσμα την ισχαιμία της περιοχής. Ανάλογα με την θέση, την έκταση της αγγειακής έμφραξης, την παράπλευρη κυκλοφορία και τους αντισταθμιστικούς μηχανισμούς, τα κλινικά συμπτώματα της θρομβοεμβολικής νόσου ποικίλλουν. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να είναι από κλινικά αφανή έως συμπτώματα της ανεπάρκειας του προσβληθέντος οργάνου και θάνατος του οργανισμού (Hackner & Dallop Schaer, 2010). Το πιο συχνό σύμπτωμα είναι η δύσπνοια και η χωλότητα ενός ή και των δύο οπίσθιων άκρων.

Στους παρακάτω δύο πίνακες συνοψίζονται *case reports* που αναφέρουν την υποκείμενη νόσο, την εντόπιση και το αίτιο προσκόμισης (ιστοσελίδα *pubmed*, από το 2000 έως σήμερα, με λέξεις κλειδιά *feline thromboembolism* και *canine thromboembolism*).

Πίνακας 3: Στοιχεία που αφορούν στην γάτα

Συγγραφέας, έτος	Υποκείμενο νόσημα	Θέση εντόπισης	Αίτιο προσκόμισης
Dvorak L.D. et al, 2000	<i>Dirofilaria immitis</i>	Πνευμονικές φλέβες	Οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, ανορεξία, λήθαργος
(Whitley & Stepien, 2001)	Νεοπλασία παγκρέατος, μεταστατικές εστίες σε ήπαρ, λεμφαδένες και πνεύμονες	Τριγλώχινα βαλβίδα, πνευμονικές αρτηρίες	Απώλεια βάρους, κοπρόσταση, διαλείποντες έμετοι, λήθαργος
Sykes JE et al, 2003	Πνευμονική νεοπλασία- εμβολή από αδενοκαρκίνωμα	Δεξιά βραχιόνια αρτηρία	Υπέρεκταση δεξιού καρπού και ωχρά - κρύα πελματικά φύματα πρόσθιου δεξιού άκρου
Wallack S.T. et al, 2003	Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Θρόμβωση μεσεντερίου	Έμετος, πυρετός με ιστορικό από μηνός θεραπείας αρτηριακής θρομβοεμβολής
Green HW et al, 2005	Παράδοξη εμβολή δευτερογενούς διαγνωστικού καθετηριασμού σε γάτα με τετραλογία του Fallot	Εγκεφαλική, άπω αορτή	Παρατεταμένη ανάνηψη, δύσπνοια, πλάγια κατάκλιση, αμφοτερόπλευρη μυδρίαση, απουσία βλεφαρικού και απουσία σφυγμού μηριαίας
Tsujino et al, 2005	Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Οπίσθια κοιλιακή αορτή	Πάρηση οπίσθιων άκρων
Cesta MF et al, 2005	Νεοπλασία παγκρέατος- δωδεκαδακτύλου, καρδιομυοπάθεια	Πνευμονικές αρτηρίες, πολλαπλά αγγεία μυοκαρδίου	Κοπρόσταση

		και επινεφριδίων, πυλαίας φλέβας	
Davidson B.L. et al, 2006	<i>Dirofilaria immitis</i>	Δεξιά πνευμονική αρτηρία	Οξεία αναπνευστική δυσχέρεια
Kettner et al, 2006	Βλήμα αεροβόλου	Κοιλιακή αορτή	Οξεία έναρξη πάρεσης οπίσθιων άκρων και κατάρρευση
Cherubini GB et al, 2007	Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα	Πρόσθιες αρτηρίες εγκεφάλου, νεφρικές φλέβες	Υπεροξεία με περιπατητική τετραπάρεση
	Μικρού βαθμού βαλβιδική ενδοκαρδίτιδα	Δεξιά πρόσθια αρτηρία	Υπεροξεία έναρξη νευρολογικών συμπτωμάτων
Koyama H et al, 2010	Υπερτροφική καρδιομυοπάθεια	Άπω αορτή	Αιφνίδια έναρξη αμφοτερόπλευρης παράλυσης οπίσθιων άκρων
Bowles DB et al, 2010	Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια	Άπω Αορτή	Υπεροξεία έναρξη τετραπάρεσης και κλαυθμοί
Baron Toaldo et al, 2011	Νεοπλασία, καθετηριασμός για χορήγηση καρβοπλαστίνης, ΣΔΕΠ, πνευμονική υπέρταση, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια	Πνευμονικές φλέβες	Οξεία έναρξη αναπνευστικής δυσχέρειας
Van Stee L et al, 2014	Καρκίνωμα αριστερού οπίσθιου λοβού πνεύμονα	Αριστερή βραχιόνια αρτηρία	Λήθαργος, αδυναμία, οξεία έναρξη χωλότητα πρόσθιου αριστερού άκρου, κλαυθμοί, αναπνοή με ανοιχτό στόμα
	Μάζα μαλακού ιστού οπισθοραχιαίως πνεύμονα	Δεξιά έσω λαγόνια αρτηρία	Αιφνίδια έναρξη πάρεσης δεξιού οπίσθιου άκρου και ψυχρότητα άκρου

	Νεοπλασία δεξιού μέσου λοβού πνεύμονα	Δεξιά βραχιόνια αρτηρία	Οξεία έναρξη αναπνευστικής δυσχέρειας, σοβαρή χωλότητα πρόσθιου δεξιού άκρου
Jaffey et al, 2017	Αιμαγγειωμάτωση τριχοειδών πνεύμονα	Πνευμονικές αρτηρίες	Επίμονη κοπιώδης αναπνοή
Oldach MS et al, 2018	<i>Dirofilaria immitis</i> -εμβολή από παράσιτο	Δεξιά μηριαία αρτηρία	Οξεία έναρξη πάρεσης οπίσθιου δεξιού άκρου
Panopoulos I et al, 2018	<i>Dirofilaria immitis</i> -εμβολή από παράσιτο	Δεξιά και αριστερή οπίσθια πνευμονική αρτηρία	Αναπνευστική δυσχέρεια

Πίνακας 4: Στοιχεία που αφορούν στο σκύλο

Συγγραφέας, έτος	Υποκείμενη νόσος	Εντόπιση θρόμβωσης	Αίτιο προσκόμισης
Boswood A et al, 2000	Υποφυσιακός υπερφλοιοεπινεφριδισμός	Κοιλιακή αορτή κοντά στον διχασμό της	Χωλότητα οπίσθιων άκρων διάρκεια 4 εβδομάδων
	Ανεπάρκεια μιτροειδούς	Αριστερή έξω λαγόνια αρτηρία	Αιφνίδια έναρξη πόνου και χωλότητα οπίσθιου αριστερού άκρου
	Υπερφλοιοεπινεφριδισμός	Κοιλιακή αορτή μακριά από νεφρικές αρτηρίες	Αδυναμία στήριξης στα οπίσθια άκρα και δυσκοιλιότητα από μηνός
	Αιμαγγειοσάρκωμα	Άπω αορτή	Χωλότητα δεξιού οπίσθιου άκρου από τριμήνου
	Διαταραχές κοιλιακού ρυθμού	Αορτή	Χωλότητα και αδυναμία στήριξης οπίσθιων άκρων
	Ανοσολογική πολυαρθρίτιδα και κορτιζονοθεραπεία	Λαγόνιες αρτηρίες	Αταξία οπίσθιων άκρων
McGuire NC et al, 2002	Πυοκοκκιοματώδης φλεγμονή πνεύμονα από <i>Blastomyces dermatitis</i>	Πνευμονικά αγγεία	Δύσπνοια, βήχας και απώλεια βάρους, πυρεξία
(Bliss & Bliss, 2002)	Χυλοθώρακας, μετεγχειρητική σήψη και	Πρόσθια κοίλη φλέβα	Ταχύπνοια και αναπνευστική δυσχέρεια

	κεντρικός φλεβικός καθετήρας		
Santamarina G et al, 2003	Φαιοχρωμοκύττωμα	Κοιλιακή αορτή-λαγόνιες αρτηρίες	Χωλότητα οπίσθιων άκρων
MacGregor J.M. et al, 2004	Υποθυρεοειδισμός	Σπληνική φλέβα, κοιλιακή αορτή-αριστερή λαγόνια αρτηρία	Κατάρρευση
Nicolle AP et al, 2005	Συστημική αρτηριακή υπέρταση, αρτηριοσκλήρωση	Οπίσθια κοιλιακή αορτή	Αιφνίδια πάρεση οπίσθιων άκρων με διαλείπουσα παραπληγία
Gal A et al, 2005	Σπειροκέρκωση	Τριχασμός αορτής	Παραπληγία, ψυχρά οπίσθια άκρα και έλλειψη σφυγμού μηριαίας
(Brotman & Girod, 2006; Brotman & Girod, 2006)	Σπειραματονεφρίτιδα	Οπίσθια αορτή	Οξεία πάρεση οπίσθιων άκρων κατά τη διάρκεια της αφόδευσης
Kirberger R.M et al, 2007	Σπειροκέρκωση	Δεξιά έξω λαγόνια αρτηρία	Οξεία χωλότητα οπίσθιου δεξιού άκρου
Mitchell CW, 2009	Υποφυσιακός υπερφλοιοεπινεφριδισμός με δευτερογενή Πνευμονική υπέρταση	Πνευμονικά αγγεία	Δύσπνοια, ασκίτης, οίδημα άκρων και λήθαργος
(Cunningham & Ames, 2009)	Χυλοθώρακας, ιστορικό τοποθέτησης βηματοδότη	Πρόσθια κοίλη φλέβα	Λήθαργος, ανορεξία και δύσπνοια
	Ιστορικό τοποθέτησης βηματοδότη	Πρόσθια κοίλη φλέβα	Κόπωση
Pretorius E et al, 2010	Μετακίνηση θρόμβου μετά από ηπαρινισμό καρωτιδικής αρτηρίας	Εγκεφαλικές αρτηρίες	Εγκεφαλικό σύνδρομο
Boston SE et al, 2011	Οστεοσάρκωμα αριστερής κερκίδας  Πνευμονική υπέρταση	Δεξιά πνευμονική αρτηρία	Σε χημειοθεραπεία (25 ημέρες μετά τη 2 <sup>η</sup> δόση) μετά από χειρουργική επέμβαση (14 ημέρες πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας) στο άκρο λόγω του οστεοσαρκώματος: λαχάνιασμα και κατάρρευση την προηγούμενη ημέρα

(Kim & Park, Unilateral femoral arterial thrombosis in a dog with malignant mammary gland tumor: clinical and thermographic findings and successful treatment with local intra-arterial administration of streptokinase, 2012)	8 ετών σκύλος με αιφνίδια έναρξη χολότητας οπίσθιου άκρου	Θρόμβωση μηριαίας	Υπερπηκτικότητα λόγω κακοήθους νεοπλασίας μαστών
Usechak PJ et al, 2012	Καρδιακή ανεπάρκεια	Αριστερός κόλπος	Περεταίρω θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας
	Κολπική μαρμαρυγή	Αριστερός κόλπος	Λήθαργος, μειωμένη όρεξη, έμετος προ 2 ημερών
	Κολπική μαρμαρυγή	Αριστερή και δεξιά έξω λαγόνια αρτηρία	Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας με αιφνίδια Ταχύπνοια, ταχυκαρδία, υπέρταση και σοβαρό πόνο και παράλυση οπίσθιων άκρων
Needle D.B. et al, 2013	Δεξιό Περινεφρικό Αιμαγγειοσάρκωμα με πολλαπλές μεταστάσεις στο μεσεντέριο	Αριστερή υποκλειδία αρτηρία	Χολότητα πρόσθιου αριστερού άκρου
Chow B et al, 2014	Υποθυρεοειδισμός, κολπική μαρμαρυγή, μυοκαρδιοπάθεια	Οπίσθια αορτή	Χολότητα από 3 εβδομάδων και προοδευτικά νευρολογικά ελλείμματα των οπίσθιων άκρων, αρρυθμία από εβδομάδος
Salger F et al, 2014	Ακαθόριστη	Basilar αρτηρία	Επιληπτική κρίση
Ngwenyama TR et al, 2014	Πυοθώρακας	Πνευμονικές αρτηρίες	Αναπνευστική δυσχέρεια
Beal MW et al, 2014	Μυξοσάρκωμα μιτροειδούς βαλβίδας	Δεξιά Μασχαλιαία αρτηρία	Οξεία εμφάνιση χολότητας πρόσθιου δεξιού άκρου
Hiebert E.C. et al, 2015	Υποφυσιακός υπερφλοιοεπινεφριδισμός	Άπω αορτή έως αριστερή έξω λαγόνια αρτηρία	Θωρακοσφυϊκή υπεραισθησία και αιφνίδια έναρξη παραπάρεσης

(Pineda & Guisado, 2015)	Ιδιοπαθής νεφρική αιματουρία	Πήγμα εντός της ουροδόχου κύστης	Αιματουρία και δυσουρία
Sleeper MM et al, 2015	Καρδιακή νόσος	Εντός της καρδιάς	Δύσπνοια και σοβαρή κατάπτωση έως και παράλυση οπίσθιων άκρων
Friedenberg SG et al, 2015	<i>Bartonella henselae</i>	Σπληνική φλέβα	Χωλότητα, δυσφορία, έμετος, πυρετός από τετραημέρου
Yang V.K. et al, 2016	Πνευμονική υπέρταση και ηπατική μάζα	Δεξιά κύρια πνευμονική αρτηρία	Εδώ και ένα μήνα κατάρρευση κατά την άσκηση
	Πνευμονική υπέρταση, <i>Dirofilaria immitis</i> , σπειραματονεφρίτιδα	Δεξιά κύρια πνευμονική αρτηρία	2 εβδομάδων κόπωση και 1 φορά κατάρρευση
	Μυξοματώδης νόσος μιτροειδούς βαλβίδας	Άπω αορτή	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα και από διμήνου προοδευτική χολότητα οπίσθιου δεξιού άκρου μη ανταποκρινόμενο σε ΜΣΑΦ
	Μόνιμη διαφλεβική τοποθέτηση βηματοδότη προ 8 ετών, θρόμβωση προ 2 ετών και 2 χειρουργικές επεμβάσεις	Σφαγίτιδα, κεφαλική φλέβα	Από μηνός προοδευτικός λήθαργος, ανορεξία, σποραδικοί έμετοι και κόπωση
Preston AR et al, 2016	Πρόσφατο χειρουργείο στην χοληδόχο κύστη, χορήγηση στεροειδών και ιατρογενής υπεραδρενοκορτισμός	Πνευμονική αρτηρία	Υποξία μη ανταποκρινόμενη στο οξυγόνο μετά από τοποθέτηση stent τραχειας
Madden VR et al, 2016	Ιδιοπαθές υπερεωσινοφιλικό σύνδρομο	Άπω αορτή	Προοδευτική αναπνευστική δυσχέρεια και αιμόπτυση και πάρεση οπίσθιων άκρων
(Rhue & Taylor, 2017)	επιληψία, ηπατική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία, υποξία φλεγμονώδους νόσου εντέρου και κορτιζονοθεραπεία	Θρόμβοι εντός των φλεβωδών κόλπων των σπονδύλων	Αυχενική υπεραισθησία και τετραπάρεση
(Hooi & Lemetayer, 2017)	Παρατεταμένη αιματουρία λόγω θρομβοπενίας από πιθανή	Θρόμβοι εντός της ουροδόχου κύστης	οξεία έναρξη αιματουρίας



	νέκρωση μυελού των οστών		
(Loewen & Cianciolo, 2018)	Θύμωμα και αμυλοείδωση νεφρών	Θρόμβωση στην αριστερό κόλπο	προοδευτική ανορεξία, λήθαργο και ταχύπνοια
(Schwede & Richter, 2018)	Αδιευκρίνιστο	Θρόμβωση αορτής ( οπίσθια μεσεντέρια και έξω λαγόνια)	απάθεια, αδυναμία οπίσθιων άκρων από τετραήμερου
Koch B.C. et al, 2019	Υποφυσιακός υπεραδρενοκορτισμός	υποθάλαμος	Υπεροξεία έναρξη αριστερόστροφων κυκλικών κινήσεων
	Ακαθόριστη	Αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία	Υπεροξεία έναρξη λήθαργου και αριστερόστροφων κυκλικών κινήσεων
	Ακαθόριστη	Δεξιά rostral εγκεφαλική αρτηρία	Υπεροξεία εμφάνιση πλάγιας κλίσης κεφαλής και έλλειψη ισορροπίας
	Δεν έγινε διερεύνηση	Δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία	Υπεροξεία εμφάνιση λήθαργου και δεξιόστροφες κυκλικές κινήσεις
	Ακαθόριστη	Δεξιά rostral εγκεφαλική αρτηρία	Υπεροξεία εμφάνιση Δεξιάς πλάγιας κλίσης κεφαλής και έλλειψη ισορροπίας

## **5. Θρομβοεμβολική νόσος ως επιπλοκή κλινικών οντοτήτων**

### **5.1. Υποκείμενες νόσοι**

Η θρομβοεμβολική νόσος εκδηλώνεται σε περιπτώσεις όπου υποκείμενες παθήσεις αποτελούν προθρομβωτικές συνθήκες.

#### **5.1.1. Ανοσολογική αιμολυτική αναιμία (IMHA)**

Υπάρχει ισχυρή σύνδεση θρόμβωσης με IMHA και έγκειται στα παρακάτω:

- Η χορήγηση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση της ανοσολογικής αυτής κατάστασης ( βλέπε χορήγηση κορτικοστεροειδών παρακάτω)
- Η μετάγγιση για την υποστήριξη του ασθενούς ζώου (Scott-Monterief & Treadwell, 2001)
- Η φλεγμονή που επικρατεί ( φλεγμονώδεις κυτοκίνες οδηγούν στην έκφραση του ιστικού παράγοντα) (Kidd, 2013) (Scott-Monterief & Treadwell, 2001) (Levi & van der Poll, 2005)
- Απελευθέρωση αιμοσφαιρίνης, η οποία συνδέεται με το μονοξείδιο του αζώτου
- Μικροσωματίδια που αποτελούν φορτισμένες επιφάνειες ( ριγμένα ερυθρά, ουδετερόφιλα) ( βλέπε κυτταρικό μοντέλο πήξης)
- Υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (ο μηχανισμός με τον οποίο τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εμπλέκονται στην IMHA στο σκύλο δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως) (Levi & van der Poll, 2005) (Weiss & Brazzell, 2006).

Εργαστηριακά ευρήματα:

- μειωμένα επίπεδα αντιθρομβίνης
- θρομβοκυτταροπενία,
- παράταση του aPTT και PT,
- υψηλά επίπεδα D-διμερή
- υπερχολερυθριναιμία
- υποαλβουμιναιμία.

Νεκροτομικά διαπιστώνεται διάχυτη εναπόθεση ινικής.

### **5.1.2. Νοσήματα με απώλεια πρωτεϊνών**

Η σύνδεση θρόμβωσης σε νεφροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών έγκειται στα παρακάτω:

- Νεφροπάθεια με απουσία σπειραματικής νόσου προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη, αλλαγές των παραγόντων πήξης και φλεγμονή
- Ενεργοποίηση θρομβίνης
- Αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων
- Απώλεια αντιθρομβίνης με τα ούρα
- Συνυπάρχουσα υπερινωδογοναιμία, υπερχολοστερολαιμία, υψηλά επίπεδα παράγοντα VIII και η υποϊνωδόλυση ( λόγω υψηλού PAI-1) πιστεύεται ότι συμβάλλουν στον κίνδυνο θρόμβωσης.
- Η υποαλβουμιναιμία συνδέεται με ενισχυμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων στο σκύλο.
- Ο όγκος που διηθείται από τους νεφρούς, η φλεβική στάση και η ενεργοποίηση ανοσοσυμπλόκων

Εδώ αξίζει να αναφερθεί πως νοσήματα στα οποία υπάρχει απώλεια πρωτεϊνών, εκτός της νεφροπάθειας, που δεν αναφέρονται στην έρευνα των Goggs και συν. είναι η εντεροπάθεια και τα εκτεταμένα τραύματα.

Παρόλη τη δημοσίευση 17 μελετών (Goggs & Blais, 2019) που υποστηρίζουν τη σύνδεση της PLN με τη θρόμβωση, δεν έχει διαμορφωθεί μία σαφής σχέση αιτιολογίας-αποτελέσματος, λόγω της απουσίας ομάδας ελέγχου. Βλέποντας σαν σύνολο τους πάσχοντες σκύλους από PLN διαπιστώνεται πως υπάρχει μία ισχυρή σύνδεση με τη θρόμβωση. Στατιστικά θρομβοεμβολικές επιπλοκές της PLN περιγράφονται σε 6-42% των σκύλων (Goggs & Blais, 2019).

Εργαστηριακά ευρήματα

- εκείνα που χαρακτηρίζουν την νεφρική νόσο,
- χαμηλή δραστηριότητα της αντιθρομβίνης,
- αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων,
- υποαλβουμιναιμία και
- υπερινωδογοναιμία.

### **5.1.3. Καρδιακή νόσος γάτας:**

Η σύνδεση της καρδιομυοπάθειας στη γάτα είναι ισχυρή (Goggs & Blais, 2019), καθώς επικρατούν και οι τρεις παράγοντες κινδύνου της τριάδας του Virchow. Αναλυτικότερα:

- Στάση της ροής του αίματος στον αριστερό κόλπο (πρωτογενής μηχανισμός του σχηματισμού θρόμβου εντός του αριστερού κόλπου που οδηγείται στην αορτή και οφείλεται στη διάταση του αριστερού

κόλπου, τη μειωμένη ροή μέσα σε αυτόν και τη στροβιλώδη ροή του αίματος (Hackner & Dallop Schaer, 2010))

- Ενεργοποίηση του ενδοθηλίου λόγω βλάβης αυτού, δευτερογενώς των μεταβολικών διαταραχών (Hackner & Dallop Schaer, 2010).
- Υπερδραστικότητα των αιμοπεταλίων (Hackner & Dallop Schaer, 2010)

Στατιστικά στοιχεία:

Στη γάτα, η καρδιομυοπάθεια και ιδιαίτερα η υπερτροφική είναι η πιο συχνή αιτία αρτηριακής θρόμβωσης (Hackner & Dallop Schaer, 2010). Η επίπτωση είναι 12-50% της θρόμβωσης δευτερογενώς της καρδιομυοπάθειας (Rush & Freeman, 2002) (Smith & Tobias, Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992 – 2001) and long - term management with low - dose aspirin in 24 cases, 2003). Στην έρευνα των Fox και συν. το 2018, ο συσσωρευτικός κίνδυνος της αρτηριακής θρόμβωσης στις γάτες με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια σε 1, 5, 10 χρόνια ήταν 3.5%, 9.5%, και 11.3%, αντίστοιχα, συγκρινόμενος με φαινομενικά γάτες υγιείς στις οποίες ήταν 0.0%, 0.4%, και 0.7%, αντίστοιχα (Fox & Keene, 2018).

Εργαστηριακά ευρήματα:

Σε κάποιες γάτες με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια με ή χωρίς θρόμβωση έχουν βρεθεί υψηλά συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης και D-διμερή (Stokol & Brooks, 2008).

#### **5.1.4. Καρδιακή νόσος σκύλου**

Η σύνδεση της καρδιακής νόσου με τη θρόμβωση στο σκύλο δεν φαίνεται να είναι ισχυρή, εκτός από τις περιπτώσεις που συντρέχει

κάποιος άλλος παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση (Goggs & Blais, 2019).

Η σύνδεση αυτή έγκειται στα παρακάτω:

- Βλάβη ενδοθηλίου και διαταραχή ροής αίματος (λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, διροφιλαρίωση) (Hackner & Dallop Schaer, 2010)
- Υπερβολική ενεργοποίηση (συσσώρευση και έκκριση) αιμοπεταλίων έχουν αναφερθεί σε σκύλους μολυσμένους με την *Dirofilaria spp* (Boudreaux, Dillon, & Spano, 1989).

Στατιστικά στοιχεία

Οι σκύλοι με καρδιακή νόσο έχουν μικρότερη τάση να εμφανίζουν θρόμβωση, συγκρινόμενοι με γάτες ή ανθρώπους (Ralph & Saunders, 2011). Σε αντίθεση με τις γάτες, στις οποίες περισσότερο του 90% των αορτικών θρομβοεμβολών σχετίζονται με καρδιακή νόσο, στον σκύλο φαίνεται ότι η αιτιολογία της θρόμβωσης δεν είναι η καρδιακή νόσος, αλλά έχει μεγαλύτερη ποικιλία (Lake-Bakaar & Johnson, 2012). Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα και η διροφιλαρίωση είναι οι πιο κοινές καρδιακές νόσοι που συνδέονται με τη θρόμβωση (Hackner & Dallop Schaer, 2010). Επίσης, άλλες καρδιακές νόσοι που σχετίζονται με θρόμβωση είναι η νεοπλασία στην καρδιά και η χειρουργική επέμβαση παραμένοντα αορτικού πόρου (Winkle & Liu, 1993) (Lake-Bakaar & Johnson, 2012).

Εργαστηριακά ευρήματα:

Αν και φανερή θρόμβωση σπάνια αναφέρεται σε σκύλους με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή βαλβιδική νόσο, στο πλάσμα σκύλων με καρδιακή νόσο έχουν περιγραφεί δείκτες υπερπηκτικότητας (Tarnow & Falk, 2007)

- Υπερινωδογοναιμία,
- Υψηλές συγκεντρώσεις συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT)
- Χαμηλή δραστηριότητα αντιθρομβίνης
- Χαμηλή δραστηριότητα πρωτεΐνης.

#### **5.1.5. Σήψη:**

Η σήψη και η συστηματική φλεγμονώδης νόσος είναι κοινοί εναυσματικοί παράγοντες της μικροαγγειακής θρόμβωσης και του συνδρόμου διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΣΔΕΠ) (Hackner & Dallop Schaer, 2010) σε μικρό υποσύνολο σκύλων (Goggs & Blais, 2019). Έχουν αναφερθεί ωστόσο και μακροθρόμβοι (Hackner & Dallop Schaer, 2010). Η παθογένεια της ανάπτυξης θρόμβωσης σε αυτούς τους σκύλους έγκειται στα παρακάτω:

- Αύξηση της έκφρασης ιστικού παράγοντα
- Μειωμένα επίπεδα αντιπηκτικών, όπως αντιθρομβίνη και πρωτεΐνη C
- Αναστολή ινωδόλυσης
- Φλεγμονώδεις κυτοκίνες, πρωτεΐνες της αιμόστασης, λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα (Levi & van der Poll, 2005).

Στατιστικά στοιχεία:

Είναι κοινή νόσος σε αναδρομικές μελέτες σκύλων με θρόμβωση (Goggs & Blais, 2019), αν και οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν έλεγχο και η σύνδεση θρόμβωσης σήψης βασίζεται σε συντρέχουσες νόσους (Marschner & Kristensen, 2017). Έχουν ταυτοποιηθεί

υπερπηκτικές συνθήκες σε σκύλους με σήψη (Goggs & Blais, 2019). Οι Shiori Arai και συν. το 2014 αναφέρουν για πρώτη φορά σκύλο με πυομήτρα που παρουσιάζει ημιπάρεση λόγω αρτηριακής θρόμβωσης (Arai & Callan, 2014). Ο πρόσκαιρος συνδυασμός της πυομήτρας με την οξεία εμφάνιση αρτηριακής θρόμβωσης και την έλλειψη επανάληψης τα επόμενα 3 χρόνια παρά την έλλειψη θρομβοπροφύλαξης, υποδεικνύουν ότι η συστηματική φλεγμονή δευτερογενώς της πυομήτρας προδιαθέτει στην ανάπτυξη αρτηριακής θρόμβωσης (Arai & Callan, 2014).

### **5.1.6. Παγκρεατίτιδα-Οξεία παγκρεατική νέκρωση**

Η σύνδεση της παγκρεατίτιδας με τη θρόμβωση έγκειται στα παρακάτω:

- υπερिनωδογοναιμία (πειραματική μελέτη) (Feldman & Attix, 1981),
- αυξημένη δραστηριότητα PAI-1 (πειραματική μελέτη) (Feldman & Attix, 1981),
- μειωμένη δραστηριότητα t-PA (πειραματική μελέτη) (Feldman & Attix, 1981).
- Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της υπερπηκτικότητας περιλαμβάνουν την απελευθέρωση ιστικού παράγοντα και φλεγμονωδών κυτοκινών από τον κατεστραμμένο παγκρεατικό ιστό (Kerekes & arkossy, 2001) (Moberg & Johanson, 2002).
- Η παγκρεατίτιδα επίσης επάγει την παραγωγή της φωσφολιπάσης A2, αυξάνοντας έτσι τον PAF και την παραγωγή των κυτοκινών (π.χ.IL1, IL6 και TNF).
- Η υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων μπορεί να ενισχυθεί από τα υψηλά επίπεδα λιπαρών οξέων στο πλάσμα και την



υποαλβουμιναιμία, η οποία αναστέλλει την σύνθεση των PGI<sub>2</sub> και προάγει την απελευθέρωση θρομβοξάνης A<sub>2</sub>, αντιστοίχως.

- Υποαλβουμιναιμία
- Στον άνθρωπο, η χρόνια παγκρεατίτιδα προκαλεί περιαγγειακή φλεγμονή της σπληνικής φλέβας και επακόλουθη θρόμβωση. Καθώς ο αριστερός λοβός του παγκρέατος είναι δίπλα στην σπληνική φλέβα του σκύλου πιστεύεται ότι με παρόμοιο τρόπο μπορεί να συσχετίζεται η θρόμβωση τη σπληνικής σε παγκρεατίτιδα (Spaulding, 1997).

Από τη διεθνή βιβλιογραφία διαφαίνεται ότι η θρόμβωση δεν αναφέρεται ως επιπλοκή σε όλα τα ζώα με παγκρεατίτιδα (Para & Mathe, 2011) και η σύνδεση θρόμβωση-παγκρεατίτιδα δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένη (Laurenson & Hopper, 2010). Σε τρεις μελέτες, γίνεται αναφορά σε σκύλους που βρίσκονται σε υπερπηκτική κατάσταση, χωρίς όμως την παρουσία θρόμβωσης (Jacinto & Ridyard, 2017) (Spodsberg & Winberg, 2013) (Kim & Baker, 2016), ενώ σε μία άλλη γίνεται αναφορά σε σκύλους με παγκρεατίτιδα που προσκομίστηκαν με θρόμβωση (Hess & Saunders, 1998), όπως και σε πολλές άλλες μελέτες που γίνεται αναφορά συνύπαρξης παγκρεατίτιδα με θρόμβωση με την οξεία παγκρεατική νέκρωση ως ιστοπαθολογική διάγνωση σε 4 από αυτές (Goggs & Blais, 2019).

Εργαστηριακά ανευρίσκονται:

- υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων
- υπερινωδογοναιμία,
- υποαλβουμιναιμία

- αυξημένη δραστηριότητα PAI-1
- μειωμένη δραστηριότητα t-PA (Feldman & Attix, 1981).

### **5.1.7. Υπερκορτιζολαιμία/υπερφλοιοεπινεφριδισμός**

Η υπερκορτιζολαιμία /υπερφλοιοεπινεφριδισμός συνδέεται με τη θρόμβωση σε μικρό υποσύνολο σκύλων και δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη. Θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση στους σκύλους. Τα εξωγενή και τα ενδογενή κορτικοειδή έχουν προθρομβωτική δράση. Τα ζώα στα οποία χορηγούνται κορτικοστεροειδή έχουν 1 ή περισσότερες υποκείμενες ασθένειες που αυξάνουν επιπλέον τον κίνδυνο της θρόμβωσης. Φαίνεται, όμως, πως η παθογένειά της σχετίζεται με τα παρακάτω δεδομένα:

- Ο υπερφλοιοεπινεφριδισμός χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειακή εναπόθεση λιπώδους ιστού (Cho & Paek, 2014). Ο λιπώδης ιστός αποτελεί σημαντική πηγή PAI-1, η σύνθεση του οποίου όπως φαίνεται από μελέτες του λιπώδη ιστού ανθρώπου ρυθμίζεται από τα γλυκοκορτικοειδή (Uddén & Eriksson, 2002). Η αύξηση στο πλάσμα της δραστηριότητας του PAI-1 έχει αναφερθεί σε ανθρώπους με νόσο Cushing (Patrassi & Sartori, 1992) (Van Der Pas & De Bruin, 2012).
- Αν και η συστημακή υπέρταση σχετίζεται με θρόμβωση σε ανθρώπους με σύνδρομο Cushing, στους σκύλους αντίστοιχο εύρημα δεν επιβεβαιώνεται
- υπερχολοστερολαιμία ( υπόθεση)
- υποϊνωδόλυση (υπόθεση) ( οφειλόμενη στην αυξημένη PAI-1 και 2 και α2 αντιπλασμίνη),
- υπερινωδογοναιμία

- υψηλά επίπεδα παραγόντων πήξης.
- Τα κορτικοστεροειδή μειώνουν την λύση του θρόμβου μπλοκάροντας την ενεργοποίηση της πλασμίνης οδηγώντας σε υποϊνωδολυτική κατάσταση (Thomas & Van Winkle).
- Η χορήγηση κορτικοστεροειδών ευνοεί την υπερπηκτική κατάσταση
- Ο καθορισμός της παθογένειας στο σύνδρομο Cushing ή τη θεραπεία με κορτικοειδή είναι δύσκολος, γιατί οι σκύλοι έχουν ήδη προδιαθετικούς προθρομβωτικούς παράγοντες, όπως PLN, παγκρεατίτιδα, ΣΔ, νεοπλασία και IMHA. Δεν υπάρχει καμία μελέτη που να ερευνά άμεσα τη σύνδεση γλυκοκορτικοειδών και θρόμβωσης στους σκύλους, όπως και στις γάτες. Υπάρχουν δέκα μελέτες που προτείνουν τη σύνδεση του υπερφλοιοεπινεφριδισμού με τη θρόμβωση (Goggs & Blais, 2019).
- Στη μελέτη των Jacoby και συν, το 2001 βρέθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις IIa, Va, IXa, Xa, XIIa, υπερिनωδογοναιμία, μείωση αντιθρομβίνης, που υποδηλώνουν κλίση προς προθρομβωτική κατάσταση στους σκύλους με Cushing (Scott-Monterief & Treadwell, 2001). Τα σύμπλοκα θρομβίνη-αντιθρομβίνη ήταν αυξημένα, υποδεικνύοντας αυξημένη παραγωγή θρομβίνης in vivo.

#### Στατιστικά στοιχεία

- Από το σύνολο της βιβλιογραφίας διαφαίνεται πως ο υπερφλοιοεπινεφριδισμός είναι το 4-17% των σκύλων με γνωστή θρόμβωση (Goggs & Blais, 2019).

- Σε 5 μελέτες, συμπεραίνεται πως το φαινόμενο της θρόμβωσης δεν αφορά ολόκληρο τον πληθυσμό σκύλων με υπερφλοιοεπινεφριδισμό (Goggs & Blais, 2019).

Εργαστηριακά ευρήματα:

- αυξημένα επίπεδα παραγόντων πήξης, όπως ο παράγοντας VIII και ο von Willebrand
- μειωμένα επίπεδα αντιθρομβίνης.
- υπερχολοστερολαιμία,
- υπερινωδογοναιμία
- υψηλά επίπεδα παραγόντων πήξης

#### **5.1.8. Σακχαρώδης διαβήτης:**

Σπάνια, εμφανίζεται θρόμβωση ως επιπλοκή σε σκύλους με μοναδική νοσολογική οντότητα τον σακχαρώδη διαβήτη. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, επικρατούν προθρομβωτικές συνθήκες λόγω υποκείμενων νόσων (Hargis & Stephens, 1981) (Palmer & King, 1998) (Van Winkle & Hackner, 1994). Για αυτούς τους λόγους δεν περιλαμβάνεται στους πληθυσμούς σε κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβωσης.

Η υπερπηκτική κατάσταση που επικρατεί χωρίς απαραίτητα να εκδηλώνεται θρόμβωση σχετίζεται με την υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων και την αντίσταση στην αναστολή τους (Natarajan & Zaman, 2008). Αναλυτικότερα:

- Ο πιο κοινός τύπος σακχαρώδους διαβήτη στο σκύλο είναι ο τύπου I και μοιάζει με τον αντίστοιχο του ανθρώπου, χαρακτηρίζεται από

υποϊνσουλιναιμία (Nelson & Reusch, Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats., 2014).

- Η υπεργλυκαιμία συσχετίζεται με αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα του PAI-1, οδηγώντας σε μειωμένη ινωδολύση (Hackner & Dallop Schaer, 2010).
- Η ινσουλίνη επίσης έχει επιπρόσθετη συνδυαστική δράση με τα γλυκοκορτικοειδή στον λιπώδη ιστό (Morange & Aubert, 1999).
- Η απώλεια των ρυθμιστικών επιδράσεων της ινσουλίνης στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η μειωμένη ενδοθηλιακή σύνθεση των PGI<sub>2</sub> και NO, συνδυάζονται για να ενισχύσουν την ανταπόκριση των αιμοπεταλίων (Hackner & Dallop Schaer, 2010).

#### **5.1.9. Αθηροσκλήρωση**

Ορίζεται ως αρτηριακή λέπτυνση του τοιχώματος των αγγείων, ως αποτέλεσμα εναπόθεσης λιπιδίων (Liu & Tilley, 1986) (Zeiss & Waddel, 1995). Οι αθηρωματικές πλάκες συνοδεύονται από μακροφάγα και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και καθώς η αλλοίωση προχωρά εμφανίζεται ένα περίβλημα ινικής (Shauna & Roberto, 2008). Στο κέντρο των πλακών ανευρίσκονται νεκρωτικά ράκη, χολοστερόλη, λιπίδια και εναποθέσεις ασβεστίου (Shauna & Roberto, 2008). Αν και σχετικά ασυνήθιστη στα ζώα, η αθηροσκλήρωση συνδέεται με θρόμβωση της αορτής και των εγκεφαλικών αγγείων σε υποθυρεοειδικούς σκύλους (Boynosky & Stokking, 2014) (Hackner & Dallop Schaer, 2010) και σε εκείνους με υπερλιπιδαιμία (Boynosky & Stokking, 2014). Η αθηροσκλήρωση εκτός από τον υποθυρεοειδισμό, συνδέεται επίσης με τον σακχαρώδη διαβήτη, τον υπεραδρενοκορτισμό και την υπέρταση (Boynosky &

Stokking, 2014). Πρωτογενής αθηροσκλήρωση είναι σπάνια (0,5%) (Boynosky & Stokking, 2014). Η παθογένεια έγκειται στα παρακάτω:

- Βλάβη του ενδοθηλίου από αθηρωματικές πλάκες (Hackner & Dallop Schaer, 2010),
- Εστιακή αποκόλληση των αθηρωματικών πλακών εκθέτει την κεντρική νεκρωτική μάζα που είναι εξαιρετικά θρομβογόνα (Boynosky & Stokking, 2014)
- Υπερχολοστερολαιμία (Hackner & Dallop Schaer, 2010)
- Προθρομβωτικό προφίλ λιποπρωτεϊνών (Hackner & Dallop Schaer, 2010).

#### **5.1.10. Νεοπλασία:**

Λόγω των ταυτόχρονων καταστάσεων που οδηγούν υπερπηκτικότητα κατά τη διάρκεια νεοπλασματικών εξεργασιών και της παράλληλης χορήγησης κορτικοστεροειδών, χημειοθεραπείας, ιδιαίτερα της L-asparaginase δεν μπορεί να γίνει άμεση αξιολόγηση του κινδύνου της θρόμβωσης στους σκύλους αυτούς. Επίσης, ο βαθμός κακοήθειας είναι ένας επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου για τον σχηματισμό θρόμβου (Appel & Hop, 2008) (Brotman & Girod, 2006) (Patrassi & Dal Bo Zanon, 1985) (Rogers & Barton, 1992).

Ο καρκίνος στους σκύλους και ιδιαίτερα το αδενοκαρκίνωμα συνδέεται με την θρόμβωση σε μικρό υποσύνολο σκύλων. Σε 6 αναδρομικές μελέτες η νεοπλασία ταυτοποιείται συχνά ως υποκείμενη νόσος σε σκύλους με θρόμβωση (Goggs & Blais, 2019), γεγονός όμως που δεν σημαίνει ότι σε όλους τους σκύλους με

νεοπλασία θα αναπτυχθεί θρόμβωση. Η υπερπηκτικότητα σε σκύλους με νεοπλασία (ιδιαίτερα με καρκίνωμα, σάρκωμα και λέμφωμα) και η παρουσία θρόμβων στον όγκο έχουν καταγραφεί σε πολλαπλές μελέτες (Goggs & Blais, 2019). Η θρόμβωση έχει σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα στα καρκινοπαθή ζώα, με υψηλή επίπτωση που συνδέεται με κάποιους τύπους καρκίνου π.χ. οξεία λευχαιμία και συμπαγείς όγκους (Hackner & Dallop Schaer, 2010).

Η παθογένεια της θρόμβωσης στους σκύλους σχετίζεται με:

- έκκριση προπηκτικών συστατικών και φλεγμονωδών κυτοκινών από τα κακοήθη κύτταρα
- άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των καρκινικών κυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων, των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων (Caine, Stonelake, Lip, & Kehoe, 2002) (Donati & Falanga, 2001).
- ανώμαλη ανάπτυξη κυττάρων,
- μεταφορά μικροσωματιδίων από τα νεοπλασματικά
- ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων,
- θρομβοφιλία,
- αυξημένα επίπεδα von Willebrand
- στάση αίματος ή στροβιλώδης ροή σε κάποιες περιπτώσεις (Wun & White, 2009)
- Οι ιστοί των καρκινοπαθών εκφράζουν τον TF και εκκρίνουν καρκινικά προπηκτικά σωματίδια (CP).

- Η επίκτητη αντίσταση στην πρωτεΐνη C και οι ελλείψεις σε αντιπηκτικές ουσίες επιδεινώνουν τις προθρομβωτικές δυνάμεις σε κάποιες νεοπλασματικές νόσους.
- Στους μη ειδικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η διείσδυση των καρκινικών κυττάρων στα αγγεία, η ακινησία, ο καθετηριασμός φλέβας, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, οι χειρουργικές επεμβάσεις, και η χημειοθεραπεία (Donati & Falanga, 2001). Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί ενισχυμένη ή μειωμένη ινωδολύση δευτερογενώς σε νεοπλασία με αποτέλεσμα την αιμορραγία ή τη θρόμβωση.
- Η ισορροπία ανάμεσα στους ενεργοποιητές πλασμινογόνου και των αναστολέων τους παίζουν ρόλο στην μετάσταση. Η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών TNF από τα καρκινικά κύτταρα και η ιντερλευκίνη 1-β προάγουν την ενδοθηλιακή έκφραση των TF και PAI-1 και απορυθμίζουν την έκφραση της θρομβομοντουλίνης. Τα καρκινικά κύτταρα απελευθερώνουν τον VEGF ο οποίος προάγει την έκφραση TF από τα μακροφάγα, αυξάνει την μικροαγγειακή διαπερατότητα και προωθεί την καρκινική αγγειογένεση. Τα καρκινικά κύτταρα, τα κυτταρικά εκχυλίσματα και τα θραύσματα των μεμβρανών προάγουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro* και η έγχυση καρκινικών κυττάρων *in vivo* σε πειραματόζωα οδηγεί στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Caine, Stonelake, Lip, & Kehoe, 2002) (Donati & Falanga, 2001).

#### **5.1.11. Εγκεφαλοαγγειακή νόσος**



Η εγκεφαλοαγγειακή νόσος είναι περισσότερο το αποτέλεσμα, παρά το αίτιο μίας θρόμβωσης (Goggs & Blais, 2019).

Στατιστικά στοιχεία:

Κανένας από τους σκύλους που έχουν περιληφθεί σε αναδρομικές μελέτες θρομβοεμβολής πνευμονικής, αρτηριακής, πυλαίας ή σπληνικής δεν είχαν εγκεφαλοαγγειακή νόσο (Goggs & Blais, 2019).

#### **5.1.12. Τραυματισμός:**

Παρόλο που δεν αναφέρονται στους πληθυσμούς κινδύνου, όπως ορίστηκαν από τον Goggs και συν., στη βιβλιογραφία έχει γίνει αναφορά θρόμβωσης σπληνικής σε ένα σκύλο.

Πιθανότατα, η ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλείται από τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την παραγωγή θρομβίνης, η φλεγμονή και η παραγωγή κυτοκινών στους πολυτραυματίες οδηγεί σε υπερπηκτική κατάσταση (Laurenson & Hopper, 2010).

## **5.2. Πληθυσμοί που βρίσκονται σε κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου**

Το 2015, η Armelle de Laforcade (de Laforcade, 2012) πραγματοποιήθηκε στο άρθρο της “Diseases associated with thrombosis” αναδρομικές μελέτες σκύλων με επιβεβαιωμένη θρόμβωση σε ποικίλες θέσεις και τις νοσογόνες καταστάσεις κατά τις οποίες εμφανίστηκε αυτή η θρόμβωση. Οι νοσογόνες αυτές καταστάσεις ήταν:

- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία,
- Νεοπλασία,
- Συστηματική φλεγμονώδης νόσος και σήψη
- Καρδιακή νόσος,
- Καταστάσεις απώλειας πρωτεϊνών
- Λοιμώξεις.

*Παρακάτω αναφέρονται οι πληθυσμοί σε κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου όπως καθορίστηκαν από τους Goggs και συν. τον Ιανουάριο του 2019, εφαρμόζοντας τη μεθοδολογία Delphi ( βλέπε κεφ. ορολογία), ταξινομώντας τους σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου και πληθυσμούς χαμηλού ή μέτριου κινδύνου.*

### **Πληθυσμοί υψηλού κινδύνου**

1. Σκύλοι με αιμολυτική αναιμία
2. Σκύλοι με νεφροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών
3. Γάτες με καρδιομυοπάθεια και συντρέχοντες παράγοντες κινδύνου
4. Σκύλοι ή γάτες με >1 νόσο/παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση

### **Πληθυσμοί χαμηλού /μέτριου κινδύνου**

1. Σκύλοι ή γάτες με έναν μόνο παράγοντα κινδύνου/νόσο
2. Σκύλοι ή γάτες με γνωστό παράγοντα κινδύνου, ο οποίος με θεραπεία είναι πιθανό να λυθεί σε ημέρες ή εβδομάδες

Παρά τις νοσολογικές οντότητες που αποτελούν παράγοντες κινδύνου, υπάρχουν και οι ατομικοί παράγοντες που επηρεάζονται από υποκείμενες καταστάσεις, το στάδιο της φλεγμονής του ζώου, σχεδιασμένες επεμβάσεις, την πιθανή ύπαρξης συνθήκης που μπορεί να λυθεί σε εύθετο χρόνο και την επίπτωση των φαρμάκων όπως τα γλυκοκορτικοειδή στον θρομβωτικό κίνδυνο.

## **6. Πρόληψη και Αντιμετώπιση Θρομβοεμβολικής νόσου**

Το 2015 ξεκίνησε μία προσπάθεια δημιουργίας κατευθυντήριων γραμμών για τη χρήση των αντιθρομβωτικών φαρμάκων στα ζώα συντροφιάς υπό την αιγίδα του “American College of Veterinary Emergency and Critical Care (ACVECC)” (Goggs & Blais, 2019).

Η διαχείριση της θρόμβωσης στον σκύλο και τη γάτα περιλαμβάνει τα αντιπηκτικά, τα αντιαιμοπεταλιακά και τη θρομβόλυση. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιθρομβωτικό στην κτηνιατρική πράξη είναι η κλασσική ηπαρίνη (Arai & Callan, 2014).

Οι αρτηριακοί θρόμβοι παραδοσιακά αντιμετωπίζονται με αντιαιμοπεταλιακά, ενώ οι φλεβικοί με αντιπηκτικά (Dunn, 2008).

## **6.1. Κατευθυντήριες οδηγίες**

*Παρακάτω αναφέρονται οι κατευθυντήριες οδηγίες, όπως καθορίστηκαν από τον ACVECC, τον Ιανουάριο του 2019 για κάθε πληθυσμό κινδύνου:*

### **6.1.1. Ανοσολογική αιμολυτική αναιμία σκύλου**

Συνιστάται αντιθρομβωτική θεραπεία

### **6.1.2. Νεφροπάθεια σκύλου**

Συνιστάται αντιθρομβωτική θεραπεία

### **6.1.3. Καρδιακή νόσος γάτας**

Συνιστάται αντιθρομβωτική θεραπεία σε γάτες με καρδιομυοπάθεια, ιδιαίτερα σε εκείνες με περισσότερους τους ενός παράγοντες κινδύνου.

Σε γάτες με καρδιακή νόσο, η αντιπηκτική θεραπεία είναι πιο πιθανό να προλαμβάνει τον ενδοκοιλιακό σχηματισμό θρόμβου συγκρινόμενη με τα αντιαιμοπεταλιακά και προάγει τη λύση του ήδη υπάρχοντα θρόμβου μέσω την ενδογενούς ινωδολύσης (Myers & Wittenburg, 2015). Εφόσον, η στάση της ροής στον αριστερό κόλπο είναι ο πρωτογενής μηχανισμός του σχηματισμού θρόμβου στις γάτες με καρδιομυοπάθεια, τα αντιαιμοπεταλιακά συχνά δεν έχουν ικανοποιητική πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε αυτές τις περιπτώσεις (Myers & Wittenburg, 2015).

### **6.1.4. Παγκρεατίτιδα σκύλου**

Προτείνεται να λαμβάνεται υπόψη η αντιθρομβωτική θεραπεία σε σκύλους με οξεία παγκρεατική νέκρωση, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν συντρέχουσες προθρομβωτικές καταστάσεις.

#### **6.1.5. Καρδιακή νόσος σκύλου**

Προτείνεται να λαμβάνεται υπόψη η αντιθρομβωτική θεραπεία σε κάθε σκύλο ατομικά όταν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, αν και μία ομάδα στην μελέτη των Goggs, θεωρεί πως εφόσον η δομή της καρδιάς του σκύλου δεν σχετίζεται με τη θρόμβωση, η παρουσία ενός ελάσσονος παράγοντα κινδύνου δεν θα προτρέψει την αντιθρομβωτική θεραπεία (Goggs & Blais, 2019).

#### **6.1.6. Θεραπεία με κορτικοειδή**

Προτείνεται να λαμβάνεται υπόψη η αντιθρομβωτική θεραπεία όταν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση

#### **6.1.7. Υπερφλοιοεπινεφριδισμός σκύλου**

Προτείνεται ότι στον υπερφλοιοεπινεφριδισμό δεν απαιτείται η αντιθρομβωτική θεραπεία στην πλειοψηφία των σκύλων, εκτός και αν υφίστανται άλλοι παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας σε σχέση με τον κίνδυνο της θρόμβωσης θα πρέπει να εκτιμάται ατομικά πριν την απόφαση έναρξης ή διακοπής των αντιθρομβωτικών φαρμάκων.

#### **6.1.8. Νεοπλασία**

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία να υποστηρίξουν την αντιθρομβωτική θεραπεία ρουτίνας σε σκύλους με νεοπλασία.

Προτείνεται να λαμβάνεται υπόψη η αντιθρομβωτική θεραπεία σε σκύλους με καρκίνο όπου η υπερπηκτικότητα είναι αποδεδειγμένη ή άλλοι παράγοντες κινδύνου υφίστανται.

#### **6.1.9. Εγκεφαλοαγγειακή νόσος**

Προτείνεται η αντιθρομβωτική θεραπεία να λαμβάνεται υπόψη όταν ένα ισχαιμικό επεισόδιο ταυτοποιείται και μία συντρέχουσα ιατρική κατάσταση που συνδέεται με κίνδυνο θρόμβωσης είναι παρούσα.

#### **6.1.10. Σήψη**

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία να υποστηρίξουν την αντιθρομβωτική θεραπεία ρουτίνας σε σκύλους με σήψη.

Προτείνεται να λαμβάνεται υπόψη η αντιθρομβωτική θεραπεία σε σκύλους με σήψη όπου η υπερπηκτικότητα είναι αποδεδειγμένη ή άλλοι παράγοντες κινδύνου υφίστανται.

Στους παρακάτω δύο πίνακες συνοψίζονται *case reports* που αναφέρουν την εντόπιση και τη φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της θρόμβωσης (ιστοσελίδα *pubmed*, από το 2000 έως σήμερα, με λέξεις κλειδιά *feline thromboembolism* και *canine thromboembolism*).

Πίνακας 5: Στοιχεία που αφορούν στη γάτα

Συγγραφέας, έτος	Θέση εντόπισης	Φαρμακευτική ουσία
Dvorak L.D. et al, 2000	Πνευμονικές φλέβες	Ηπαρίνη
Wallack S.T. et al, 2003	Θρόμβωση μεσεντερίου	Κλασσική ηπαρίνη, ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
Tsujino et al, 2005	Οπίσθια κοιλιακή αορτή	Ουροκινάση
Davidson B.L. et al, 2006	Δεξιά πνευμονική αρτηρία	Δαλτεπαρίνη, ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
Koyama H et al, 2010	Άπω αορτή	Ουροκινάση, ηπαρίνη, βαρφαρίνη
Bowles DB et al, 2010	Άπω Αορτή	Δαλτεπαρίνη
Baron Toaldo et al, 2011	Πνευμονικές φλέβες	Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ, κλασσική ηπαρίνη
Van Stee L et al, 2014	Αριστερή βραχιόνια αρτηρία	κλοπιδογρέλη
	Δεξιά έσω λαγόνια αρτηρία	Κλασσική και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη



Πίνακας 6: Στοιχεία που αφορούν στο σκύλο

Συγγραφέας, έτος	Εντόπιση θρόμβωσης	Φαρμακευτική ουσία
Boswood A et al, 2000	Κοιλιακή αορτή κοντά στον διχασμό της	t-PA, ηπαρίνη
	Αριστερή έξω λαγόνια αρτηρία	Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
	Κοιλιακή αορτή μακριά από νεφρικές αρτηρίες	Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
	Άπω αορτή	Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
	Αορτή	Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
	Λαγόνιες αρτηρίες	Κατέληξε
McGuire NC et al, 2002	Πνευμονικά αγγεία	Ηπαρίνη
(Bliss & Bliss, 2002)	Πρόσθια κοίλη φλέβα	t-PA, κλασσική ηπαρίνη, ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
MacGregor J.M. et al, 2004	Σπληνική φλέβα, κοιλιακή αορτή-αριστερή λαγόνια αρτηρία	Ηπαρίνη, ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
Gal A et al, 2005	Τριχασμός αορτής	Ενοξαπαρίνη
(Brotman & Girod, 2006; Brotman & Girod, 2006)	Οπίσθια αορτή	Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
Kirberger R.M et al, 2007	Δεξιά έξω λαγόνια αρτηρία	Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
Mitchell CW, 2009	Πνευμονικά αγγεία	Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη
(Cunningham & Ames, 2009)	Πρόσθια κοίλη φλέβα	Κλασσική ηπαρίνη, ενοξαπαρίνη, κλοπιδογρέλη
	Πρόσθια κοίλη φλέβα	Κλοπιδογρέλη, δαλτεπαρίνη
Pretorius E et al, 2010	Εγκεφαλικές αρτηρίες	Στρεπτοκινάση
Boston SE et al, 2011	Δεξιά πνευμονική αρτηρία	Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
(Kim & Park, Unilateral femoral arterial thrombosis in a dog with malignant mammary gland tumor: clinical and thermographic findings and successful treatment with local intra-arterial administration of streptokinase, 2012)	Θρόμβωση μηριαίας	στρεπτοκινάση

Usechak PJ et al, 2012	Αριστερός κόλπος	Βαρφαρίνη
	Αριστερός κόλπος	Βαρφαρίνη και ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
Chow B et al, 2014	Οπίσθια αορτή	Δαλτεπαρίνη, κλοπιδογρέλη
Ngwenyama TR et al, 2014	Πνευμονικές αρτηρίες	Κλασσική ηπαρίνη, ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
Beal MW et al, 2014	Δεξιά Μασχαλαία αρτηρία	Κλασσική ηπαρίνη, ακετυλ-σαλικυλικό οξύ, κλοπιδογρέλη
Hiebert E.C. et al, 2015	Άπω αορτή έως αριστερή έξω λαγόνια αρτηρία	Ενοξαπαρίνη, ακετυλ-σαλικυλικό οξύ
(Pineda & Guisado, 2015)	Πήγμα εντός της ουροδόχου κύστης	Alteplase εντός της ουροδόχου
Friedenberg SG et al, 2015	Σπληνική φλέβα	Σπληνεκτομή
Yang V.K. et al, 2016	Δεξιά κύρια πνευμονική αρτηρία	Δαλτεπαρίνη, κλοπιδογρέλη, ακετυλ-σαλικυλικό οξύ, rivaroxaban
	Δεξιά κύρια πνευμονική αρτηρία	Δαλτεπαρίνη, κλοπιδογρέλη, rivaroxaban
	Άπω αορτή	Κλοπιδογρέλη, ενοξαπαρίνη, rivaroxaban
	Σφαγίτιδα, κεφαλική φλέβα	Κλοπιδογρέλη, δαλτεπαρίνη, rivaroxaban
Preston AR et al, 2016	Πνευμονική αρτηρία	Κλασσική ηπαρίνη
(Rhue & Taylor, 2017)	Θρόμβοι εντός των φλεβωδών κόλπων των σπονδύλων	Βαρφαρίνη και κλοπιδογρέλη αρχικά και στη συνέχεια ενοξαπαρίνη
(Hooi & Lemetayer, 2017)	Θρόμβοι εντός της ουροδόχου κύστης	Θρομβόλυση με Alteplase εντός της ουροδόχου κύστης
(Schwede & Richter, 2018)	Θρόμβωση αορτής ( οπίσθια μεσεντέρια και έξω λαγόνια)	Ενοξαπαρίνη, μετεγχειρητικός της θρομβεκτομής

## **6.2. Στόχος χρήσης αντιπηκτικών**

Η χρήση των αντιπηκτικών στοχεύει στην πρόληψη δημιουργίας θρόμβων σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών και στην θεραπεία θρομβοεμβολικών επεισοδίων, η οποία στοχεύει με τη σειρά της στην αποφυγή της επέκτασης και μετανάστευσης ενός θρόμβου, τη λύση αυτού και την πρόληψη πρώιμων υποτροπών.

## **6.3. Χαρακτηριστικά ιδανικού αντιθρομβωτικού:**

Το ιδανικό αντιθρομβωτικό οφείλει να έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- χορήγηση από το στόμα, που επιτρέπει την χορήγηση στο σπίτι, ισχύει κυρίως για τους ανθρώπους, καθώς κάποια ζώα δεν μπορούν να δεχθούν τη θεραπεία από το στόμα και οι ιδιοκτήτες καταφεύγουν στο να μάθουν πως γίνεται η χορήγηση ενέσιμων σκευασμάτων στο σπίτι.
- ταχεία έναρξη δράσης, καθώς πρόκειται για επείγουσα κατάσταση και δεν υπάρχει χρόνος για καθυστέρηση στη δράση
- προβλέψιμη φαρμακοκινητική και αντιπηκτικό αποτέλεσμα, που σημαίνει ότι απαιτείται λιγότερα συχνός έλεγχος, συνεπώς λιγότερες αιμοληψίες, οι οποίες στα κατοικίδια δεν είναι πάντα εύκολες και μερικές φορές απαιτείται η χημική ηρέμηση του ζώου.
- έλλειψη αλληλεπίδρασης με τροφές ή φάρμακα
- απουσία δράσης εκτός στόχου

- διαθέσιμο αντίδοτο
- λογικό κόστος, στην κτηνιατρική έχει ιδιαίτερη σημασία

#### **6.4. Ταξινόμηση αντιθρομβωτικών με βάση την οδό χορήγησης και τον μηχανισμό δράσης**

Τα φάρμακα που επιδρούν στην πήξη του αίματος, ανάλογα με το σημείο στο οποίο επεμβαίνουν κατατάσσονται σε 3 μεγάλες κατηγορίες και κάθε κατηγορία σε υποκατηγορίες. Η πρώτη είναι τα αντιπηκτικά, τα οποία επιδρούν στους παράγοντες της πήξης, η δεύτερη τα αντιαιμοπεταλιακά, τα οποία επιδρούν όπως φαίνεται και από την ονομασία τους στα αιμοπετάλια και η τρίτη είναι τα θρομβολυτικά, τα οποία όπως υποδηλώνει η ονομασία τους στην ινωδόλυση.

Πίνακας 7: ταξινόμηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων

Κατηγορία	Οδός χορήγησης	Τρόπος δράσης		Ουσία
Αντιπηκτικά	Από το στόμα	VKAs	Κουμαρινικά παράγωγα	Βαρφαρίνη
				Acenocumaryl
		Doacs	Αναστολείς θρομβίνης	Dabigatran
				Αναστολείς παράγοντα Xa
			Edoxaban	
			Rivaroxaban	
	Παρεντερικά	Άμεσα	Ανασυνδυσασμένες ιρουδίνες	Ιρουδίνη
				Bivalirudin
				Argatroban
		Έμμεσα	Ηπαρινοειδή	UFH
				LMWH
				Fondaparinux
			Danaparoid	
Αντιαμοπεταλιακά	Δια του στόματος	Μη αντιστρεπτοί κυκλοοξυγενάσης αναστολείς	Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ	
			trifrusal	
		Αναστολείς υποδοχέα ADP	Κλοπιδογρέλη	
			Ticagrelor	
			Caugrelor	
			Prasugrel	
			Ticlopidine	
		Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης	cilostazol	
		Ανταγωνιστές PAR-1	Varapaxar	
Αναστολείς GBIIb/IIIa	Abciximab			

			Eptifibatide
			Tirofiban
		Αναστολείς αδενοσίνης	Dipyridamole
		Αναστολείς θρομβοξάνης	Αναστολείς συνθάσης TXA2
Αναστολείς υποδοχέα TXA2-terubroban			
Θρομβολυτικά	Στρεπτοκινάση		
	tPA, rtPA		
	Ουροκινάση		
	Alteplase		

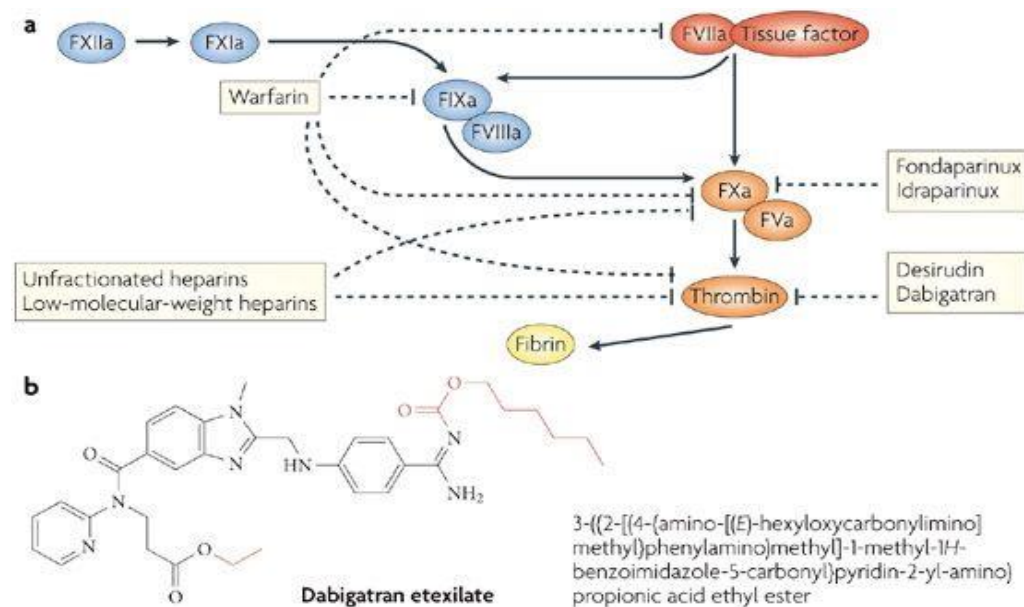
## 7. Φαρμακολογικά στοιχεία αντιθρομβωτικών φαρμάκων

### 7.1 Αντιπηκτικά:

Τα αντιπηκτικά κατατάσσονται σε δύο υποκατηγορίες με βάση την οδό χορήγησής τους.

Τα μεν χορηγούνται δια του στόματος και στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs) και τα νεότερα αντιπηκτικά (DOACs ή NOACs).

Τα δε χορηγούνται παρεντερικώς και ανάλογα με τον τρόπο που επιδρούν στην θρομβίνη κατατάσσονται σε άμεσα και έμμεσα. Τα άμεσα δρουν απευθείας, καθώς συνδέονται μη αντιστρεπτά με τη θρομβίνη καθιστώντας την ανενεργή, ενώ τα έμμεσα μέσω της αναστολής του παράγοντα Xa και της ενίσχυσης της δράσης αντιθρομβίνης (III).



Nature Reviews | Drug Discovery

Εικόνα 7: Επίδραση αντιπηκτικών στον καταρράκτη της πήξης

## **7.1.1 Αντιπηκτικά από το στόμα**

### **7.1.1.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης K-VKAs**

Στους ανταγωνιστές της βιταμίνης K ανήκουν η φενοπροκουονόνη, η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη.

#### *Δομή-Περιγραφή:*

Ανήκουν στην ομάδα των 4-hydroxycoumarins, οι οποίες έχουν παρόμοια χημική δομή. Είναι ασθενή οξέα με pKa 4,2 (φενοπροκουονόνη) και 5 (βαρφαρίνη, ακενοκουμαρόλη). Έχουν μοριακό βάρος 280,3 (φενοπροκουονόνη), 308,3 (βαρφαρίνη), 353,3 (ασενοκουμαρόλη).

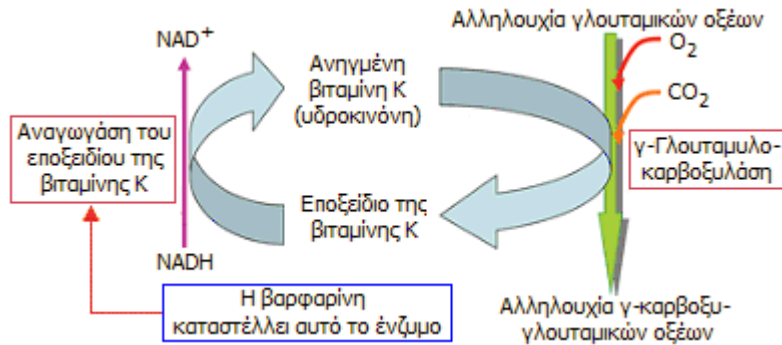
#### *Μηχανισμός δράσης:*

Οι παράγοντες II, VII, IX και X που παράγονται στο ήπαρ ως ανενεργά ζυμογόνα, πρέπει να τροποποιηθούν με καρβοξυλίωση παρουσία βιταμίνης K, ώστε να είναι ικανοί να συνδεθούν στο ασβέστιο και να συμμετάσχουν στην πήξη. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, η βιταμίνη K μετατρέπεται σε εποξειδίο βιταμίνης K. Η αναγωγή του εποξειδίου βιταμίνης K μετατρέπει το εποξειδίο σε ανηγμένη βιταμίνη K, η οποία είναι που θα καρβοξυλιώσει το γλουταμικό οξύ που βρίσκεται στην αμινική άκρη της πεπτιδικής αλυσίδας των παραγόντων II, VII, IX και X. Οι VKAs αναστέλλουν τη δραστηριότητα του εποξειδίου της αναγωγής της βιταμίνης K στο ήπαρ και εμποδίζουν τη βιταμίνη K να ανακυκλωθεί κι να επαναχρησιμοποιηθεί. Ο παράγοντας VII έχει μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής (6.2

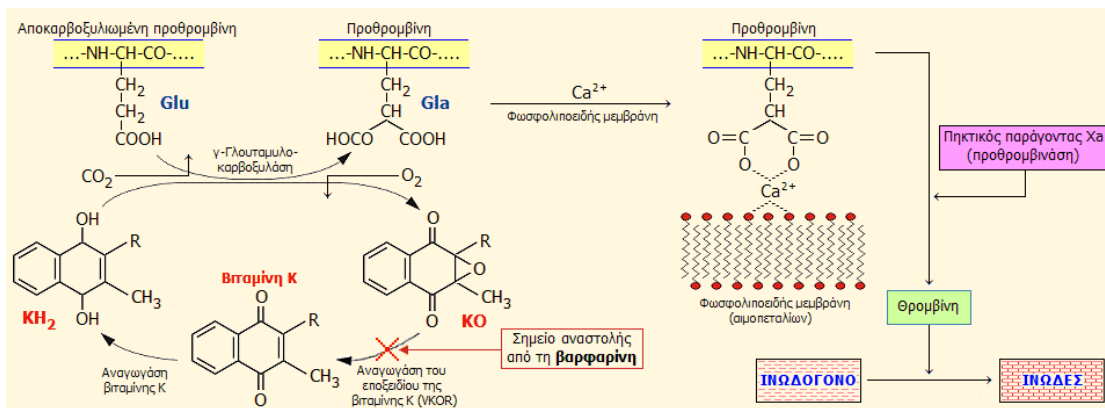


ώρες), κάνοντας τα πρώτα κλινικά συμπτώματα της δράσης των VKAs μέσω της παράτασης του PT (Arai & Callan, 2014).

Η βιταμίνη K απαιτείται επίσης για την παραγωγή των πρωτεϊνών C και S. Επειδή οι τελευταίες δρουν ως αντιπηκτικά, οι VKAs μπορεί να έχουν και αντιπηκτικό και προπηκτικό αποτέλεσμα.



Εικόνα 8 Η βαρφαρίνη επεμβαίνει στον κύκλο της βιταμίνης K, καταστέλλοντας τη δράση του ενζύμου που βοηθά στην αναγωγή του εποξειδίου της. (δικουμαρόλη, 2013)



Εικόνα 9 Ρόλος της βιταμίνης K στη πήξη του αίματος και σημείο της ανασταλτικής δράσης της βαρφαρίνης: (Αναστολή κύκλου βιταμίνης K) (Αναστολή παραγωγής ενεργοποιημένου παράγοντα -εδώ της θρομβίνης-) (Αναστολή παραγωγής ινώδους). (δικουμαρόλη, 2013)

### Φαρμακοκινητική-Φαρμακοδυναμική:

Απορροφώνται καλώς από τον στόμαχο, μεταβολίζονται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα 450 και απεκκρίνονται με τα κόπρανα και τα ούρα. Η βιοδιαθεσιμότητά τους εξαρτάται από τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που μπορεί να ανταγωνίζονται τη δράση τους και από την ταυτόχρονη κατανάλωση φαγητού που περιέχει βιταμίνη Κ. Η φαρμακοδυναμική των VKAs έχει αξιολογηθεί σε 10 γάτες, όπου η μέγιστη απάντηση, μετρώντας το PT, παρατηρούνταν στις 24-48 ώρες μετά από μονή ενδοφλέβια δόση των 0,5 mg/kg και υπήρχε μικρό θεραπευτικό εύρος όσον αφορά στην αναστολή της προθρομβίνης (Smith & Kraft, *Pharmakodynamics of warfarin in cats*, 2000). Η μελέτη βρήκε αρκετές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές διαφορές μεταξύ των ατόμων. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στους σκύλους είναι 36-42h (Monnet & Morgan , 2000).

### Αλληλεπιδράσεις:

#### Πίνακας 13: Αλληλεπιδράσεις VKAs με άλλα φάρμακα

Ενίσχυση δράσης	Αλλοπουρινόλη, αμιωδαρόνη, χλωραμφαινικόλη, σιμετιδίνη, κλοφιβράτη, τριμεθοπρίμη/σουλφοναμίδη, διαζοξίμη, σουλφιράμη, ερυθρομυκίνη, αμιτράζη, ινδομεθακίνη, ισονιαζίνη, μετρονιδαζόλη, μικοναζόλη, ναδιλιζικό οξύ, νεομυκίνη, πεντοφυλλίνη, φαινυλοβουταζόνη, κινιδίνη, ακετυλ-σαλικυλικό οξύ, βιταμίνη E, θυροξίνη
Μειώνεται η δράσης	Βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, κορτικοστεροειδή, γκριζοφλουβίνη, μερκαπτοπουρίνη, ριφαμπικίνη, σπειρονολακτόνη, σουκραλαφάτη, βιταμίνη Κ

### *Ενδείξεις:*

Συστήνεται να μη χρησιμοποιείται στους σκύλους και τις γάτες (Sharp & deLaforgade, 2019). Δε συστήνεται η χρήση τους στους σκύλους λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ στις γάτες με κίνδυνο θρόμβωσης προτείνεται να μην χρησιμοποιείται λόγω των αξιοσημείωτων ποικίλων απαντήσεων σε συνδυασμό με το φτωχό θεραπευτικό αποτέλεσμα (Goggs & Blais, 2019).

Έχει γίνει αναφορά σε ένα περιστατικό πυομήτρας σκύλου (Arai & Callan, 2014), στον οποίο ο συνδυασμός ασπιρίνης και υποδόριας UFH αποδείχθηκε αναποτελεσματικός στη βελτίωση των κλινικών σημείων του σκύλου και επιλέχθηκε η βαρφαρίνη ως μονοθεραπεία λόγω του μικρού κόστους, της δυνατότητας διαχείρισης του σκύλου εκτός κτηνιατρείου και της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μέσω του κατάλληλου ελέγχου (Winter & Sedacca, 2012).

### *Ανεπιθύμητες ενέργειες-Προσοχή στη χορήγηση:*

Η βαρφαρίνη έχει συνδυαστεί με αξιοσημείωτη αιμορραγία επίσταξη, μέλαινα, αιμορραγία από το ουροποιητικό, ενδοπνευμονικά, ενδοκρανιακά) σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% των υπό θεραπεία γατιών, οι οποίες θα πρέπει να περιορίζονται εντός κατοικίας, καθώς η υπερβολική δραστηριότητα και οι πιθανοί τραυματισμοί αυξάνουν τον κίνδυνο της αιμορραγίας, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή έως

απειλητική για τη ζωή (Smith & Kraft, Pharmacodynamics of warfarin in cats, 2000).

Σε μία μελέτη, γάτες με αρτηριακή θρομβοεμβολή λόγω διαφόρων αιτιών (πρωτογενείς καρδιομυοπάθειες), αυτές που θεραπεύονταν με βαρφαρίνη είχαν μέσο χρόνο επιβίωσης ο οποίος ήταν παρόμοιος ή μικρότερος από εκείνες που δεν πήραν καμία αντιπηκτική θεραπεία (Laste & Harpster, 1995). Επιπροσθέτως, η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτές τις γάτες ήταν υψηλή και περιλάμβανε θανατηφόρα αιμορραγία.

Σε μία αναδρομική μελέτη, η θεραπεία με βαρφαρίνη σε 15 γάτες με αρτηριακή θρομβοεμβολή οδήγησε σε αιμορραγία σε 17% των περιπτώσεων και 33% σε ευθανασία μέσα σε 2 εβδομάδες από το αρχικό επεισόδιο (Moore & Morris, 2000).

Επίσης μπορεί να προκληθεί απότομη πτώση της πρωτεΐνης C.

#### *Έλεγχος αντιθρομβωτικού αποτελέσματος-Monitoring:*

Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιηθεί, προτείνεται ο συχνός έλεγχος ( κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας, ώστε να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα και να μειωθεί ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων ενεργειών) με τη μέτρηση του PT<sup>INR</sup> (Sharp & deLaforgade, 2019), διότι είναι ευαίσθητη δοκιμή στη μείωση των επιπέδων των FII, FVII, and FX (Lunsford & Mackin, 2007). Ο υπολογισμός του INR, επιτρέπει τον ακριβή έλεγχο της θεραπείας (Arai & Callan, 2014). Έχει αναφερθεί η χρήση του INR σε σκύλους έρευνας (Monnet & Morgan, 2000) και κατοικίδιους σκύλους (Winter

& Sedacca, 2012) (Lake-Bakaar & Johnson, 2012), συστήνοντας ένα εύρος 2-3, μέσα σε 5-7 ημέρες ή 1,5-2 φορές την τιμή της βάσης του PT (Sharp & deLaforgade, 2019).

Η μέτρηση του INR συστήνεται να γίνεται καθημερινώς για την πρώτη εβδομάδα, δύο φορές την εβδομάδα τις επόμενες τρεις εβδομάδες, μία φορά την εβδομάδα για δύο μήνες και μία φορά κάθε 2 μήνες (Dunn, 2008).

Δεν είναι ασυνήθιστο για κάποιους σκύλους να είναι πιο δύσκολο να ελεγχθούν σε σχέση με άλλους, καθώς η δραστηριότητα των VKAs μπορεί να επηρεαστεί από πολλαπλούς παράγοντες (Trevor & Scott, 2016).

### 7.1.1.2 Άμεσα αντιπηκτικά από το στόμα- Direct oral anticoagulants-DOACs

Τα DOACs είναι συνθετικά αντιπηκτικά μικρού μοριακού βάρους που χορηγούνται δια του στόματος. Κατατάσσονται σε εκείνα που ασκούν τη δράση τους απευθείας στη θρομβίνη (Dabigatran) και και σε εκείνα που δρουν στον παράγοντα Xa (Apixaban, edoxaban, rivaroxaban). Έχουν προβλέψιμη φαρμακοκινητική, λίγες αλληλεπιδράσεις και μικρό χρόνο ημίσειας ζωής.

*Δομή:*

**Dabigatran:** Το Dabigatran etexilate (DE) [Ethyl N-[(2-[[[(4-{N'-[(hexyloxy) carbonyl] carbamimidoyl} phenyl) amino]ethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]-N-2-pyridinyl-b-alaninate] είναι ένα ανενεργό προ-φάρμακο, που

μετατρέπεται στο Dabigatran, την ενεργή μορφή, από μία εστεράση-καταλύτη υδρόλυσης στο πλάσμα και το ήπαρ.

**Apixaban:** Το Apixaban {1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxoriperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide} είναι ένας εξαιρετικά επιλεκτικός αναστολέας του παράγοντα Xa.

**Edoxaban:** N'-(5-chloropyridin-2-yl)-N-[(1S,2R,4S)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-{5-methyl-4H,5H,6H,7H-[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-amido}cyclohexyl]ethanediamide

**Rivaroxaban:** 5-chloro-N- {[ (5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophene-2-carboxamide

#### *Μηχανισμός δράσης:*

**Αναστολείς θρομβίνης -Dabigatran:** Αναστέλλει αντιστρεπτά τη θρομβίνη (Cho , Kim, & et, 2017).

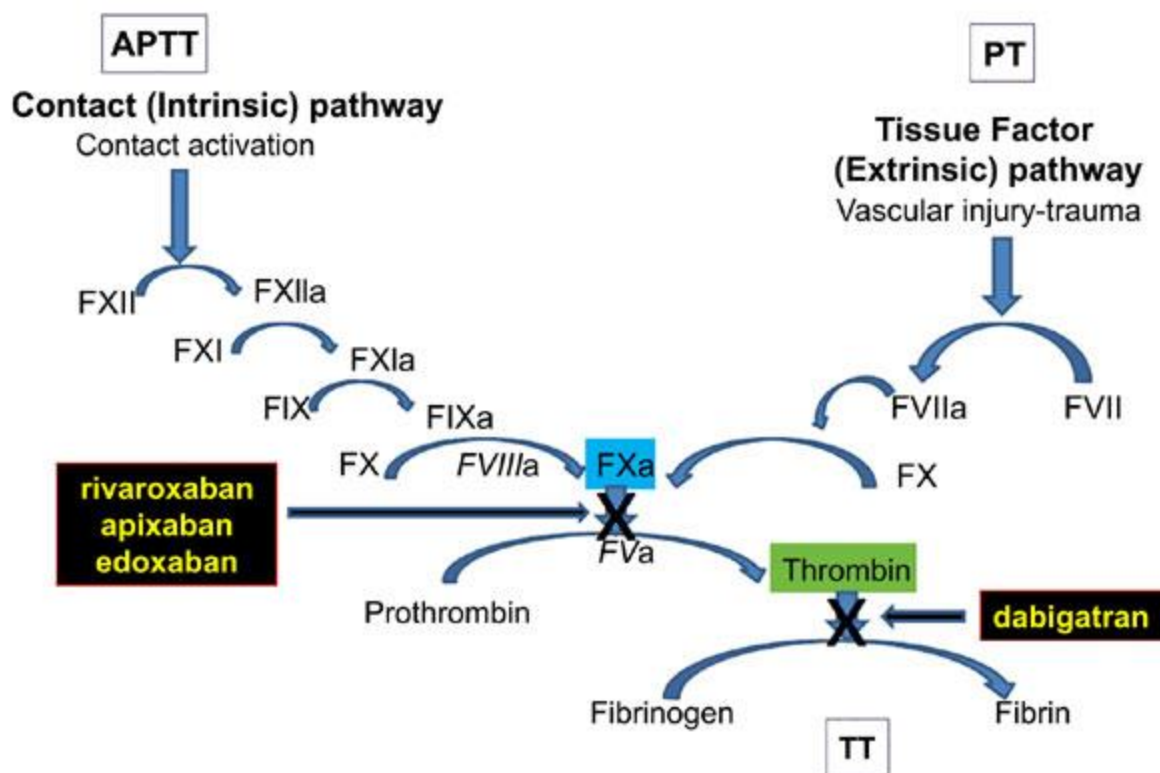
**Αναστολείς παράγοντα Xa:** Μελέτες έχουν δείξει πως οι αναστολείς του παράγοντα Xa διακόπτουν την αύξηση του μεγέθους των θρόμβων μέσα σε μεγάλα αγγεία κάτω από συνθήκες χαμηλής αιματικής ροής ( φλεβική θρόμβωση) και υψηλής ροής (αρτηριακή θρόμβωση), με ελάχιστη διάσπαση της φυσιολογικής αιμόστασης (Orvim & Barstad, 1995) (Shimbo & Osende, 2002).

**Apixaban:** Συνδέεται άμεσα και αντιστρεπτά με τον παράγοντα Xa, με τον οποίο έχει υψηλή συγγένεια (Luetzgen,

2007) και αναστέλλει το σύμπλεγμα προθρομβινάσης (Shantsila & Lip, 2008) (Wong, 2008).

**Edoxaban:** Ο παράγοντας Χα ενεργοποιεί τον ενεργοποιούμενο μέσω πρωτεάσης υποδοχέα 2 (PAR2) και οδηγεί στην ίνωση των ιστών. Μέσω αυτού του μηχανισμού έχει προταθεί ότι οι αναστολείς του Χα αναστέλλουν την ίνωση του μυοκαρδίου μπλοκάροντας το μονοπάτι Χα/PAR2 (Tsujino & Sakamoto, 2019).

**Rivaroxaban:** Συνδέεται απευθείας στο καταλυτικό μέρος της πρωτεάσης σερίνης του Χα, ανεξάρτητα από την παρουσία της αντιθρομβίνης (Conversy & Blais, 2013). Αδρανοποιεί τον ελεύθερο και τον συνδεδεμένο στο σύμπλοκο προθρομβινάσης παράγοντα Χα και έμμεσα περιορίζει την ενεργοποίηση της θρομβίνης και των αιμοπεταλίων, χωρίς να έχει κάποια επίδραση στα επίπεδα της ήδη υπάρχουσας θρομβίνης (Conversy & Blais, 2013).



Εικόνα 10: Μηχανισμός δράσης Doacs (htt)

#### Φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική:

**Dabigatran:** Δεν διαλύεται στο νερό, συνεπώς έχει μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγείται δια του στόματος. Η εμπορική μορφή απορροφάται γρήγορα στον στόμαχο και το λεπτό έντερο (Cho , Kim, & et, 2017).

**Apixaban:** Απορροφάται καλώς στους σκύλους (βιοδιαθεσιμότητα: 80-88%) (Shantsila & Lip, 2008) (Zhang & Frost, Comparative Metabolism of <sup>14</sup>C-Labeled Apixaban in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, and Humans, 2009). Ο μέσος όγκος κατανομής ήταν 0.2-0.29 l/kg στους σκύλους (Zhang & Frost, Comparative Metabolism of <sup>14</sup>C-Labeled Apixaban in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, and Humans, 2009). Η συστηματική κάθαρσή του ήταν χαμηλή, 3% της ηπατικής



ροής του αίματος στους σκύλους (Shantsila & Lip, 2008). Περίπου 20-50% της ποσότητας που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ανιχνεύθηκε στα κόπρανα σκύλων, επιβεβαιώνοντας την απευθείας έκκριση του φαρμάκου μέσω του πεπτικού σωλήνα (Zhang & Raghavan, Investigating the Enteroenteric Recirculation of Apixaban, a Factor Xa Inhibitor: Administration of Activated Charcoal to Bile Duct-Cannulated Rats and Dogs Receiving an Intravenous Dose and Use of Drug Transporter Knockout Rats, 2013).

**Rivaroxaban:** Έχει δόσοεξαρτώμενο αντιπηκτικό αποτέλεσμα στους σκύλους και η απορρόφηση δια του στόματος είναι υψηλή (60-80%) (Conversy & Blais, 2013). Στο πλάσμα έχει τη μέγιστη anti-Xa συγκέντρωση 3 ώρες μετά τη χορήγηση (Bae & Kim, 2019).

#### *Ενδείξεις:*

Η χρήση τους στον σκύλο και τη γάτα δεν έχει εγκριθεί ακόμη, παρόλα' αυτά, έχουν γίνει κάποιες μελέτες στις οποίες έχουν τους χορηγηθεί πειραματικά.

**Dabigatran:** Έχει αναφερθεί η πειραματική χορήγηση σε σκύλους της φυλής Beagle με σκοπό την σύγκριση φαρμακοτεχνικών μορφών (Cho , Kim, & et, 2017), ενώ κάποια αντίστοιχη ούτε άλλους είδους αναφορά δεν έχει γίνει στη γάτα.

**Apixaban:** Οι έρευνες για την χορήγησή του στα ζώα είναι σε αρχικό στάδιο, συνεπώς η χρήση του δεν έχει ακόμη εγκριθεί, αν και θεωρείται ένα ισχυρό χαρτί στη θεραπεία της

θρομβοεμβολικής νόσου της γάτας, καθώς υπάρχει μεγάλη ανάγκη να ταυτοποιηθεί ένα αποτελεσματικό, ασφαλές και αποδοτικό αντιπηκτικό στις γάτες με καρδιομυοπάθεια, χαρακτηριστικά τα οποία φαίνεται πως διαθέτει (Myers & Wittenburg, 2015).

**Edoxaban:** Γίνονται μελέτες γύρω από την ευεγερτική του δράση όσον αφορά στην πρόληψη της αναδιαμόρφωσης-remodeling της καρδιάς. Στον άνθρωπο έχουν γίνει ήδη έρευνες, ενώ στο σκύλο έχει πραγματοποιηθεί μία, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι το Edoxaban μπορεί να αναστείλει το remodeling και την πρόοδο του κολπικού ινιδισμού στην καρδιοπάθεια του σκύλου (Tsujino & Sakamoto, 2019).

**Rivaroxaban:** Έχει γίνει μία πειραματική μελέτη σε γάτες, ώστε να καθοριστούν οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες (Dixon-Jimenez & Brainard, 2016), ενώ στο σκύλο, έχουν καταγραφεί περισσότερες πειραματικές μελέτες (Goggs & Blais, 2019). Οδηγίες για τη χρήση του, που περιλαμβάνουν τη δόση και τον έλεγχο στους σκύλους με υπερπηκτικότητας δεν έχουν καθιερωθεί στην κτηνιατρική, στον άνθρωπο χρησιμοποιείται για την πρόληψη και θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μετά από ορθοπεδικό χειρουργείο και για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (Conversy & Blais, 2013).

### *Ανεπιθύμητες ενέργειες-Αντενδείξεις:*

**Αναστολείς παράγοντα Χα:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων του παράγοντα Χα είναι ελάχιστες καθώς η αναστολή του παράγοντα Χα εξασθενεί την παραγωγή της θρομβίνης, χωρίς να επιδρά στη δράση αυτής, διατηρώντας με αυτό τον τρόπο την αιμόσταση, η οποία, σε κλινικούς όρους, μεταφράζεται σε αποτελεσματικότητα με τον χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας (Comp, 2003).

**Apixaban:** Έχει αναφερθεί πως μετά την ενδοφλέβια χορήγηση στις γάτες έχει παρατηρηθεί ήπια αιμόλυση στο δείγμα, η οποία λύεται σύντομα (Myers & Wittenburg, 2015).

**Edoxaban:** Η δόση του Edoxaban που χρησιμοποιήθηκε στη μοναδική μελέτη που βρέθηκε στη βιβλιογραφία μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία (Tsujino & Sakamoto, 2019).

**Rivaroxaban:** Σε μία μόνο μελέτη που βρέθηκε στη βιβλιογραφία που αφορά 6 υγιείς γάτες στις οποίες χορηγήθηκε το rivaroxaban δεν παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (Dixon-Jimenez & Brainard, 2016), όσον αφορά και στο σκύλο δεν έχουν καταγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες (Conversy & Blais, 2013).

### *Έλεγχος αντιθρομβωτικού αποτελέσματος- Monitoring:*

Λόγω της άμεσης αναστολής του παράγοντα Χα, η δραστηριότητα του anti-Χα είναι μία μέθοδος που μπορεί να αξιολογήσει το αντιπηκτικό αποτέλεσμα.

Σε επείγουσες περιπτώσεις αιμορραγικών συμβάντων, μπορεί να μετρηθεί και ο PT. Δεν υπάρχουν, όμως, οδηγίες στην κτηνιατρική που να αφορούν στον έλεγχο του αντιπηκτικού αποτελέσματος των συγκεκριμένων φαρμάκων.

Η θρομβοελαστογραφία και ο PT φαίνεται να είναι ευαίσθητες δοκιμές για την αξιολόγηση του αντιπηκτικού αποτελέσματος του Rivaroxaban (Bae & Kim, 2019).

Η μέτρηση του anti-factor Χα και της παραγωγής της θρομβίνης συστήνεται ώστε να προσαρμοστεί η δόση ανάλογα με την ανταπόκριση του σκύλου (Conversy & Blais, 2013).

Όσον αφορά στις γάτες η δοκιμή της δραστηριότητας του anti-factor Χα φαίνεται να έχει κάποια χρησιμότητα (Dixon-Jimenez & Brainard, 2016). Δεν υπάρχουν όμως επαρκή δεδομένα ακόμη.

## **7.1.2 Παρεντερικά αντιπηκτικά**

### **7.1.2.1 Άμεσα:**

Πρόκειται για αναστολείς της θρομβίνης. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η ιρουδίνη, οι ανασυνδυασμένες μορφές της (λεπιρουδίνη, δεσιρουδίνη και αργατροβάνη) και η μπιβαλιρουδίνη (ανάλογο της ιρουδίνης). Υπό μελέτη βρίσκεται ακόμη ένα νέο πεπτίδιο ιρουδίνης με αντιπηκτικές ιδιότητες (Zhuguo, 2015).

*Δομή-Περιγραφή:*

Η ιρουδίνη είναι ένα φυσικό πολυπεπίδιο με 65 αμινοξέα, το οποίο υπάρχει στους σιαλογόνους αδένες της βδέλλας *Hirudo medicinalis*. Οι ανασυνδυασμένες της μορφές διαφέρουν από τη φυσική στο 63ο αμινοξύ. Το μοριακό της βάρος είναι 7.1 kDa (Clarke, 2016).

#### *Μηχανισμός δράσης:*

Η ιρουδίνη και οι ανασυνδυασμένες μορφές της αναστέλλουν τη διαλυτή θρομβίνη και εκείνη που είναι συνδεδεμένη στην ινική (Bates & Weitz, The mechanism of action of thrombin inhibitors., 2000), χωρίς όμως να συνδέονται με άλλες πρωτεΐνες στο πλάσμα (Stringer KA & Lindenfeld, 1992), γεγονός που προσδίδει στις ιδιότητες της προβλεπόμενο αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Η σύνδεση της ιρουδίνης με τη θρομβίνη είναι 1:1 και μη αντιστρεπτή. Χάρη σε αυτή τη σύνδεση, προλαμβάνεται ο σχηματισμός του ινώδους και οι αντιδράσεις που καταλύονται από τη θρομβίνη, όπως η ενεργοποίηση του παράγοντα V, VIII, και XIII και την μέσω θρομβίνης ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Δεν έχουν όμως αντιαιμοπεταλιακή δράση (Xiao & Theroux, Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. Circulation 1998; 97: 251–6, 1998) ούτε εμπλέκονται στην ανοσολογική θρομβοκυτταροπενία (Alban, 2008).

Εφόσον η σύνδεση της ιρουδίνης με τη θρομβίνη είναι 1:1, είναι σαφές πως το αντιπηκτικό αποτέλεσμά της επηρεάζεται

από την συγκέντρωσή της στο αίμα. Μπορεί η πήξη να καθυστερήσει ή και να ανασταλεί πλήρως.

Το μοριακό βάρος της ιρουδίνης, επίσης, καθότι μικρό, την καθιστά ευέλικτη και ικανή να προσεγγίσει την θρομβίνη που είναι ήδη συνδεδεμένη στο θρόμβο, με αποτέλεσμα να αποτρέπεται η περαιτέρω αύξηση του θρόμβου και να αναστέλλεται η απελευθέρωση της θρομβίνης κατά την ινωδόλυση (Markwardt F. , 2002). Επίσης, μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να μειώσει την χολοστερόλη, τα τριγλυκερίδια και τις χαμηλού μοριακού βάρους λιποπρωτεΐνες, οι οποίες οδηγούν σε αρτηριακή έμφραξη, καθώς συσσωρεύονται στα αγγειακά τοιχώματα (Zhang & Lan, 2018).

Η μπιβαλιρουδίνη όπως και η Αργατροβάνη, συνδέονται αντιστρεπτά με το ενεργό μέρος της ελεύθερης και δεσμευμένης θρομβίνης.

#### *Ενδείξεις:*

Ενώ στην κτηνιατρική δεν αναφέρεται η χρήση των άμεσων αντιπηκτικών συστηματικά, τον τελευταίο καιρό χρησιμοποιείται η ίδια η *Hirudo medicinalis* στην τραυματιολογία, όπως συμβαίνει εξάλλου ήδη στην ιατρική του ανθρώπου. Υπάρχει μία αναφορά που περιγράφει τη χρήση των βδελλών στη θεραπεία της αληθούς πολυκυτταϊμίας σε μία γάτα (Nett & Arnold, 2001), ενώ μία άλλη αναφορά γίνεται στη θεραπεία μίας γάτας με τραύμα (Buote, 2014). Πρόσφατα έγινε μία δημοσίευση για την

ενδεχόμενη *in vitro* αντιλειτουργική δράση της (Khan & Nadhman, 2016).

Όσον αφορά την χρήση τους στον άνθρωπο, στην Ελλάδα είναι διαθέσιμη η λεπιρουδίνη για ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία τύπου II οφειλόμενης στην ηπαρίνη (HIT) και για θρομβοεμβολική νόσο για την οποία απαιτείται παρεντερική αντιθρομβωτική αγωγή και η μπιβαλιρουδίνη για ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες:*

Ενώ στην κτηνιατρική δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση τους, συνεπώς και για ανεπιθύμητες ενέργειες, στον άνθρωπο όσον αφορά στη δεσιρουδίνη, όταν χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη, περίπου το 10% των ασθενών αναπτύσσουν αντισώματα IgG, τα οποία όμως δεν έχουν συνδεθεί με αλλαγή των επιπέδων της στο πλάσμα, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική θρομβοεμβολή, αλλεργικές αντιδράσεις ή αιμορραγία (Greinacher & Eichler, 2003) και όσον αφορά στη μπιβαλιρουδίνη είναι αξιοσημείωτα μειωμένη η επίπτωση αιμορραγίας και θρομβοκυτταροπενίας (Lincoff & Kleiman, 2004).

#### **7.1.2.2 Έμμεσα:**

Ασκούν έμμεση αρνητική δράση στη θρομβίνη. Για να δράσουν όμως απαιτείται η σύνδεση με ουσίες που βρίσκονται στο πλάσμα, καθώς έχουν μικρή έως σχεδόν καθόλου ενδογενή αντιπηκτική δράση.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα ηπαρινοειδή, στα οποία περιλαμβάνονται η μη κλασματοποιημένη κλασσική ηπαρίνη (UFH), οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH), το Fondaparinux και το Danaparoid.

*Δομή-Περιγραφή:*

**UFH:** Είναι ενδογενής ουσία που συντίθεται στο ήπαρ, αλλά και σε άλλους ιστούς του οργανισμού και αποθηκεύεται σε ενδοκυτταρικά κοκκία των σιτευτικών κυττάρων και των βασίφιλων λευκοκυττάρων. Είναι βλεννοπολυσακχαρίτης και είναι ετερογενής όσον αφορά στο μέγεθος του μορίου, την αντιπηκτική δράση και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες (Douketis & Spyropoulos, 2012). Το μέγεθός της κυμαίνεται από 3,000 kDa-30,000 kDa, με μέσο όρο τα 15,000 (Douketis & Spyropoulos, 2012) (Malathi & Hiebert, 2014), το οποίο αντιστοιχεί περίπου σε 45 σακχαριδικές μονάδες (Douketis & Spyropoulos, 2012).

**LMWH:** Είναι περίπου το 1/3 του μοριακού βάρους της UFH. Έχουν μέσο μοριακό βάρος, δηλαδή 4,000-5,000 (εύρος: 2,000-9,000), το οποίο αντιστοιχεί σε 15 σακχαριδικές μονάδες.

**Fondaparinux:** Είναι συνθετικός πεντασακχαρίτης μοριακού βάρους 1,728.

**Danaparoid:** Είναι μίγμα γλυκοζαμινογλυκάνων: θειούχος ηπαρίνη, θειούχο dermatan και θειούχος χονδροϊτίνη με αντιπηκτικές ιδιότητες και μακρά διάρκεια δράσης. Εξάγεται



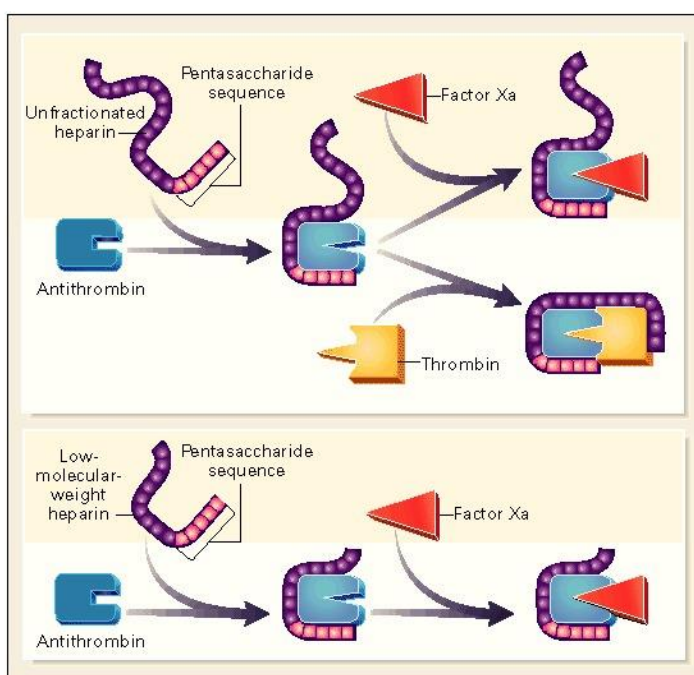
από τον εντερικό βλεννογόνο του χοίρου (Gardini & Urso, 2017).

*Μηχανισμός δράσης:*

Μέσω δύο μηχανισμών δρουν:

Συνδέονται μη αντιστρεπτά με τον παράγοντα Xa, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής της θρομβίνης.

Συνδέονται αντιστρεπτά με το σύμπλοκο θρομβίνη-αντιθρομβίνη, ενισχύοντας τη δράση της αντιθρομβίνης, με αποτέλεσμα την περαιτέρω μη αντιστρεπτή αναστολή της ήδη ενεργοποιημένης θρομβίνης. Στη συνέχεια αποσυνδέονται και επαναχρησιμοποιούνται



Εικόνα 11: Μηχανισμός δράσης ηπαρινοειδών (htt1)

Η αντιπηκτική τους δράση τους εξαρτάται από το μέγεθος της σακχαριδικής τους αλυσού, την συγγένεια προς την αντιθρομβίνη και τη δόση που χορηγείται.

- Το ηπαρινοειδές τυλίγεται γύρω από το σύμπλοκο θρομβίνης/αντιθρομβίνης. Για να επιτευχθεί απαιτείται να αποτελείται από τουλάχιστον 18 σακχαριδικές μονάδες. Τα ηπαρινοειδή με λιγότερες από 18 σακχαριδικές μονάδες μπορούν να συνδεθούν μόνο με τον παράγοντα Xa. Επίσης τα ηπαρινοειδή που έχουν τουλάχιστον 24 σακχαριδικές μονάδες μπορούν να συνδεθούν με έναν ακόμη συμπαράγοντα, τον HCII.
- Μία συγκεκριμένη αλληλουχία στη σακχαριδική αλυσω των ηπαρινοειδών είναι ένας πεντασακχαρίτης που έχει υψηλή συγγένεια με την αντιθρομβίνη (Douketis & Spyropoulos, 2012) (Alquwaizani & Buckley, 2013) (Malathi & Hiebert, 2014), επιτρέποντας την δημιουργία ενός συμπλέγματος το οποίο καθιστά την αντιθρομβίνη πιο γρήγορη στην αναστολή των παραγόντων II, Xa, IXa, XIa και XIIa (Douketis & Spyropoulos, 2012) (Malathi & Hiebert, 2014). Τα υψηλού μοριακού βάρους κλάσματα ηπαρίνης με χαμηλή συγγένεια στην αντιθρομβίνη έχουν μεγαλύτερο αποτέλεσμα στην λειτουργία των αιμοπεταλίων απ' ό τι τα LMWH με υψηλή συγγένεια με αντιθρομβίνη.
- Οι αλυσίδες της ηπαρίνης που δεν έχουν την πεντασακχαριδική αλληλουχία, έχουν την ελάχιστη αντιπηκτική δράση σε θεραπευτικές δόσεις (Douketis & Spyropoulos, 2012). Σε υψηλότερες δόσεις και ανεξάρτητα από την παρουσία του πεντασακχαρίτη, μπορούν να αναστείλουν την θρομβίνη μέσω του συμπαράγοντα ηπαρίνης II (HCII) και σε ακόμη υψηλότερες δόσεις, η χαμηλής

συγγένειας ηπαρίνη εξασθενεί την παραγωγή του παράγοντα X μέσω ανεξάρτητων της AT και HCII μηχανισμών (Douketis & Spyropoulos, 2012).

- Η διαφορά μεταξύ της κλασσικής ηπαρίνης και των χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, έγκειται στο μέγεθος στις σακχαριδικής αλύσου, το οποίο κατ' επέκταση επηρεάζει τη σύνδεση του ηπαρινοειδούς με τον παράγοντα Xa και τη θρομβίνη.

**UFH:** προλαμβάνει τον σχηματισμό ινικής και αναστέλλει την προκαλούμενη από την θρομβίνη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων V, VIII and XI. Δεν έχει, όμως, ινωδολυτική δράση και δεν μπορεί να λύσει τον ήδη υπάρχοντα θρόμβο (Alquwaizani & Buckley, 2013). Επιπροσθέτως, αναστέλλει τον σταθεροποιητικό παράγοντα του ινώδους (XIII), άρα και τη σταθεροποίηση του ινώδους και απελευθερώνει ένζυμα που υδρολύουν τα χυλομικρά και τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) (Douketis & Spyropoulos, 2012).

**LMWH:** έχουν μικρότερη αλυσίδα με αποτέλεσμα την πολύ μικρότερη αναστολή θρομβίνης μέσω του συμπλέγματος ηπαρίνη/AT/θρομβίνη, αλλά την ίδια αποτελεσματικότητα όσον αφορά την σύνδεση με τον παράγοντα Xa. Η πεντασακχαριδική αλληλουχία που απαιτείται για τη σύνδεση βρίσκεται σε λιγότερο από το 1/3 των μορίων LMWH. Επειδή μόνο οι αλυσίδες ηπαρίνης που περιέχουν τον πεντασακχαρίτη και συντίθεται από τουλάχιστον 18 σακχαριδικές μονάδες είναι ικανές να συνδέσουν την AT στη θρομβίνη, το 50-75%

των LMWH είναι μικρό σε μήκος για να καταλύσει την αναστολή της θρομβίνης. Οι αλυσίδες αυτές είναι ικανές να αδρανοποιήσουν τον παράγοντα Χα από την ΑΤ επειδή αυτή η αντίδραση δεν απαιτεί τη σύνδεση.

**Fondaparinux:** Συνδέεται αντιστρεπτά με την αντιθρομβίνη αλλάζοντας τη θέση που είναι υπεύθυνη για τη δραστηριότητα του παράγοντα Χα. Η αλλαγμένη ΑΤ σχηματίζοντας σύμπλεγμα με τον παράγοντα Χα αναστέλλει τη δράση του τελευταίου. Στη συνέχεια απελευθερώνεται και είναι διαθέσιμο για να ενεργοποιήσει άλλα μόρια ΑΤ.

**Danaparoid:** Καταλύει την αναστολή του παράγοντα Χα με έναν τρόπο εξαρτώμενο από την ΑΤ.

*Πίνακας 8: Λόγος anti-Χα/anti-Ια που περιγράφει τον βαθμό αναστολής παράγοντα Χα και Ια από το κάθε ηπαρινοειδές*

Κλασσική ηπαρίνη	Ενοξαπαρίνη	Δαλτεπαρίνη
1:1	3,8:1	2,7:1

*Οδός χορήγησης:*

**UFH:** Στο σκύλο, οι δύο κύριες οδοί είναι η υποδόρια και η ενδοφλέβια, η οποία μπορεί να γίνει με διακοπτόμενες εγχύσεις ή συνεχόμενα. Στη γάτα μόνο η υποδόρια οδός έχει εγκριθεί. Εναλλακτικοί οδοί χορήγησης περιλαμβάνουν τη δια του στόματος και την εισπνεόμενη, οι οποίες δε συστήνονται στους σκύλους (Goggs & Blais, 2019), την ενδοπνευμονική, την ενδοπεριτοναϊκή/ενδοθωρακική (Markos' Yan & Lysyakon, 2014) (Nelson & Couto, Small Animal Internal

Medicine) και την δερματική-τοπική (Malathi & Hiebert, 2014). Όταν χορηγείται δια του στόματος έχει μειωμένη απορροφητικότητα, λόγω του υψηλού αρνητικού φορτίου, του μοριακού βάρους και την αλλαγή της από τα γαστρικά υγρά. Μία μελέτη έχει δημοσιευθεί πάνω στην αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης δια μέσου του στόματος χορήγησης (Malathi & Hiebert, 2014). Στους ανθρώπους με νεφελοποίηση χορηγείται πριν από ενδοκοιλιακό χειρουργείο, μειώνοντας την πιθανότητα μετεγχειρητικής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (Malathi & Hiebert, 2014). “Ακόμη και δόσεις υψηλότερες από τις γνωστές αποτελεσματικές στον άνθρωπο, η εισπνεόμενη ηπαρίνη φαίνεται να μην έχει ανιχνεύσιμη τοπική ή συστηματική αντιπηκτική αποτελεσματικότητα στους σκύλους με την τρέχουσα μέθοδο χορήγησης” (Manion & Thomason, 2016).

**LMWH:** Η οδός χορήγησής τους είναι η υποδόρια.

**Fondaparinux:** Η οδός χορήγησής του είναι η υποδόρια. Απορροφάται πλήρως. Εκκρίνεται από τους νεφρούς αμετάβλητη.

**Danaparoid:** Δεν έχει δημοσιευθεί η χρήση του στον σκύλο και τη γάτα.

#### *Φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική:*

Εκκρίνονται από τους νεφρούς (Grebe & Jacobs, 2000).

**UFH:** Η ενέργειά της είναι άμεση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ενώ μετά από υποδόρια χορήγηση η δράση της

εμφανίζεται 1 ώρα αργότερα, γεγονός που απαιτεί υψηλότερες δόσεις στην υποδόρια χορήγηση συγκριτικά με την ενδοφλέβια (Malathi & Hiebert, 2014). Καθώς εισέρχεται στην κυκλοφορία συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος (ινωδογόνο, λιποπρωτεΐνες, σφαιρίνες, γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε ιστιδίνη, αιμοπεταλιακός παράγοντας IV, φμπρονεκτίνη, vWF) (Douketis & Spyropoulos, 2012) (Malathi & Hiebert, 2014) (McLaughlin & Marks, 2017), διαφορετικών της αντιθρομβίνης μειώνοντας την αντιπηκτική δράση. Συνδέεται επίσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα (Malathi & Hiebert, 2014). Συνδεόμενη στον παράγοντα von Willebrand αναστέλλει επίσης την εξαρτώμενη από τον vWF λειτουργία των αιμοπεταλίων. *In vitro*, συνδέεται στα αιμοπετάλια και ανάλογα με την πειραματική κατάσταση μπορεί να ενισχύσει ή να αναστείλει την συσσώρευση τους (Douketis & Spyropoulos, 2012).

**LMWH:** Μεταξύ των LMWHs υπάρχουν διαφορές στη φαρμακοκινητική, την αντιπηκτική δράση και τη δοσολογία που οφείλονται στον διαφορετικό τρόπο αποπολυμερισμού της ηπαρίνης. Αναλυτικότερα:

- Στη μειωμένη σύνδεση με πρωτεΐνες διαφορετικών της AT στο πλάσμα οφείλεται η προβλέψιμη δοσοαπάντηση των LMWHs, συγκριτικά με την UFH. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από υποδόρια χορήγηση είναι περίπου 90%.
- Η μειωμένη σύνδεση στα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα εξηγεί τον μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής των LMWH σε σχέση με την UFH,

- Η μειωμένη σύνδεση στα αιμοπετάλια και τον PF4 εξηγεί την χαμηλή επίπτωση του HIT στους ανθρώπους.
- Η μειωμένη σύνδεση των LMWH στους οστεοβλάστες έχει ως αποτέλεσμα την λιγότερη ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και μικρότερη απώλεια οστού.

Πίνακας 9: Χρόνος ημίσειας ζωής (Mischke & Schönig, 2014) (Kerl & Harnett, 2007)

Ενοξαπαρίνη		Δαλτεπαρίνη	
Σκύλος	Γάτα	Σκύλος	Γάτα
5 ώρες	110±25 λεπτά	Είναι δοσοεξαρτώμενος	106-122 λεπτά

**Fondaparinux:** Ο χρόνος ημίσειας ζωής στις γάτες είναι περίπου 9, 3 ώρες (Fiakrui & Hogan, 2012), ενώ στους σκύλους δεν έχει γίνει κάποια έρευνα.

**Danaparoid:** Δεν έχει δημοσιευθεί κάποια σχετική έρευνα

*Αλληλεπιδράσεις:*

Πίνακας 10: Αλληλεπιδράσεις ηπαρινοειδών με διάφορα φάρμακα

Ανταγωνισμός	Κορτικοστεροειδή, ινσουλίνη, ACTH
Αυξάνουν τα επίπεδα:	Διαζεπάμη
Ανταγωνίζονται τη δράση της:	Αντιϊσταμινικά, τρινιτρική γλυκερίνη, διγοξίνη και τετρακυκλίνες
Συνέργεια:	Αντιπηκτικές ουσίες (ακετυλ-σαλικυλικό οξύ, φαινυλβουταζόνη, βαρφαρίνη)

### *Ενδείξεις:*

**UFH:** Χρησιμοποιείται τοπικά σε εγκαύματα (Malathi & Hiebert, 2014), για την πρόληψη δημιουργίας συμφύσεων ινικής σε περιτονίτιδα και πυοθώρακα (Nelson & Couto, Small Animal Internal Medicine), ενδοφλέβια για την παραμονή ανοιχτής φλεβικής γραμμής.

**LMWH:** Προτείνονται για την φλεβική θρόμβωση στους σκύλους και τις γάτες.

**Fondaparinux:** Χρησιμοποιείται εναλλακτικά των UFH και LMWH για τη θρομβοεμβολή λόγω καρδιοπάθειας στη γάτα.

**Danaparoid:** Δεν έχει αναφερθεί η χρήση του στο σκύλο και τη γάτα.

### *Ανεπιθύμητες ενέργειες-Αντενδείξεις:*

Η βασική ανεπιθύμητη ενέργεια των ηπαρινοειδών είναι η αιμορραγία.

**UFH:** Κατά τη χορήγηση της κλασσικής ηπαρίνης μπορεί να προκληθεί αιμορραγία, η οποία είναι ανεξάρτητη του αντιθρομβωτικού αποτελέσματος. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην αλληλεπίδραση της ηπαρίνης με τα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Κατά την παρατεταμένη χορήγηση μπορεί να προκληθούν οστεοπόρωση, καθώς εξασθενεί τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, αναστέλλει τον σχηματισμό οστεοβλαστών και ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες, θρομβοπενία, υπερευαισθησία, μείωση της νεφρικής λειτουργίας, υπερκαλιαιμία, αλωπεκία και πριαπισμός.



Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά την κυοφορία, παρόλο που δεν διαπερνά τον πλακούντα, σε παράλληλη χορήγηση με χονδροπροστατευτικά για θεραπεία αρθρίτιδας (χωρίς να υπάρχει ειδική αλληλεπίδραση), όταν συνδυάζεται με άλλες αντιπηκτικές ουσίες και κατά την ενδομυϊκή χορήγηση, καθώς μπορεί να προκληθεί αιμάτωμα τοπικά. Συνεπώς, αντενδείκνυται η χρήση της σε υπερευαίσθησία στην συγκεκριμένη ουσία, σε θρομβοπενία, αιμορραγική διάθεση και αιμορραγικές παθήσεις. Η συνδεόμενη με τη χορήγηση ηπαρίνης θρομβοκυτταροπενία (Heparin-induced thrombocytopenia-HIT) που είναι η πιο σημαντική μη αιμορραγική ανεπιθύμητη ενέργεια στον άνθρωπο δεν αναφέρεται στους σκύλους και τις γάτες

**LMWH:** Στους σκύλους, μπορεί να σημειωθεί ελάχιστη αιμορραγία στις συνήθεις δόσεις, αλλά σε υπερδοσία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (Goggs & Blais, 2019). Στις γάτες οι αιμορραγικές επιπλοκές συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενες, μικρές και μπορούν να συμβούν σε διάφορα δοσολογικά σχήματα (Goggs & Blais, 2019). Λόγω του μεταβολισμού μέσω των νεφρών, σε ασθενείς με νεφρική νόσο μπορεί να παραταθεί ο χρόνος ημίσειας ζωής. Συνεπώς, αντενδείκνυται η χρήση τους σε νεφρική νόσο. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στη διακοπή, η οποία θα πρέπει να γίνεται σταδιακά και όχι απότομα καθώς μπορεί να εμφανιστεί αντισταθμιστική υπερπηκτικότητα (Bijsterveld, Moons, Meijers, & Tijssen, 2002), σε ζώα που δέχονται φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη (ασπιρίνη και βαρφαρίνη),

μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, χονδροπροστατευτικά, κατά την ενδομυϊκή χορήγηση (αιμάτωμα τοπικά). Να μην αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα ενέσιμα.

**Fondaparinux:** Στον σκύλο δεν έχει δημοσιευθεί η χρήση του. Στη γάτα δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω όμως της απέκκρισης από τους νεφρούς, δεν θα πρέπει να χορηγείται σε νεφρική νόσο.

**Danaparoid:** Δεν έχει δημοσιευθεί η χρήση του στον σκύλο και τη γάτα.

#### *Έλεγχος αντιθρομβωτικού αποτελέσματος-Monitoring:*

**UFH:** Η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης ελέγχεται μέσω του aPTT (Alquwaizani & Buckley, 2013) (McLaughlin & Marks, 2017). Η αδρανοποίηση των παραγόντων II, X, IX μπορεί να μετρηθεί καθορίζοντας τα επίπεδα του anti-IIa, anti-Xa, τα επίπεδα του ATIII (Malathi & Hiebert, 2014) ή μόνο του anti-Xa (Trevor & Scott, 2016). Γίνονται και έρευνες πάνω στον έλεγχο της θεραπείας με ηπαρίνης μέσω της θρομβοελαστογραφίας (McLaughlin & Marks, 2017). Συνιστάται στους σκύλους ο anti-Xa να κυμαίνεται μεταξύ 0,35-0,7U/ml, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος της θρόμβωσης, αν και παραμένει ένας κίνδυνος ελάχιστης αιμορραγίας, ενώ αντίστοιχη σύσταση δεν μπορεί να τεκμηριωθεί στις γάτες (Sharp & deLAforcade, 2019).

**LMWH:** Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποδεικνύουν αυστηρές συστάσεις στους σκύλους και τις γάτες (Sharp & deLAforcade, 2019). Γίνεται μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς.

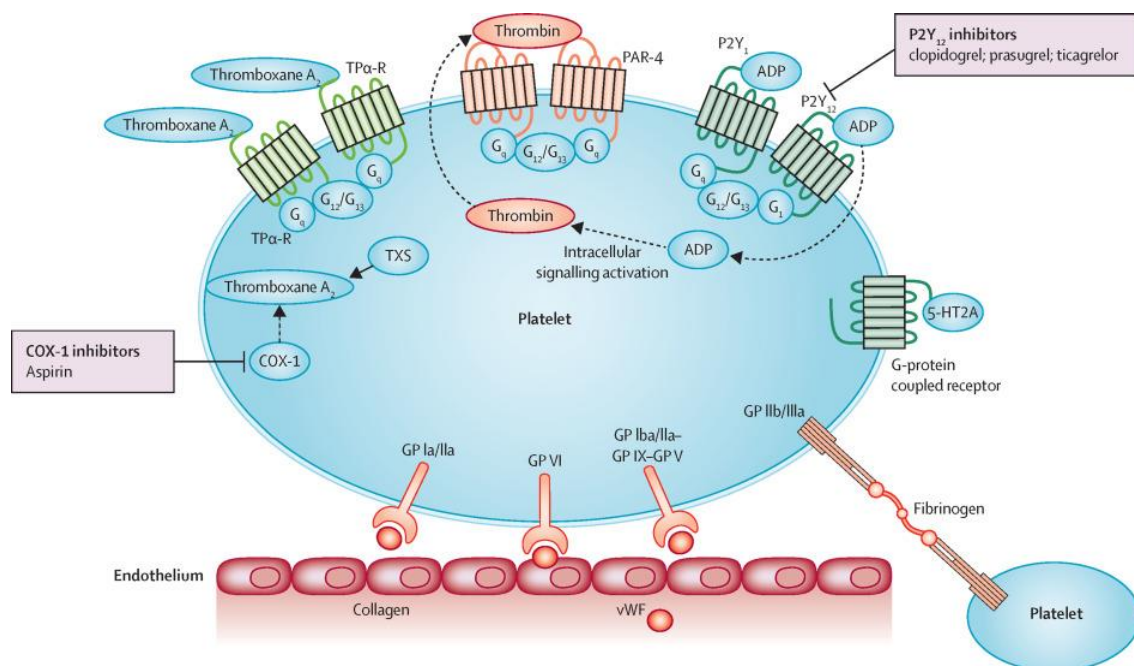
Οι PT και aPTT δεν είναι ενδεικτικοί της θεραπείας, αλλά ο παρατεταμένος aPTT είναι δείκτης υπερδοσίας. Η μέτρηση της δραστηριότητα του anti-Xa είναι η καλύτερη μέθοδος (Trevor & Scott, 2016). Οι διαφορές στους λόγους anti-Xa/anti-IIa μεταξύ των LMWHs δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία. Άλλες μέθοδοι είναι η θρομβοελαστογραφία (Alwood AJ & Downend , 2007).

**Fondaparinux:** Δεν απαιτείται έλεγχος, λόγω της προβλέψιμης φαρμακοκινητικής

**Danaparoid:** Δεν έχει δημοσιευθεί η χρήση του στο σκύλο και τη γάτα.

## 7.2. Αντιαιμοπεταλιακά

Ταξινομούνται στους μη αντιστρεπτούς αναστολείς κυκλοοξυγενάσης (ακετυλ-σαλικυλικό οξύ, trifrusal), στους αναστολείς του υποδοχέα ADP (κλοπιδογρέλη, ticagrelor, cangrelor, prasugrel, ticlopidine), στους αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (cilostazol), στους ανταγωνιστές του ενεργοποιημένου από πρωτεάση υποδοχέα-PAR-1 (Voraparaxar), στους αναστολείς της GPIIb/IIIa (Abciximab, Ertifibatide, Tirofiban), στους αναστολείς αδενοσίνης (Dipyridamole) και στους αναστολείς της θρομβοξάνης (αναστολείς συνθάσης θρομβοξάνης, ανταγωνιστές υποδοχέα θρομβοξάνης – terutroban).



Εικόνα 12 Συνοπτικό σχέδιο για τη δράση των αντιαιμοπεταλιακών (www)

### **7.2.1 Μη αντιστρεπτοί αναστολείς κυκλοοξυγενάσης- Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ:**

#### *Δομή-Περιγραφή:*

Είναι ένας ακετυλομεταφορέας του σαλικυλικού οξέος. Είναι ασθενές οξύ.

#### *Μηχανισμός δράσης:*

Αναστέλλει μη αντιστρεπτά την κυκλοοξυγενάση COX-1 των αιμοπεταλίων και τροποποιεί την ενζυματική δραστηριότητα της κυκλοοξυγενάσης COX-2 των αιμοπεταλίων. Η κυκλοοξυγενάση COX-1 είναι απαραίτητο ένζυμο για τη σύνθεση θρομβοξάνης A<sub>2</sub>, η οποία προκαλεί τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και η κυκλοοξυγενάση COX-2 είναι απαραίτητο ένζυμο για τη σύνθεση των προσταγλανδινών, οι οποίες είναι ορμόνες, κυρίως υπεύθυνες για τη μεταφορά του ερεθίσματος του πόνου στον εγκέφαλο. Σε χαμηλές δοσολογίες εμποδίζει τη σύνθεση της θρομβοξάνης, ενώ σε υψηλότερες δοσολογίες, εμποδίζεται και η σύνθεση των προσταγλανδινών.

#### *Οδός χορήγησης:*

Δια του στόματος

#### *Φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική:*

Μετά την κατάποση απορροφάται γρήγορα στον στόμαχο κάτω από όξινες συνθήκες που επικρατούν, ενώ στο λεπτό έντερο απορροφάται αργά καθώς επικρατούν αλκαλικές συνθήκες. Το 50-80% του σαλικυλικού συνδέεται στο αίμα με τις αλβουμίνες, ενώ το υπόλοιπο παραμένει ελεύθερο και

ενεργό. Το 80% μεταβολίζεται δημιουργώντας σύζευξη με ένα γλυκουρονίδιο στο ήπαρ και εκκρίνεται από τους νεφρούς.

#### *Ενδείξεις:*

Συστήνεται ως μόνο αντιθρομβωτικό στις γάτες με κίνδυνο αρτηριακής εμβολής και συνδέεται με 75% πιθανότητα εμφάνισης υποτροπής μέσα σε 12 μήνες από ένα γεγονός και είναι κατώτερο της κλοπιδογρέλης για την ΑΤΕ γάτας (Hogan & Fox, Secondary prevention of cardiogenic arterial thromboembolism in the cat: The double-blind, randomized, positive-controlled feline arterial thromboembolism; clopidogrel vs. aspirin trial (FAT CAT), 2015). Δύο αναδρομικές μελέτες ταυτοποίησαν την υποτροπή ΑΤΕ σε 20–28% περιπτώσεων (Smith & Tobias, Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992 – 2001) and long - term management with low - dose aspirin in 24 cases, 2003) (Schoeman, 1999). Δεν υπάρχουν συστάσεις για το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Προτείνεται για την πρόληψη της ΑΤΕ στους σκύλους, 2-3 ημέρες πριν το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα, αν και η έναρξή του μετά από αρτηριακή προσβολή μπορεί να είναι ακόμη αποτελεσματική στην πρόληψη της θρόμβωσης. Όσον αφορά στη χρήση του για την φλεβική θρόμβωση δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που ενθαρρύνουν ή αποθαρρύνουν τη χρήση του.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες-προσοχή στη χορήγηση:*

Αιμορραγίες, γαστρεντερικά έλκη, επιληπτικές κρίσεις, ακόμη και θάνατος. Στις γάτες λείπει ένα γλυκουρονίδιο που βοηθά στην απέκκριση της ασπιρίνης, γεγονός που την καθιστά ευαίσθητη σε τοξίκωση. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στους νεφροπαθείς.

*Έλεγχος αντιθρομβωτικού αποτελέσματος-monitoring:*

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα τροποποίησης της θεραπείας με σκοπό της αναστολή των αιμοπεταλίων μέσω της αγκρεκομετρίας στους σκύλους, καθώς υπάρχουν στοιχεία που οδηγούν στο συμπέρασμα πως ο έλεγχος του αντιθρομβωτικού αποτελέσματος μέσω της συγκεκριμένης δοκιμής συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο αρτηριακής θρομβοεμβολής (Sharp & deLaforgade, 2019). Αντίστοιχες αναφορές δεν υπάρχουν στη γάτα.

### **7.2.2 Ανταγωνιστές υποδοχέα ADP:**

*Δομή-περιγραφή:*

**Κλοπιδογρέλη:** Ανήκει στις θειενοπυριδίνες.

**Ticagrelor:** Ανήκει στις κυκλοπεντυλτριαζολοπυριμιδίνες

*Μηχανισμός δράσης:*

**Κλοπιδογρέλη:** Αναστέλλει μη αντιστρεπτά τον υποδοχέα του ADP2Y<sub>12</sub> της μεμβράνης των αιμοπεταλίων (Hogan & Andrews, Antiplatelet effects and pharmacodynamics of clopidogrel in cats, 2004), με αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από άλλα αιμοπετάλια.

**Ticagrelor:** Συνδέεται γρήγορα και αντιστρεπτά με τον υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> των αιμοπεταλίων, μπλοκάροντας την συσσώρευσή τους.

*Οδός χορήγησης:*

Χορηγούνται δια του στόματος

*Φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική:*

**Κλοπιδογρέλη:** Μετά την κατάποση, το 1-5% του φαρμάκου μετατρέπεται σε ενεργό μεταβολίτη. Το 85% περίπου υδρολύεται στο ήπαρ παράγοντας έναν ανενεργό μεταβολίτη και το υπόλοιπο ποσοστό μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450. Σε αυτού του είδους τον μεταβολισμό οφείλεται η αργή έναρξη της δράσης του φαρμάκου (Zhang & Lauver, 2016). Όσον αφορά στο σκύλο δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος ο μεταβολισμός στο ήπαρ.

**Ticagrelor:** Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2 ώρες στο σκύλο (Ravnefjord & Weilitz, Evaluation of ticagrelor pharmacodynamic interactions with reversibly binding or non-reversibly binding P2Y (12) antagonists in an ex-vivo canine model, 2012). Όσον αφορά στη γάτα δεν έχουν βρεθεί δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία. Δεν επηρεάζεται από την ηπατική και νεφρική λειτουργία.

*Ενδείξεις:*



**Κλοπιδογρέλη:** Στους σκύλους και τις γάτες χορηγείται για την πρόληψη της αρτηριακής θρόμβωσης. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις υπέρ ή κατά της μονοθεραπείας για φλεβική θρόμβωση στους σκύλους και τις γάτες.

**Ticagrelor:** Για την πρόληψη της αρτηριακής θρομβοεμβολής στους σκύλους φαίνεται πως είναι ασφαλές φάρμακο (Goggs & Blais, 2019).

*Ανεπιθύμητες ενέργειες-Προσοχή στη χορήγηση:*

**Κλοπιδογρέλη:** Γαστρεντερικές διαταραχές

**Ticagrelor:** Στον σκύλο και τη γάτα είναι ακόμη σε πειραματικό στάδιο. Στον άνθρωπο η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αιμορραγία και η δύσπνοια, χωρίς όμως να μπορεί να αιτιολογηθεί (Nawarskas & Clark, Ticagrelor: a novel reversible oral antiplatelet agent, 2011).

*Έλεγχος αντιθρομβωτικού αποτελέσματος-Monitoring:*

**Κλοπιδογρέλη:** Με τη μέθοδο της αγκρεγκομετρίας μελετώντας την ικανότητα συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, χωρίς όμως να υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να στηρίζουν την άποψη αυτή.

### **7.2.3 Αναστολείς υποδοχέων GbIIb/IIIa-Abciximab:**

Δεν είναι εγκεκριμένο φάρμακο, καθώς δεν υπάρχουν δημοσιεύσεις όσον αφορά στη χρήση του στα ζώα.

*Δομή-Περιγραφή:*

Είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με μοριακό βάρος 50.000 Daltons.

*Οδός χορήγησης:*

Ενδοφλέβια

*Μηχανισμός δράσης:*

Αναστέλλει τη συσσώρευση των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, ανταγωνίζοντας τους υποδοχείς γλυκοπρωτεΐνης GbIIb/IIIa.

*Φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική:*

Άμεσα μετά τη έγχυση συνδέεται απευθείας με τις γλυκοπρωτεΐνες GbIIb/IIIa.

*Ενδείξεις:*

Φαίνεται πως μπορεί να είναι ασφαλές φάρμακο για την πρόληψη της αρτηριακής θρομβοεμβολής στο σκύλο και τη γάτα (Goggs & Blais, 2019).

*Ανεπιθύμητες ενέργειες-Προσοχή στη χορήγηση:*

Λόγω του μακρού αντιαιμοπεταλιακού αποτελέσματος, δεν μπορεί να αναστραφεί η δράση του παρά μόνο με χορήγηση αιμοπεταλίων.

*Έλεγχος αντιθρομβωτικού αποτελέσματος-Monitoring:*

Με τη μέθοδο της αγκρεγομετρίας

### 7.3 Θρομβολυτικά

Αν και η ταξινόμηση των θρομβολυτικών είναι ποικίλη, η ειδικότητα ινικής και η προέλευση ( ανθρώπινη ή βακτηριδιακή) είναι δύο σημαντικά χαρακτηριστικά. Διακρίνονται σε πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς. Ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των θρομβολυτικών είναι η ικανότητα άμεσης ή έμμεσης κατάλυσης της μετατροπής του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Οι έρευνες και η ανάπτυξη νεότερων θρομβολυτικών κατευθύνονται προς την αύξηση της ειδικότητας ινικής βελτιώνοντας με αυτό τον τρόπο την αντοχή στην αδρανοποίηση από τον αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1 (PAI-1) (Vanscoy & Koermer, 2003). Τα θρομβολυτικά με μεγαλύτερη ειδικότητα ινικής έχουν αυξημένη αποτελεσματικότητα στην λύση του θρόμβου μεγαλύτερης ηλικίας, όπως και στη μείωση του κινδύνου ακούσιας αιμορραγίας (Vanscoy & Koermer, 2003). Τα θρομβολυτικά δρουν ενισχύοντας την ινωδόλυση, μέσω της προαγωγής της μετατροπής του πλασμινογόνου σε πλασμίνη και μέσω της κυριαρχίας τους στους αναστολείς των δύο αυτών παραγόντων της ινωδόλυσης (Patel & Mody, 1999), δηλαδή την αντιπλασμίνη ( αναστολή πλασμίνης) και τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 και 2 (PAI-1,-2). Στα πρώτης γενιάς ανήκουν η στρεπτοκινάση και η ουροκινάση, στα δεύτερης γενιάς ανήκουν η προουροκινάση, το σύμπλεγμα anisoylated plasminogenstreptokinase activator complex και ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου (tPA) και στα τρίτης γενιάς ανήκουν οι ανασυνδυασμένοι ενεργοποιητές πλασμινογόνου (rt-PA): rateplase, tenecteplase, duteplase, monteplase, lanoprase, pamiteplase, amediplase, desmoteplase, staphylokinase. Άλλοι

ενεργοποιητές του πλασμινογόνου είναι οι TSV-PA, Haly-PA, LV-PA, GHRP-scu-PA-32K, GHRP-SYQ-K2S.

#### *Δομή-Περιγραφή:*

**Στρεπτοκινάση:** Είναι μία κεκαθαρμένη βακτηριδιακή πρωτεΐνη απομονωμένη από την ομάδα C κατά Lancefield του *b-hemolytic streptococci* (Whelan & O'Toole, 2007). Είναι μονής αλυσίδας πολυπεπίδιο με μοριακό βάρος 47 kDa (Adivitiya & Khasa, 2016) .

**Ουροκινάση:** Είναι μία πρωτεάση σερίνης, μικρού μοριακού βάρους (2,000 daltons) αλυσίδα A που συνδέεται με δισουλφιδικούς δεσμούς σε μία αλυσίδα B μεγάλου μοριακού βάρους (30,400 daltons), που βρίσκεται στα ούρα των θηλαστικών σε μικρές συγκεντρώσεις. Είναι ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής πλασμινογόνου.

**Alteplase:** Πρόκειται για ανασυνδυασμένο ενεργοποιητή πλασμινογόνου, μοριακού βάρους 70 kDa (Adivitiya & Khasa, 2016).

#### *Οδός χορήγησης:*

Χορηγούνται ενδοφλέβια, αλλά προτιμάται η τοπική ενδαγγειακή χορήγηση καθώς μειώνεται στο ελάχιστο η βασική ανεπιθύμητη ενέργεια που είναι η αιμορραγία.

**Στρεπτοκινάση:** Σε μία έρευνα έχει χορηγηθεί σε σκύλο τοπικά στον θρόμβο με καλά αποτελέσματα (Kim & Park, Unilateral femoral arterial thrombosis in a dog with malignant mammary gland tumor: clinical and thermographic findings

and successful treatment with local intra-arterial administration of streptokinase, 2012).

**Ουροκινάση:** Έχει αναφερθεί η επιτυχής θρομβόλυση σε γάτα δια ενδοαρτηριακής χορήγησης της ουροκινάσης (Koyama & Matsumoto, 2010).

**Alteplase:** Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία σκύλος με θρόμβο στη ουροδόχο κύστη, στον οποίο χορηγήθηκε εντός της ουροδόχου κύστης (Hooi & Lemetayer, 2017).

*Μηχανισμός δράσης:*

**Στρεπτοκινάση:** Συνδέεται στο πλασμινογόνο μη ομοιοπολικά, σχηματίζοντας σύμπλεγμα 1:1, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των άλλων πλασμινογόνων σε πλασμίνη (Arcasoy & Kreit, 1999). Η δράση είναι ειδική του είδους, δηλαδή δρα σε είδη στα οποία δρα και το βακτήριο από το οποίο προέρχεται (Gladysheva & Turner, 2003). Δεν είναι ειδική της ινικής και έχει έμμεση δράση στο πλασμινογόνο (Adivitiya & Khasa, 2016).

**Ουροκινάση:** Η ουροκινάση μετατρέπει άμεσα το πλασμινογόνο σε πλασμίνη (Arcasoy & Kreit, 1999). Είναι μη ειδική της ινικής (Adivitiya & Khasa, 2016).

**Alteplase:** είναι ειδικό ινικής και έχει άμεση δράση στο πλασμινογόνο (Adivitiya & Khasa, 2016). Συγκεκριμένα, συνδέεται μόνο στην ινική που είναι συνδεδεμένη με το πλασμινογόνο, με αποτέλεσμα την επιλεκτική ινολύση στο σημείο του θρόμβου (Hooi & Lemetayer, 2017).

### *Ενδείξεις:*

Οι κτηνιατρικές αναφορές είναι περιορισμένες. Τα περισσότερα περιστατικά αφορούν σε καρδιακές νόσους στη γάτα, αν και η πνευμονική εμβολή και αρτηριακή εμβολή έχει αναφερθεί και στο σκύλο (Kim & Park, Unilateral femoral arterial thrombosis in a dog with malignant mammary gland tumor: clinical and thermographic findings and successful treatment with local intra-arterial administration of streptokinase, 2012) και στη γάτα σε πειραματικές και κλινικές μελέτες (Whelan & O'Toole, 2005) (Johnson & Lappin, 1999). Επιτυχής θρομβόλυση με ενδοαρτηριακή χορήγηση ουροκινάσης έχει αναφερθεί σε μία μόνο γάτα με αρτηριακή θρομβοεμβολή (Koyama & Matsumoto, 2010) και η πειραματική χορήγηση rtPA σε σκύλους (Hong & Huang, 2006).

### *Ανεπιθύμητες ενέργειες-Προσοχή στη χορήγηση:*

Γενικά τα θρομβολυτικά όταν χορηγούνται συστηματικά ενδοφλέβια μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία, γεγονός που περιορίζεται με την τοπική ενδαγγειακή χορήγηση του φαρμάκου. Επίσης το σύνδρομο επαναιμάτωσης με συνέπεια την υπερκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί μετά την αποκατάσταση της κυκλοφορίας.

**Στρεπτοκινάση:** Σε μία κλινική περίπτωση σκύλου με θρόμβωση μηριαίας που χρησιμοποιήθηκε τοπικά ενδοαρτηριακά δεν προκλήθηκε σοβαρή αιμορραγία ή

σύνδρομο επαναιμάτωσης με υπερκαλιαιμία και οξέωση (Kim & Park, Unilateral femoral arterial thrombosis in a dog with malignant mammary gland tumor: clinical and thermographic findings and successful treatment with local intra-arterial administration of streptokinase, 2012). Η υπερκαλιαιμία ως αποτέλεσμα της επαναιμάτωσης του νεκρωμένου ιστού, λόγω της απελευθέρωσης καλίου από τα κύτταρα (Goncalves & Penderis, 2008).

**Ουροκινάση:** Σε μία γάτα που εφαρμόστηκε και ενδοφλέβια αλλά και ενδοαρτηριακά τοπικά στον θρόμβο δεν προκλήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (Koyama & Matsumoto, 2010).

**Alteplase:** Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους της δεν απορροφάται καλώς στη συστηματική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις να είναι μειωμένες (Hooi & Lemetayer, 2017). Η μέγιστη ανεπιθύμητη ενέργεια στην χορήγησή της εντός της ουροδόχου κύστης είναι η συνεχής αιμορραγία, σε περίπτωση που δεν υπάρχει ακεραιότητα του τοιχώματος της κύστης ή συνυπάρχουν διαταραχές πήξης.

*Έλεγχος αντιθρομβωτικού αποτελέσματος-Monitoring:*

**Στρεπτοκινάση:** Απαιτεί εντατική νοσηλευτική φροντίδα και έλεγχο, που περιλαμβάνουν το συνεχές ηλεκτροκαρδιογράφημα, την μέτρηση της πίεσης, την υποστηρικτική χορήγηση οξυγόνου και τη μέτρηση των ηλεκτρολυτών και της πήξης.

**Ουροκινάση:** Η μέτρηση των PT και aPTT πριν την χορήγηση συστήνεται σε ασθενείς με γνωστή διαταραχή της πήξης ή έχει θεραπευθεί προηγουμένως με κάποιο άλλο αντιπηκτικό ή θρομβολυτικό.

**Alteplase:** Κατά τη διάρκεια και μετά της ενδοφλέβιας χορήγησης, απαιτείται ο έλεγχος του αντιθρομβωτικού αποτελέσματος, που μπορεί να επιτευχθεί με τη μέτρηση του PT και aPTT, της συγκέντρωσης του ινωδογόνου ή και με την θρομβοελαστογραφία (Hooi & Lemetayer, 2017). Όταν χορηγείται εντός της ουροδόχου κύστης πρέπει να γίνεται έλεγχος για συμπτώματα κυστίτιδας και τοπικής περιτονίτιδας (Hooi & Lemetayer, 2017).



Πίνακας 11: ορθολογική χρήση αντιθρομβωτικών στους σκύλους (Goggs & Blais, 2019)

Αντιαιμοπεταλιακά	Αντιπηκτικά
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τα αντιαιμοπεταλιακά είναι πιο αποτελεσματικά από τα αντιπηκτικά για την πρόληψη της ΑΤΕ στους σκύλους (λόγω της μη συχνής εμφάνισης ΑΤΕ, η συγκεκριμένη οδηγία μπορεί να ενέχει κινδύνους)</li> <li>• Η κλοπιδογρέλη είναι πιο αποτελεσματική από το ακετυλ-σαλικυλικό οξύ σε σκύλους με κίνδυνο ΑΤΕ</li> <li>• Τα Abciximab και ticagrelor φαίνονται ασφαλή και μπορούν να είναι αποτελεσματικά.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τα αντιπηκτικά είναι πιο αποτελεσματικά από τα αντιαιμοπεταλιακά για την πρόληψη της VTE και της διροφιλαρίωσης στους σκύλους.</li> <li>• Τα αντιπηκτικά μπορεί να είναι επίσης αποτελεσματικά για την πρόληψη της ΑΤΕ στους σκύλους</li> <li>• Προτείνεται οι LMWH να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση λόγω των λιγότερων επιπλοκών και της αξιόπιστης βιοδιαθεσιμότητάς τους συγκρινόμενα με την UFH.</li> <li>• Προτείνεται οι Doacs να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση από την UFH, λόγω της αποδεδειγμένης ίδιας αποτελεσματικότητας σε συνδυασμό με την αξιόπιστη φαρμακοκινητική και την εύκολη δια του στόματος χορήγηση.</li> <li>• Προτείνεται η χρήση είτε direct Xa inhibitors είτε LMWH</li> <li>• Προτείνεται οι UFH ή LMWH να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση από τα VKAs.</li> <li>• Προτείνεται οι Doacs να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VTE</li> </ul> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής (Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ ή Κλοπιδογρέλη) με ηπαρινοειδή ( UFH ή LMWH) μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή για σκύλους σε υψηλό κίνδυνο για VTE και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΑΤΕ</li> </ul> <p>Προτείνεται να λαμβάνεται υπόψη η χορήγηση κλοπιδογρέλης ή ασπιρίνης με LMWH σε σκύλους με κίνδυνο ΑΤΕ.</p>	

Πίνακας 12: ορθολογική χρήση αντιθρομβωτικών στις γάτες (Goggs & Blais, 2019)

Αντιαιμοπεταλιακά	Αντιπηκτικά
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συστήνεται η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για την πρόληψη της ΑΤΕ στις γάτες.</li> <li>• Συστήνεται να χρησιμοποιείται η κλοπιδογρέλη αντί του ακετυλ-σαλικυλικού οξέος, σε γάτες με κίνδυνο για ΑΤΕ</li> <li>• Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία όσον αφορά στη χρήση του ακετυλ-σαλικυλικού οξέος ή της κλοπιδογρέλης σε γάτες με κίνδυνο VTE</li> <li>• Το Abciximab είναι ασφαλές και αποτελεσματικό</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Προτείνονται τα αντιπηκτικά από τα αντιαιμοπεταλιακά για την πρόληψη της VTE στις γάτες</li> <li>• Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία όσον αφορά τη χρήση των αντιπηκτικών για ΑΤΕ στις γάτες</li> <li>• Προτείνεται LMWH να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση λόγω του θετικού ασφαλούς αποτελεσματικού προφίλ των LMWH συγκρινόμενα με την UFH.</li> <li>• Προτείνεται οι Doacs να ληφθούν υπόψη στις γάτες λόγω του αξιόπιστου φαρμακοκινητικού και ευνοϊκού αρχικού ασφαλούς προφίλ</li> <li>• Προτείνεται η χρήση είτε direct Xa inhibitors είτε LMWH</li> <li>• Προτείνεται οι UFH ή LMWH να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση από τα VKAs</li> <li>• Προτείνεται οι Doacs να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση από τα VKAs</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VTE Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής (Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ ή Κλοπιδογρέλη) με ηπαρινοειδή ( UFH ή LMWH) μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή για σκύλους σε υψηλό κίνδυνο για VTE και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας.</li> <li>• ΑΤΕ προτείνεται να λαμβάνεται υπόψη η χορήγηση κλοπιδογρέλης ή ασπιρίνης με LMWH σε σκύλους με κίνδυνο ΑΤΕ.</li> </ul>	

## 8. Προσωρινή-πρώιμη ή μόνιμη διακοπή αντιθρομβωτικής θεραπείας

Η απόφαση για τη διακοπή της αντιθρομβωτικής θεραπείας θα πρέπει να συνυπολογίζει τα παρακάτω:

- Λόγος διακοπής (π.χ. χειρουργική επέμβαση προγραμματισμένη ή επείγουσα, υπερδοσία, τοξίκωση, ολοκλήρωση θεραπείας)
- Χρόνος διακοπής: Η διακοπή μπορεί να είναι πρώιμη, προγραμματισμένη ή επείγουσα ή η ολοκλήρωση της θεραπείας
- Διαθέσιμο αντίδοτο: Για κάποια αντιθρομβωτικά φάρμακα υπάρχουν αντίδοτα που αναστρέφουν τη δράση τους, για κάποια άλλα, όμως, όχι, συνεπώς απαιτείται η σταθεροποίηση του ασθενούς κυρίως με μετάγγιση ολικού αίματος ή παραγώγων του.
- Κίνδυνος θρόμβωσης πριν και μετά τη διακοπή
- Λύση του θρόμβου και δυνατότητα λύσης υποκείμενων προθρομβωτικών καταστάσεων: Η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι επ' αόριστον ή να σταματά, με τη λύση του θρόμβου και την αντιμετώπιση των υποκείμενων καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε μία επόμενη θρόμβωση.
- Εξισορρόπηση του κινδύνου αιμορραγίας-θρόμβωσης: Σε ασθενείς που απαιτείται επεμβατική διαδικασία ( π.χ. Χειρουργείο, βιοψία), αυτή η ισορροπία είναι ιδιαίτερος ευαίσθητη και εξαρτάται από τον υποκείμενο κίνδυνο για θρόμβωση και αιμορραγία, όπως και από τον τύπο της διαδικασίας.
- Rebound υπερπηκτικότητας: Σε μία πιλοτική μελέτη αναφέρεται η αύξηση της παραγωγής της θρομβίνης μετά την απότομη διακοπή της υποδόριας χορήγησης κλασσικής ηπαρίνης στους σκύλους (Mays & Dorman, 2018). Όσον αφορά στη διακοπή της ενοξαπαρίνης δεν περιγράφεται το rebound effect (Goodman SG & Barr, 2000) (Xiao & Theroux, Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecularweight heparin and with a

direct thrombin inhibitor., 1998) (Hansen & Naalsund, 2000), ενώ κατά τη διακοπή της δαλτεπαρίνης μπορεί να συμβεί, αλλά σε μικρότερο βαθμό από την διακοπή της κλασσικής (Bijsterveld, Moons, Meijers, & Tijssen, 2002).

*Παρακάτω αναφέρονται οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της διακοπής της αντιθρομβωτικής θεραπείας στο σκύλο και τη γάτα (Brainard & Buriko, 2019):*

### **Κίνδυνος θρόμβωσης:**

Σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται για επεμβατικές διαδικασίες,

Σε ασθενείς με χαμηλό ή μέσο κίνδυνο θρόμβωσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της θεραπείας πριν τη διενέργεια επεμβατικών διαδικασιών

### **Είδος επέμβασης:**

Σε επεμβάσεις που η χειρουργική αιμορραγία μπορεί να είναι καταστροφική (π.χ. νευροχειρουργική) ή αδύνατο να ελεγχθεί (π.χ. διαδερμική βιοψία νεφρού), είναι φρόνιμο να διακοπεί ή αλλαχθεί η θεραπεία.

Σε λιγότερο επεμβατικές διαδικασίες (π.χ. εξαγωγή δοντιού ή αφαίρεση μάζας στον κορμό) ή σε εκείνες που η αιμορραγία μπορεί να διευθετηθεί με ταμπονάρισμα (π.χ. χειρουργείο σε περιφερικό άκρο), η θεραπεία συνεχίζεται εάν ο κίνδυνος για θρόμβωση είναι υψηλός χωρίς αυτή. Επισημαίνεται πως αυτοί οι ασθενείς μπορεί να είναι ενεργοποιημένοι σε άλλα φάρμακα με ευνοϊκή φαρμακοκινητική για τη διεγχειρητική περίοδο.

### **Χρόνος διακοπής:**

Αντιαιμοπεταλιακά: Η ζωή των αιμοπεταλίων είναι  $6.0 \pm 1.1$  ημέρες στους σκύλους (Heilmann & Friese, 1993) και πιθανόν μικρότερη στις γάτες (Jacobs & Boyce, 1986) και στην κυκλοφορία εισάγονται συνεχώς νέα αιμοπετάλια. Συνεπώς, η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας 5-7 ημέρες πριν από την αναμενόμενη χειρουργική αιμορραγία, δεν θα επηρεάσει την αιμόσταση.

***Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται ή να διακόπτεται 5-7 ημέρες πριν από προγραμματισμένο χειρουργείο σε σκύλους και γάτες υψηλού κινδύνου;***

- α. Συνιστάται η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ένα αντιαιμοπεταλιακό να συνεχίζεται (το όφελος από τη διακοπή της θεραπείας είναι μικρό, συγκρινόμενο με τον κίνδυνο της αιμορραγίας λόγω της αναστολής των αιμοπεταλίων που είναι μικρός).
- β. Συνιστάται να διακόπτεται το ένα φάρμακο στην περίπτωση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (η αιμορραγία μπορεί να είναι μεγαλύτερη συγκρινόμενη με την αντιαιμοπεταλιακή μονοθεραπεία)
- γ. Προτείνεται σε αυτούς τους ασθενείς που είναι σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας να δίνεται περισσότερη προσοχή στη χειρουργική αιμόσταση.

***Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται ή να διακόπτεται 5-7 ημέρες πριν από προγραμματισμένο χειρουργείο σε σκύλους και γάτες χαμηλού/μέτριου κινδύνου;***

- α. Συνιστάται η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας πριν το προγραμματισμένο χειρουργείο.

***Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία πρέπει να διακόπτεται 24 ώρες πριν ή 5-7 ημέρες πριν από προγραμματισμένο χειρουργείο σε σκύλους και γάτες υψηλού κινδύνου;***

α. Δεν συνιστάται η διακοπή 5 ημέρες πριν το προγραμματισμένο χειρουργείο

***Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία πρέπει να διακόπτεται 24 ώρες πριν ή 5-7 ημέρες πριν από προγραμματισμένο χειρουργείο σε σκύλους και γάτες χαμηλού/μέτριου κινδύνου;***

α. Συνιστάται η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας 5 ημέρες πριν το χειρουργείο.

Ηπαρινοειδή (UFH/LMWH):

***Η αντιπηκτική θεραπεία με UFH/LMWH πρέπει να συνεχίζεται ή να διακόπτεται 24 ώρες πριν το προγραμματισμένο χειρουργείο σε σκύλους και γάτες υψηλού κινδύνου;***

α. Συνιστάται να μη διακόπτεται η ηπαρινοθεραπεία (Θεωρείται πως οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης είναι πιθανότερο να υποφέρουν από τις συνέπειες της θρόμβωσης που ακολουθείται από τη διακοπή της ηπαρινοθεραπείας, παρά από τη νοσηρότητα και θνητότητα λόγω αιμορραγίας που συνδέεται με την επέμβαση).

β. Συνιστάται το προγραμματισμένο χειρουργείο να διενεργείται στο ναδίρ του αντιπηκτικού αποτελέσματος (περίπου 6–8 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση)

γ. Προτείνεται σε αυτούς τους ασθενείς που είναι σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας να δίνεται περισσότερη προσοχή στη χειρουργική αιμόσταση.

***Η αντιπηκτική θεραπεία με UFH/LMWH πρέπει να συνεχίζεται ή να διακόπτεται 24 ώρες πριν το προγραμματισμένο χειρουργείο σε σκύλους και γάτες χαμηλού/μέτριου κινδύνου;***

α. Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η μείωση της κλασσικής ηπαρίνης (UFH) ή η διακοπή των μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών (LMWH) πριν την επέμβαση (η μείωση ή διακοπή της ηπαρινοθεραπείας μπορεί να περιορίσει την αιμορραγία διεγχειρητικά χωρίς αξιοσημείωτη αύξηση του κινδύνου της θρόμβωσης).

**Χρόνος επανέναρξης της θεραπείας:**

***Η επανέναρξη της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει γίνεται 24 ώρες μετά το χειρουργείο ή 3–5 ημέρες μετά σε σκύλους και γάτες υψηλού κινδύνου;***

α. Συνιστάται η αντιθρομβωτική θεραπεία να ξεκινά όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά το χειρουργείο δεδομένου ότι δεν θα οδηγήσει σε αιμορραγία.

***Η επανέναρξη της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να γίνεται 24 ώρες μετά το χειρουργείο ή 3–5 ημέρες μετά σε σκύλους και γάτες χαμηλού/μέτριου κινδύνου;***

α. δεν υπάρχει αποδεδειγμένη σύσταση

β. Προτείνεται η αντιθρομβωτική θεραπεία να ξεκινά όταν δεν υπάρχουν στοιχεία για αιμορραγία.

***Η επανέναρξη της αντιθρομβωτικής θεραπείας πρέπει να γίνεται 24 ώρες μετά το χειρουργείο ή 3–5 ημέρες μετά σε σκύλους και γάτες που ανέπτυξαν θρόμβωση;***

α. Συνιστάται η αντιθρομβωτική θεραπεία να ξεκινά αμέσως ( οι ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι πιο πιθανό να ζημιωθούν από την καθυστερημένη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης, παρά από την ήπια μετεγχειρητική αιμορραγία, ενώ για τους ασθενείς χαμηλού/μέτριου κινδύνου δεν υπάρχουν αντίστοιχα στοιχεία)

### **Μόνιμη διακοπή της αντιθρομβωτικής θεραπείας**

***Πρέπει να διακόπτεται η αντιθρομβωτική θεραπεία σε σκύλους και γάτες όπου ο *in situ* αρτηριακός θρόμβος δεν ανιχνεύεται πλέον;***

α. Συνιστάται στην περίπτωση που οι υποκείμενες προθρομβωτικές συνθήκες και ο θρόμβος έχουν λυθεί να διακόπτεται η αντιθρομβωτική θεραπεία.

β. Συνιστάται στην περίπτωση που είναι άγνωστες οι υποκείμενες προθρομβωτικές συνθήκες ή υπάρχει αδυναμία λύσης αυτών των συνθηκών, η θεραπεία να συνεχίζεται επ' αορίστου χρόνου.

***Πρέπει να διακόπτεται η αντιθρομβωτική θεραπεία σε σκύλους και γάτες όπου ο *in situ* φλεβικός θρόμβος δεν ανιχνεύεται πλέον.***

α. Συνιστάται στην περίπτωση που οι υποκείμενες προθρομβωτικές συνθήκες και ο θρόμβος έχουν λυθεί να διακόπτεται η αντιθρομβωτική θεραπεία



β. Συνιστάται στην περίπτωση που είναι άγνωστες οι υποκείμενες προθρομβωτικές συνθήκες ή υπάρχει αδυναμία αντιμετώπισης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία να συνεχίζεται επ' αόριστον.

γ. Στους ασθενείς χαμηλού/μέτριου κινδύνου, προτείνεται να συνυπολογίζονται ο κίνδυνος της αιμορραγίας, η ικανότητα του ασθενούς να ανέχεται τη θεραπεία και ο κίνδυνος συντρέχουσας προθρομβωτικής κατάστασης.

***Πότε μειώνεται η θεραπεία με UFH;***

α. Συνιστάται στις περιπτώσεις που χορηγείται ενδοφλεβίως στάγδην, να περιορίζεται παρά να διακόπτεται απότομα.

β. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μείωση της UFH που χορηγείται υποδορίως.

***Πότε μειώνεται η θεραπεία με LMWH;***

α. Δεν είναι απαραίτητη η σταδιακή μείωση των LMWH πριν τη διακοπή.

***Πότε μειώνεται η θεραπεία με άμεσους αναστολείς Χα;***

α. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της διακοπής (Δεν έχουν ταυτοποιηθεί σχετικές μελέτες στην κτηνιατρική)

β. αναφέρεται πως είναι δικαιολογημένη η διακοπή των άμεσων αναστολέων Χα (δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία που επιβεβαιώνουν ή αντικρούουν το rebound effect μετά τη διακοπή των άμεσων αναστολέων Χα ούτε δεδομένα στους σκύλους και τις γάτες, όσον αφορά στη διακοπή του rivaroxaban, ώστε να μπορούν να καθοριστούν οδηγίες).

*Παρακάτω γίνεται αναφορά στα αντιθρομβωτικά φάρμακα και τα αντίδοτά τους. Εφόσον δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο τότε γίνεται διακοπή της θεραπείας και υποστήριξη του ασθενούς.*

*Πίνακας 13: αντίδοτα αντιθρομβωτικών φαρμάκων*

<b>Φαρμακευτική ουσία</b>	<b>Αντίδοτο</b>
UFH	Θειϊκή πρωταμίνη
Δαλτεπαρίνη	
Ενοξαπαρίνη	
Κουμαρινικά παράγωγα	Βιταμίνη Κ
Dabigatran	Idarucizumab
Ribaroxaban	Andexanet alfa και PER977 (ciraparantag)
Apixaban	
Edoxaban	

## 9. Δοσολογία φαρμάκων

Παρακάτω αναφέρονται τα δοσολογικά σχήματα που έχουν προταθεί και αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

Πίνακας 14: Δοσολογικά σχήματα στον σκύλο

Φαρμακευτική ουσία	Δοσολογικό σχήμα
UFH	<p><u>Προτείνεται</u> (Goggs &amp; Blais, 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Για ενδοφλέβια χορήγηση</li></ul> <p>δόση εφόδου :100 U/kg iv bolus,</p> <p>δόση συντήρησης: 480–900 U/kg q24h (20–37.5 U/kg /h) CRI</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Για υποδόρια χορήγηση</li></ul> <p>δόση εφόδου: 150–300 U/kg sc q6h</p> <p><u>ΣΧΟΛΙΑ</u>: Εάν απαιτείται ένα άμεσο αντιπηκτικό αποτέλεσμα, προτιμάται μία υψηλότερη δόση. Εναλλακτικά, μία ενδοφλέβια bolus μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με την πρώτη υποδόρια δόση</p> <p><u>Αναφέρονται στη βιβλιογραφία και τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα</u> (Trevor &amp; Scott, 2016):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• δόση εφόδου: 100-200 units/ kg iv,</li></ul> <p>δόση συντήρησης: 100-300 units/ kg q6-8h sc.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Σε σοβαρότερα περιστατικά</li></ul> <p>δόση εφόδου: 500 units/ kg sc</p> <p>δόση συντήρησης: 500 units/ kg q 12h</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• θρομβοεμβολή</li></ul> <p>δόση εφόδου: 200-500 units/ kg sc q 6-8h, ρύθμιση δόσης ώστε το aPTT να είναι 1,5-2 φορές του φυσιολογικού ή η δραστηριότητα του anti- Xa να είναι ανάμεσα σε 0,35 και 0,7 units/ml</p> <p>δόση συντήρησης: 50-100 units/ kg sc q6-8h</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• δόση εφόδου: 200–500 U/kg q 8 h για αορτική θρομβοεμβολή για τις πρώτες 5 ημέρες</li></ul> <p>200 units/kg , διάρκεια 6 ώρες</p>

	<p>ρύθμιση δόσης μέσω ελέγχου και αύξηση στις 500-600 units/ kg εάν είναι αναγκαίο.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Συμπληρωματικό σε οξεία παγκρεατίτιδα: 100 units/ kg BID sc</li> <li>• συμπληρωματικό διάχυτων ενδοαγγειακών θρόμβων σε μη θρομβοπενικό ασθενή: 200 units/kg q 6h</li> <li>• εγκαύματα: 100-200 units/ kg για 1-4 φορές</li> <li>• χαμηλή δόση για θρομβοπροφύλαξη: 70 units/ kg q 8-12 h sc</li> <li>• Διατήρηση διαβατότητας καθετήρα: 1250units σε 100 ml wfi</li> </ul>
Dalteparin	<p><u>Προτείνεται</u> (Goggs &amp; Blais, 2019):</p> <p>δόση εφόδου:100–175 U/kg sc q 8h</p> <p><u>Αναφέρονται στη βιβλιογραφία και τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα</u> (Trevor &amp; Scott, 2016):</p> <p>1.150U/kg sc q8h</p> <p>2.100 U/kg q12h για 5 πρώτες ημέρες</p>
Enoxaparin	<p>Προτείνεται (Goggs &amp; Blais, 2019):</p> <p>0,8mg/kg sc q6h</p> <p>ΣΧΟΛΙΑ: Η συγκεκριμένη δόση μπορεί να μην επιτυγχάνει τα επίπεδα anti-Xa που θεωρούνται θεραπευτικά σε όλες τις φυλές σκύλων. Προτάθηκε από τον Lunsford το 2009, μετά από έρευνα σε σκύλους της φυλής Greyhound (Lunsford K. , 2009). Σύμφωνα με τους Rouzot et al, η έρευνα δεν μπορεί να αφορά όλες τις φυλές σκύλων καθώς τα Greyhounds έχουν διαφορετικό ειδικό φυσιολογικό και αιματολογικό προφίλ (αυξημένος όγκος κυττάρων και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) και τείνουν να έχουν αργότερους ρυθμούς πήξης και ασθενέστερη δύναμη θρόμβου (λόγω ενισχυμένη ινωδόλυσης), το οποίο και απέδειξαν επαναλαμβάνοντας την έρευνα σε σκύλους της φυλής Beagle. Δεν προτάθηκε όμως κάποια καινούργια δόση (Rouzot-Nevoret &amp; Barthelemy, 2016).</p> <p>Αναφέρεται στη βιβλιογραφία και το παρακάτω δοσολογικό σχήμα (Trevor &amp; Scott, 2016):</p> <p>100 U/kg q 12 h για τις 5 πρώτες ημέρες</p>
Κουμαρινικά παράγωγα	<p>Προτείνεται να μην χρησιμοποιείται στους σκύλους λόγω της ασυνεπούς αποτελεσματικότητας και της συσχέτισης με αιμορραγικές επιπλοκές (Goggs &amp; Blais, 2019)</p>

	<p>Αναφέρονται στη βιβλιογραφία οι παρακάτω πληροφορίες όσον αφορά στη χρήση τους (Winter &amp; Sedacca, 2012) (Neff-Davis &amp; Davis, 1981; Dunn, 2008)</p> <p>Η προσθήκη δόσης πρέπει να είναι μικρή (5–20%) και να βασίζεται στη συνολική συνολική εβδομαδιαία δόση.</p> <p>Οι ημερήσιες δόσεις μπορεί να είναι διαφορετικές, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει συνοχή στη συνολική εβδομαδιαία δόση.</p> <p>0,22 mg/ kg p.o. q12h</p> <p>Αρχική δόση: 0.1 mg/kg q12h</p>
Dabigatran	<p>Έχει αναφερθεί η στη βιβλιογραφία η παρακάτω δόση (Cho , Kim, &amp; et, 2017):</p> <p>150mg/σκύλο</p> <p>Η δόση αυτή χρησιμοποιήθηκε πειραματικά σε σκύλους φυλής Beagle. Δεν βρέθηκε κάποια άλλη αναφορά στη βιβλιογραφία όσον αφορά τη χορήγηση στους σκύλους.</p>
Ribaroxaban	<p>Προτείνεται (Goggs &amp; Blais, 2019):</p> <p>1–2 mg/kg/d</p> <p>Η ανά 12ωρο χορήγηση παρατείνει την αντιπηκτική δράση αλλά δεν αυξάνει το αντιπηκτικό αποτέλεσμα σε σχέση με την ανά 24ωρο χορήγηση (Conversy &amp; Blais, 2013).</p>
Apixaban	<p>Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα (Zhang &amp; Raghavan, Investigating the Enteroenteric Recirculation of Apixaban, a Factor Xa Inhibitor: Administration of Activated Charcoal to Bile Duct-Cannulated Rats and Dogs Receiving an Intravenous Dose and Use of Drug Transporter Knockout Rats, 2013; Zhang &amp; Frost, Comparative Metabolism of 14C-Labeled Apixaban in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, and Humans, 2009):</p> <p>5 mg/kg, 1 mg/ml in 0.5% po</p> <p>1 mg/kg, 0.5 ml/kg i.v. infusion (5 minutes)</p> <p>5 mg/kg (25 Ci/kg) po ακολουθούμενη από 5-10ml νερό μέσω σωλήνα σίτισης</p>
Edoxaban	<p>Έχει χορηγηθεί πειραματικά στην παρακάτω δόση (Tsujino &amp; Sakamoto, 2019):</p> <p>2.0mg/kg/day</p>
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	<p>Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις βάσει συγκεκριμένων στοιχείων για τη δοσολογία (Goggs &amp; Blais, 2019).</p> <p>0.5-15 mg/kg/d</p>

Κλοπιδογρέλη	<p>Συνιστάται για την πρόληψη ΑΤΕ (Goggs &amp; Blais, 2019):</p> <p>1.1–3 mg/kg po q24h</p> <p>Προτείνεται ότι μία μονή δόση εφόδου μπορεί να επιτύχει πιο γρήγορα θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα (Goggs &amp; Blais, 2019):</p> <p>4–10 mg/kg</p> <p>Σε πιλοτική μελέτη (Borgarelli &amp; Lanz, 2017):</p> <p>δόση εφόδου: 10 mg/kg</p> <p>δόση συντήρησης: 4mg/kg/d po</p> <p>Έχει αναφερθεί και το παρακάτω δοσολογικό σχήμα:</p> <p>2–4 mg/kg/d</p>
Ticagrelor	<p>Πειραματικά: 0,8mg/ kg p.o (Ravnefjord &amp; Weilitz, Evaluation of ticagrelor pharmacodynamic interactions with reversibly binding or non-reversibly binding P2Y (12) antagonists in an ex-vivo canine model, 2012).</p>
Στρεπτοκινάση	<p>Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα (Ramsey &amp; Burney, 1996; Kim &amp; Park, Unilateral femoral arterial thrombosis in a dog with malignant mammary gland tumor: clinical and thermographic findings and successful treatment with local intra-arterial administration of streptokinase, 2012):</p> <p>δόση εφόδου: 250,000 U i.v.,</p> <p>δόση συντήρησης: 100,000 U/h, i.v</p> <p>δόση εφόδου: 90,000 U iv, σε 30 min</p> <p>δόση συντήρησης: 45,000 U/ h CRI x12h</p> <p>250,000 IU /6 ml τοπικά στο σημείο του θρόμβου με επαναλαμβανόμενες εγχύσεις ανά 5min μέχρι τη λύση του υπάρχοντος θρόμβου ( 3 φορές). Η διάρκεια της διαδικασίας ήταν 1 ώρα και η συνολική ποσότητα που χορηγήθηκε τοπικά ενδοαρτηριακά ήταν 125,000 IU</p>

Πίνακας 15: Δοσολογικά σχήματα στη γάτα

Φαρμακευτική ουσία	Δοσολογία
UFH	<p>Προτείνεται (Goggs &amp; Blais, 2019):</p> <p>δόση εφόδου: 250 units/kg sc q6h</p> <p>Εάν ένα άμεσο αντιπηκτικό αποτέλεσμα απαιτείται, προτιμάται μία υψηλότερη δόση. Εναλλακτικά, μία ενδοφλέβια bolus μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με την πρώτη υποδόρια δόση</p> <p>Αναφέρονται στη βιβλιογραφία και τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα:</p> <p>δόση εφόδου: 100-200 units/ kg iv,</p> <p>250-300 units/kg sc q8h ή 300 units/ kg sc, q8h και αύξηση σε 500 units/ kg εάν είναι αναγκαίο</p> <p>σε αρτηριακή θρομβοεμβολή</p> <p>έως και 475 units/kg</p> <p>δόση εφόδου: 250 U/kg sc</p> <p>θρομβοεμβολή:</p> <p>200-500 units/ kg sc q6-8h, ρύθμιση δόσης ώστε το aPTT να είναι 1,5-2 φορές του φυσιολογικού ή η δραστηριότητα του anti- Χα να είναι ανάμεσα σε 0,35 και 0,7 units/ml αρχικά κ στη συνέχεια 50-100 units/ kg sc q6-8h</p> <p>εγκαύματα:</p> <p>100-200 units/ kg για 1-4 φορές</p> <p>Διατήρηση διαβατότητας καθετήρα</p> <p>1250units σε 100 ml water for injection</p> <p>συμπληρωματικό διάχυτων ενδοαγγειακών θρόμβων σε μη θρομβοπενικό ασθενή</p> <p>200units/kg q6h</p>
Dalteparin	<p>Προτείνεται (Goggs &amp; Blais, 2019):</p> <p>75 U/kg sc q6h</p> <p>Αναφέρονται στη βιβλιογραφία και τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα:</p> <p>80-150U/kg sc q4-8h</p> <p>100U/kg sc q12h</p>

	150/kg q4h sc, to 180U/kg sc q6h
Enoxaparin	<p>Προτείνεται (Goggs &amp; Blais, 2019):</p> <p>0.75–1 mg/kg sc q6-12h (προτείνεται η ανά 6ωρο χορήγηση ώστε να αποφεύγεται η ποικιλία μεταξύ ατόμων στο peak της δραστηριότητας antiXa). Διάφορες έρευνες στοχεύουν στον καθορισμό δοσολογικών σχημάτων για υποδόρια χορήγηση στη γάτα, χωρίς όμως τελικά να είναι ικανοί να πετύχουν το peak antiXa στα πλαίσια του εύρους που καθορίζεται από τους ανθρώπους.</p> <p>Αναφέρονται στη βιβλιογραφία και τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα (Mischke &amp; Schönig, 2014):</p> <p>1mg/kg sc q12h (μπορεί είναι αποτελεσματική, αλλά ανεπαρκής να αυξήσει την δραστηριότητα του anti-Xa , μέχρι και 1,25mg/kg sc q6h)</p> <p>0,75mg/kg q6h</p>
Fondaparinux	<p>Έχουν αναφερθεί τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα (Goggs &amp; Blais, 2019):</p> <p>0.06 ή 0.20 mg/kg sc q12h (επιτυγχάνεται η μέγιστη δραστηριότητα στο πλάσμα του anti-Xa, όπως έχει αποδειχθεί στον άνθρωπο, χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές)</p> <p>Θρομβοπροφύλαξη (Nonyu &amp; Fiakrui, 2012)</p> <p>0,06mg/kg, sc q12h</p> <p>θρόμβωση (Λόγω της έλλειψης δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από σχετικές έρευνες στον άνθρωπο)</p> <p>0,2mg/kg sc q 12h</p> <p>Ενώ στον άνθρωπο χορηγείται κάθε 24 ώρες, στις γάτες πρέπει να χορηγείται κάθε 12 ώρες. Η διαφορά αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι το Fondaparinux εκκρίνεται αμετάβλητο από τα ούρα, όπου η έκκριση σχετίζεται απευθείας με την σπειραματική διήθηση, ο οποίος σχετίζεται με τον καρδιακό ρυθμό, ο οποίος στις γάτες είναι υψηλότερος και δικαιολογείται η ανάγκη συχνότερης χορήγησης του φαρμάκου</p>
Κουμαρινικά παράγωγα	<p>Προτείνεται να μην χορηγούνται λόγω της ενδοατομικής αξιοσημείωτης ποικιλίας που συνδυάζεται με τη φτωχή ανταπόκριση ούτε υπάρχουν αποδεδειγμένες συστάσεις που αφορούν τη χρήση όσον αφορά στον κίνδυνο της θρόμβωσης (Goggs &amp; Blais, 2019)</p> <p>Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία το παρακάτω δοσολογικό σχήμα:</p> <p>0.06-0.09 mg/kg/d po (Neff-Davis &amp; Davis, 1981) (Arai &amp; Callan, 2014)</p>
Ribaroxaban	<p>Προτείνεται (Goggs &amp; Blais, 2019):</p> <p>0.5–1 mg/kg/d</p>



Αrixaban	Έχει χορηγηθεί πειραματικά η παρακάτω δόση (Myers & Wittenburg, 2015): 0.2 mg/kg per os, iv
Ακετυλ-σαλικυλικό οξύ	Δεν συστήνεται ως μονοθεραπεία σε γάτες με κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης ούτε μπορούν να γίνουν συστάσεις που να αφορούν σε κατάλληλο δοσολογικό σχήμα στις γάτες (Goggs & Blais, 2019). Έχει αναφερθεί το παρακάτω δοσολογικό σχήμα: 0.5 mg/kg/d
Κλοπιδογρέλη	Συνιστάται για την πρόληψη ATE (Goggs & Blais, 2019) 18,75mg/γάτα po q24h (3–6 mg/kg) Προτείνεται ότι μία μονή δόση εφόδου μπορεί να επιτύχει πιο γρήγορα θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα): 37,5mg /γάτα Έχει αναφερθεί και το παρακάτω δοσολογικό σχήμα 2–4 mg/kg/d
Ουροκινάση	Έχει χρησιμοποιηθεί μία φορά με το παρακάτω σχήμα: 12,000units iv μέσα σε 30min σε συνδυασμό με άλλα αντιθρομβωτικά φάρμακα Στη συνέχεια: 60,000units/5ml μέσα σε 5min ενδοαρτηριακά τοπικά στον θρόμβο μέχρι την αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου, με συνολική ποσότητα 174,000 units
tPA	Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα (Guillaumin & Gibson, 2018): με έναρξη της θεραπείας σε διάστημα σύντομο από την εμβολή: 1mg/kg iv για 1 ώρα, 10% του 1mg/kg σε 1min Τρεις φάσεις: 17% σε 1min, 46% σε 30min, 37% σε 1h. μέσο χρονικό διάστημα από την εμβολή: 0.25–1 mg/kg/h iv CRI με συνολική ποσότητα 1–10 mg/kg.

## 10. Συμπέρασμα

Μέσα από τη διεθνή βιβλιογραφία συμπεραίνεται πως η ανάπτυξη της αντιθρομβωτικής θεραπείας στην ιατρική του σκύλου και της γάτας βρίσκεται σε συνεχή εξέλιξη. Πραγματοποιούνται πειραματικές μελέτες που αφορούν στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική, στις εργαστηριακές μεθόδους ελέγχου των αντιθρομβωτικών φαρμάκων και μελετώνται οι κλινικές οντότητες που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα. Οι κατευθυντήριες οδηγίες που θεσπίστηκαν το 2019 αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της θρόμβωσης των δυο αυτών ζωικών ειδών. Τα νεότερα φάρμακα φαίνεται να υπόσχονται μία βελτιωμένη προσέγγιση-αντιμετώπιση της θρόμβωσης. Δεν παύει ακόμα στα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην κτηνιατρική να εντάσσονται η κλασσική ηπαρίνη και η κλοπιδογρέλη. Αξίζει να προστεθεί πως δυστυχώς η πιο διαδεδομένη λήψη αντιπηκτικών στα ζώα είναι η τοξίκωση από κουμαρινικά παράγωγα, με καταστροφικές συνέπειες της υγείας τους.

## 11. Ορολογία-επεξηγήσεις

**ATE:** Αρτηριακή θρομβοεμβολή

**EDFR:** endothelium derived releasing factor: προκαλεί αγγειοδιαστολή

**EPI:** Αναστολέας εξωγενούς οδού πήξης

**FDP:** παράγωγα ινωδογόνου

**HIT:** θρομβοκυτταροπενία συνδεδεμένη με τη χορήγηση ηπαρίνης

**HMWK:** υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο

**IMHA:** ανοσολογική αιμολυτική αναιμία

**INR:** Η αξία του PT του ασθενούς χρησιμοποιείται για να υπολογιστεί ο INR, με την παρακάτω εξίσωση:  $INR = (PT_{patient}/PT_{normal}) ISI$ . Τιμές INR από 2 μέχρι 3 έχουν υποστηριχθεί στην κτηνιατρική για την θεραπεία της θρομβοεμβολικής νόσου. Αυτό το εύρος τιμών όμως έχει παρθεί από την ιατρική του ανθρώπου και δεν είναι σαφές εάν είναι κατάλληλο για την εφαρμογή του σε σκύλους και γάτες

**ISI:** Ο διεθνής δείκτης ευαισθησίας, που είναι βασισμένος σε αποτελέσματα δειγμάτων από ανθρώπινο πλάσμα και δεν έχει επικυρωθεί στους σκύλους και τις γάτες, είναι ένα σχήμα βαθμονόμησης που αναπτύχθηκε για να υπολογίσει τη μεταβολή της ευαισθησία της θρομβοπλαστίνης

**LDL:** λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας

**LPS:** λιποπολυσακχαρίτες

**NO:** Μονοξείδιο του αζώτου

**PAI-1:** ανασταλτής ενεργοποιητή πλασμινογόνου t-PA

**PAI-2:** ανασταλτής ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης u-PA

**PCI:** percutaneous coronary intervention

**PF4:** platelet factor 4

**PGI-2:** Προστακυκλίνη: παρεμποδίζει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και προκαλεί αγγειοδιαστολή

**PLE:** εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών

**PLN:** νεφροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών

**PT:** χρόνος προθρομβίνης

**PTT:** χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης

**Rebound effect hypercoagulability:** φαινόμενο αντισταθμιστικής υπερπηκτικότητας μετά τη διακοπή ενός αντιπηκτικού.

**Reperfusion syndrome-**Σύνδρομο επαναιμάτωσης: όταν η κυκλοφορία ενός νεκρωτικού οργάνου αποκαθίσταται αιφνιδίως, εξωθώντας κυτταρικά μεταβολικά υπολείμματα, όπως κάλιο, ιόντα υδρογόνου και άλλους μεταβολίτες μέσα σε κεντρική κυκλοφορία (Bijsterveld, Moons, Meijers, & Tijssen, 2002).

**SIRS:** Συστηματική φλεγμονώδης νόσος

**t- PA:** ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου: αποδόμηση ινώδους

**TF:** ιστικός παράγοντας

**TM:** Θρομβομοντουλίνη: βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων και σε σύνδεση με την αντιθρομβίνη αναστέλλει την ενδογενή οδό, ενώ σε σύνδεση με τη θρομβίνη ενεργοποιεί της Πρωτεΐνη C

**TNF:** tumor necrosis factor

**VTE:** φλεβική θρομβοεμβολή

**u- PA:** ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης: αποδόμηση ινώδους

**vWF-** παράγοντας von Willebrand: συμμετέχει στον μηχανισμό συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και είναι πρωτεΐνη μεταφορέας του παράγοντα VIII

**Ενδοτικότητα:** Η ικανότητα ενός χώρου να εκπύσσεται ώστε να δέχεται περισσότερο περιεχόμενο

**Εποξείδιο:** οποιαδήποτε χημική ένωση που περιέχει δύο άτομα άνθρακα και ενωμένα με ένα άτομο οξυγόνου.

**Καρδιακή παροχή:** ο κατά λεπτό όγκος αίματος-Κ.Λ.Ο.Α. [ο όγκος αίματος που διοχετεύεται στην αορτή μέσω της αριστερής κοιλίας σε ένα λεπτό] = Καρδιακός ρυθμός [Συχνότητα καρδιακών παλμών στο λεπτό] x Όγκος παλμού [ποσότητα αίματος που προωθείται από κάθε κοιλία προς την αντίστοιχη αρτηρία σε κάθε καρδιακή συστολή]

**Μεθοδολογία Delphi:** χρησιμοποιείται για να καθορίσει, να προβλέψει και να εξερευνήσει τις στάσεις ομάδων, τις ανάγκες και τις προτεραιότητες.

**Μιμητές ηπαρίνης:** βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων προσδίδοντας αρνητικό φορτίο σε αυτές και εμποδίζουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων

**ΣΔΕΠ:** σύνδρομο διάχυτης ενδαγγειακής πήξης

## 12. Βιβλιογραφία

- (χ.χ.). Ανάκτηση από [eclinpath.com](http://eclinpath.com): [eclin path.com](http://eclinpath.com)
- (χ.χ.). Ανάκτηση από [slideplayer.com/slide/7441975/24/images/22/Thromboembolism+Common+in+myocardial+disease+in+cats](http://slideplayer.com/slide/7441975/24/images/22/Thromboembolism+Common+in+myocardial+disease+in+cats)
- (χ.χ.). Ανάκτηση από <https://benthamscience.com/journals/current-drug-metabolism/graphical-abstract/cdm-592-155374-151656/>
- (χ.χ.). Ανάκτηση από <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199709043371007>
- (χ.χ.). Ανάκτηση από [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2815%2960243-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2815%2960243-4/fulltext)
- Josipa, K., & Jelena, G. (2017). Blood markers of fibrinolysis and endothelial activation in canine babesiosis. *13*, σ. 82.
- Adivitiya, & Khasa. (2016). The evaluation of recombinant thrombolytics: Current status and future directions. *Bioengineered*, 8(4), 331-358.
- Alban, S. (2008). Pharmacological strategies for inhibition of thrombin activity. *Current pharmaceutical design*, 14(12), 1152-75.

- Alquwaizani, M., & Buckley, L. (2013, Apr). Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Current emergency and hospital medicine reports*, 1(2), 83-97.
- Alwood AJ, A., & Downend , A. (2007, May-Jun). Anticoagulant effects of low-molecular-weight heparins in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 378-87.
- Appel, I., & Hop, W. (2008, Aug). L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thrombosis and Haemostasis*, 100(2), 330-7.
- Arai, S., & Callan, M. (2014). Warfarin therapy in a dog with acute arterial thrombosis and pyometra. *Can Vet Journal*, 55, 1066-1068.
- Arcasoy, S., & Kreit, J. (1999, Jun). Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a comprehensive review of current evidence. *Chest*, 115(6), 1695-707.
- Bae, J., & Kim, H. (2019). Therapeutic monitoring of rivaroxaban in dogs using thromboelastography and prothrombin time. *Journal of Veterinary Internal medicine*, 1-9.
- Bagor, C., & Arya, R. (2008, oct). Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*, 143(2), 180-90.
- Bates, S., & Weitz, J. (1998, oct). Direct thrombin inhibitors for treatment of arterial thrombosis: potential differences between bivalirudin and hirudin. *The american journal of cardiology*, 22(82 (8B)), 12P-18P.



- Bates, S., & Weitz, J. (2000, Dec). The mechanism of action of thrombin inhibitors. *The journal of invasive cardiology*, 12 Suppl F:27F-32.
- Bijsterveld, N., Moons, A., Meijers, J., & Tijssen, J. (2002). Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. *Journal of the American College of cardiology*, 39(5), 811-7.
- Bliss, S., & Bliss, S. (2002). Use of recombinant tissue-plasminogen activator in a dog with chylothorax secondary to catheter-associated thrombosis of the cranial vena cava. *J Am Anim Hosp Assoc*, 38(5), σσ. 431-5.
- Borgarelli, M., & Lanz, O. (2017). Mitral valve repair in dogs using an ePTFE chordal implantation device: a pilot study. *J Vet Cardiol*, 19, σσ. 256-276.
- Boudreaux, M., Dillon, A., & Spano, J. (1989, Sep). Enhanced platelet reactivity in heartworm-infected dogs. *American journal of veterinary research*, 50(9), 1544-7.
- Boynosky, N., & Stokking, L. (2014, May). Atherosclerosis associated with vasculopathic lesions in a golden retriever with hypercholesterolemia. *Can Vet J*, 55(5), σσ. 484-488.
- Brainard, B., & Buriko, Y. (2019). Consensus on the rational use of antithrombotics in veterinary critical care (CURATIVE): domain 5- discontinuation of anticoagulant therapy in small animals. *j veterinary emergency and critical care*, 29(1), σσ. 88-97.

- Brinkhous, K., & Smith, H. (1939). The inhibition of Blood Clotting: an Unidentified Substance Which Acts in Conjunction with Heparin to Prevent the Conversion of Prothrombin into Thrombin. *Am J Physiol*, 125, σσ. 683-687.
- Brotman, D., & Girod, J. (2006). Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *thrombosis research*, 118(2), 247-52.
- Buote, N. (2014). The use of medical leeches for venous congestion. A review and case report. *Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology*, 27(3), 173-8.
- Caine, G., Stonelake, P., Lip, G., & Kehoe, S. (2002, Nov-Dec). The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*, 4(6), 465-73.
- Charles, A., & Scott, D. (1936, oct). Studies on heparin: Observations on the chemistry of heparin. *the biochemical journal*, 30(10), 1927-33.
- Cho , J., Kim, J., & et, a. (2017, Avril). Novel dabigatran etexilate hemisuccinate-loaded polycap: Physicochemical characterisation and in vivo evaluation in beagle dogs. *International Journal of Pharmaceutics* , 525(1), 60-70.
- Cho, K., & Paek, J. (2014). Serum adipokine concentrations in dogs with naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 28, σσ. 429-436.
- Choay, J., Petitou, M., Lormeau, J., Sinaÿ, P., Casu, B., & Gatti, G. (1983, Oct. 31). Structure-activity relationship in heparin: A synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin

- III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 116(2), 492-9.
- Clarke, C. (2016). Medical Therapeutics Derived from Leeches (Phy. Annelida; Cl. Hirudinea). *McEwan University Student eJournal*, 3(1), 1.
- Coller, B. (1990). Platelets and thrombolytic therapy. *The new England Journal of Medicine*, 322, 33-42.
- Collet, P. (1930). *Bull.Soc. Sci. Vet. Med. comp. Lyon*, 136.
- Collet, P. (1930). Thrombose de l'Aorte posterieure chez un chat. *Bul de la Soc des Sci Vet de Lyon*, 33, σσ. 136-43.
- Comp, P. (2003). Selective factor Xa inhibition improves efficacy of venous thromboembolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Pharmacotherapy*, 23(6), 772-87.
- Conversy, B., & Blais, M. (2013). Rivaroxaban demonstrates in vitro anticoagulant effects in canine plasma. *The veterinary Journal*, 198(2), 437-443.
- Cunningham, S. (2016). Thrombosis, embolism and Aneurism. Στο *The Mercj Veterinary MAnnual* (σσ. 141-145).
- Cunningham, S., & Ames, M. (2009). Successful treatment of pacemaker-induced stricture and thrombosis of the cranial vena cava in two dogs by use of anticoagulants and balloon venoplasty. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 235(12), σσ. 14667-1473.

- Day, M., & Kohn, B. (2016). *Αιματολογία και ιατρική των μεταγίσεων στον Σκύλο και τη Γάτα*. (Μ. Μυλωνάκης, Επιμ.) BSAVA.
- de Laforcade, A. (2012). Diseases associated with thrombosis. *Top Companion Animal Med*, 27, σσ. 59-64.
- de Saint Pathus, G. (1330-1350). *La vie et les Miracles de Saint Luis*. Paris: Bibliothèque nationale de France.
- den Toom, M., & van Leeuwen, M. (2017). Effects of clopidogrel therapy on whole blood platelet aggregation, the Plateletworks assay and coagulation parameters in cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Vet Quarterly*, 37(1), σσ. 8-15.
- DePaula, K., & deLaorcade, A. (2013). Arterial thrombosis after vehicular trauma and humeral fracture in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, σσ. 394-8.
- Dexter, L. (1973). The chair and venous thrombosis. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 84: 1-15.
- Diarmuid, J. (2008). Aspirin: The Remarkable Story of a Wonder Drug. *Chemical Heritage Foundation*.
- Dixon-Jimenez, A., & Brainard, B. (2016). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of oral rivaroxaban in healthy adult cats. *Journal of Emergency and Critical Care*, 26(5), 619-29.
- Donati, M., & Falanga, A. (2001). Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematology*, 106, σσ. 18-24.

- Douketis, J., & Spyropoulos, A. (2012). Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest*, σσ. e24S-e43S.
- Dunn. (2008). *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. Saint Luis: Saunders.
- Dutt, T., & Schultz, M. (2013). Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)—an overview: what does the nephrologist need to know and do? *Clin Kidney Journal*, 563-567.
- Dutt, T., & Schulz, M. (2103). Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)—an overview: what does the nephrologist need to know and do? *Clin KidneyJournal*, 563-567.
- Feldman, B., & Attix, E. (1981). Biochemical and coagulation changes in a canine model of acute necrotizing pancreatitis. *American Journal Veterinary research*, 42, σσ. 805-809.
- Fiakpui, N., & Hogan, F. (2012, Avril). Dose determination of fondaparinux in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*, 73(4), 556-561.
- Fox, P., & Keene, B. (2018). International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healthy cats: the REVEAL study. *J Vet Intern Med*, 32, σσ. 930-943.

- Franz , F. (1903). Über den die Blutgerinnung aufhebenden Bestandteil des medizinischen Blutegels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol*, 49, σσ. 342-357.
- Furie, B., & Furie, B. (2007). In vivo thrombus formation. *J thromb Haemost*, 5(S1), 12-17.
- Gal, A., & Kleinbart, S. (2005). Aortic thromboembolism associated with *Spirocerca lupi* infection. *Vet Parasitol*, 130(3-4), σσ. 331-335.
- Gardini, C., & Urso, E. (2017). Characterization of Danaparoid Complex Extractive Drug by an Orthogonal Analytical Approach Molecules. *Molecules*, 22(7), 1116.
- Geesaman, B., & Bach, J. (2015). Heparin-Induced Hyperkalemia in a dog receiving continuous renal replacement treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), σσ. 1629-1632.
- Gladysheva, I., & Turner, R. (2003). Gladysheva Ip, TCoevolutionary patterns in plasminogen activation. *Proc Nat Acad Sci USA*, 100(16), 9168-9172.
- Goggs, R., & Blais, M. (2019, Jan). ACVECC: Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) guidelines: Small animal. *Journal of Veterinary Emergency Critical Care*, 29(1), 12-36.
- Goncalves, R., & Penderis, J. (2008). Clinical and neurological characteristics of aortic thromboembolism in dogs. *journal of Small Animal practice*, 49, 178-184.

- Goodman SG, S., & Barr, A. (2000). Low molecular weight heparin decreases rebound ischemia in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: the Canadian ESSENCE ST segment monitoring substudy. *Journal American College of Cardiology*, *36*, 1507-1513.
- Grebe, S., & Jacobs, C. (2000). Pharmacokinetics of low-molecular-weight heparins Fragmin D in dogs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, *113*, 103-107.
- Greinacher, A., & Eichler, P. (2003). Antihirudin antibodies following low-dose subcutaneous treatment with desirudin for thrombosis prophylaxis after hip-replacement surgery: incidence and clinical relevance. *American Society of hematology*, *101*, 2617-2619.
- Guillaumin, J., & Gibson, R. (2018). Thrombolysis with tissue plasminogen activator (TPA) in feline acute aortic thromboembolism: a retrospective study of 16 cases. *J feline Med and Surg*.
- Hackner, S., & Dallop Schaer, B. (2010). Thrombotic disorders. Στο D. Weiss, & K. Wardrop, *Schalm's Veterinary Hematology* (σσ. 668-678).
- Hamel-Jolette, A., & Dunn, M. (2009). Plateletworks: a screening assay for clopidogrel therapy monitoring in healthy cats. *Can J Vet Res*, σσ. 73-6.
- Hansen, J., & Naalsund, T. (2000). Rebound activation of coagulation after treatment with unfractionated heparin and not with low molecular weight heparin is associated with partial depletion

- of tissue factor pathway inhibitor and antithrombin. *Thromb Res*, σσ. 413-417.
- Hargis, A., & Stephens, L. (1981). Relationship of hypothyroidism to diabetes mellitus, renal amyloidosis, and thrombosis in purebred beagles. *Am J Vet Res*, 42, σσ. 1077-1081.
- Haycraft, J. (1894). Über die Einwirkung eines Sekretes des officiellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Bluts. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol*, 18, σσ. 209-217.
- Heilmann, E., & Friese, P. (1993). Biotinylated platelets: a new approach to the measurement of platelet life span. *Br J Haematol*, 85, σσ. 729-235.
- Hess, R., & Saunders, H. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc*, 213, σσ. 665-670.
- Ho, K., & Abrams-Ogg, A. (2017). Assessment of platelet function in healthy cats in response to commonly prescribed antiplatelet drugs using three point-of-care platelet function tests. *J feline Med Surg*, 19(6), σσ. 638-647.
- Hogan, D., & Andrews, D. (2004). Antiplatelet effects and pharmacodynamics of clopidogrel in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 225, σσ. 1406-1411.
- Hogan, D., & Fox, P. (2015). Secondary prevention of cardiogenic arterial thromboembolism in the cat: The double-blind, randomized, positive-controlled feline arterial



- thromboembolism; clopidogrel vs. aspirin trial (FAT CAT). *J Vet Cardiol*, S306-317.
- Hogan, D., & Ward, M. (2004). Effect of clopidogrel on tissue-plasminogen activator-induced in vitro thrombolysis of feline whole blood thrombi. *Am j vet res*, 65(6), σσ. 715-9.
- Holzworth, J., & Simpson, R. (χ.χ.). Aortic thrombosis with posterior paralysis in the cat. *The Cornell Veterinarian*, 45, σσ. 468-487.
- Holzworth, J., Simpson, R., & Wind, A. (χ.χ.). *Cornell Vet*, 45, 468.
- Hong, T., & Huang, J. (2006). Effect of thrombolysis on myocardial injury: recombinant tissue plasminogen activator vs. alteplase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, σσ. H959-67.
- Hooi, K., & Lemetayer, J. (2017). The use of intravesicular alteplase for thrombolysis in a dog with urinary bladder thrombi. *J Vet emerg crit care*, 27(5), σσ. 590-595.
- Hooi, K., & Lemetayer, J. (2017). The use of intravesicular alteplase for thrombolysis in a dog with urinary bladder thrombi. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(5), 590-595.
- Hopper, K., & Bateman, S. (2005). An updated view of hemostasis: mechanisms of hemostatic dysfunction associated with sepsis. *J Vet Emeg Crit Cate*, 15(2), σσ. 83-91.
- Hyers, T. (2003). Management of venous thromboembolism: past, present, and future. *Arch Intern Med*, 163, σσ. 759-768.
- Jacinto, A., & Ridyard, A. (2017). Thromboembolism in dogs with protein-losing enteropathy with non-neoplastic chronic small

- intestinaldisease. *J Am animal Hospital Assoc*, 53, σσ. 185-192.
- Jacobs, R., & Boyce, J. (1986). Flow cytometric and radioisotopic determinations of platelet survival time in normal cats and feline leukemia virus-infected cats. *Cytometry*, 7, σσ. 64-69.
- Jacoby, Y. (1904). Über Hirudin. *Deutsch Med Wochenschr*, 30, σσ. 786-787.
- Johnson, L., & Lappin, M. (1999). Pulmonary thromboembolism in 29 dogs:1985-1995. *J Vet Internal Medicine*, 13(4), 338-345.
- Kerekes, L., & arkossy, P. (2001). Evaluation of hemostatic changes and blood antioxidant capacity in acute and chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*, σσ. 1746-1749.
- Kerl, M., & Harnett, B. (2007). Unfractionated and low-molecular-weight heparin for hypercoagulability in dogs and cats. *Veterinary medicine*.
- Khan, H., & Nadhman, A. (2016). In-vitro Anti-Leishmanial Potential of Peptide Drug Hirudin. *Chemical Biology & Drug Design*, 89(1), 67-73.
- Kidd, I. (2013). Prothrombotic mechanisms and anticoagulant therapy in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal Vet emerg*, 23(1), σσ. 3-13.
- Kim, J., & Park, H. (2004). Feline arterial thromboembolism: An update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 34(5), 1245-1271.

- Kim, J., & Park, H. (2012). Unilateral femoral arterial thrombosis in a dog with malignant mammary gland tumor: clinical and thermographic findings and successful treatment with local intra-arterial administration of streptokinase. *Journal of Veterinary Medical Science*, 74(5), σσ. 657-661.
- Kim, S., & Baker, P. (2016). Thrombomodulin expression in tissues from dogs with systemic inflammatory disease. *Vet Pathol*, σσ. 797-802.
- Kleinbart, S. (2005). Aortic thromboembolism associated with *Spirocerca lupi* infection. *Vet Parasitol*, 130(3-4), σσ. 331-335.
- Koyama, H., & Matsumoto, H. (2010). Local intra-arterial administration of urokinase in the treatment of a feline distal aortic thromboembolism. *J Vet Med Sci*, 72, 1209-1211.
- Kumar, D., & Hanlin, E. (2010). Virchow's Contribution to the Understanding of Thrombosis and Cellular Biology. *Clin Med Res*, σσ. 168-172.
- Lake-Bakaar, G., & Johnson, E. (2012). Aortic thrombosis in dogs: 31 cases (2000–2010). *J Am Vet Med Assoc*, 241(7), σσ. 910-915.
- Laste, N., & Harpster, N. (1995). A retrospective study of 100 cases of feline distal aortic thromboembolism: 1977-1993. *J Am Anim Hosp Assoc*, 31, 492-500.
- Laurenson, M., & Hopper, K. (2010). 219) Laurenson MP, Concurrent diseases and conditions in dogs with splenic vein thrombosis. *J Vet Intern Med*, σσ. 1298-1304.

- Lee, P., & Faus, M. (2018). High interindividual variability in plasma clopidogrel active metabolite concentrations in healthy cats is associated with sex and cytochrome P4502C genetic polymorphism. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *σσ.* 1-10.
- Leroux, H. (1830). Discovery of salicine. *J Chim Med*, *6*, *σσ.* 340-432.
- Levi, M., & van der Poll, T. (2005). Two - way interactions between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med*, *15*, *σσ.* 254-259.
- Li, R., & Sterm, J. (2016). Platelet Activation and Clopidogrel effects on ADP-induced platelet Activation in cats with or without the A31P Mutation in MYBPC3. *J Vet Intern Med*, *30(5)*, *σσ.* 1619-1629.
- Lincoff, A., & Kleiman, N. (2004). Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*, *696-703*.
- Link, K. (1959). The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*, *19*, *σσ.* 97-107.
- Liu, S., & Tilley, L. (1986). Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970–1983). *J Am Vet Med Assoc*, *189*, *σσ.* 227-232.

- Loewen, J., & Cianciolo, R. (2018). Concurrent renal amyloidosis and thymoma resulting in a fatal ventricular thrombus in a dog. *J Vet Intern Med*, *σσ*. 1160-1165.
- Luetzgen, J. (2007). Inhibition of measured thrombin generation in human plasma by apixaban: a predictive mathematical model based on experimentally determined rate constants. *J. Thromb. Haemost.*, 633.
- Lunsford, K. (2009). Pharmacokinetics of subcutaneous low molecular weight heparin (Enoxaparin) in dogs. *Journal of American Animal Hospital Association*, *45(6)*, *σσ*. 261-7.
- Lunsford, K., & Mackin, A. (2007). Thromboembolic therapies in dogs and cats: an evidence-based approach. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, *37*, 579-609.
- Lyngby, J., & Court, M. (2017). Validation of a method for quantitation of the clopidogrel active metabolite, clopidogrel, clopidogrel carboxylic acid and 2-oxo-clopidogrel in feline plasma. *J Vet Cardiol*, *19(4)*, *σσ*. 384-395.
- Malathi, E., & Hiebert, L. (2014). Effect of oral administration of unfractionated heparin (UFH) on coagulation parameters in plasma and levels of urine and fecal heparin in dogs. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, *78*, 193-201.
- Malkawi, M., & Woolcock, A. (2018). Comparison of metabolomics and platelet aggregometry between Plavix and generic Clopidogrel in cats: a pilot study. *Journal of feline Medicine and Surgery*, *σσ*. 1-8.

- Manion, J., & Thomason, J. (2016). Anticoagulant effects of inhaled unfractionated heparin in the dog as determined by partial thromboplastin time and factor Xa activity. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(1).
- Mannucci, P. (2002). Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 32:209-212.
- Markos' Yan, S., & Lysyakov, N. (2014, April). Effects of Intraoperative Heparin Administration on Some Indices of the Blood Coagulatory-Lytic System in the Ischemic Region of the Small Intestine with Anastomosis. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 156(6), 753-5.
- Markwardt, F. (2002). Hirudin As Alternative Anticoagulant— A Historical Review. *Seminars in thrombosis and Hemostasis*, 5.
- Markwardt, F. (2002). Hirudin As Alternative Anticoagulant— A Historical Review. *SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS*, 28(5), 405-14.
- Marschner, C., & Kristensen, A. (2017). Diagnosis of canine pulmonary thromboembolism by computed tomography and mathematical modelling using haemostatic and inflammatory variables. *Vet J*, 229, σσ. 6-12.
- Mays, E., & Dorman, D. (2018). A pilot study documenting increased thrombin generation following abrupt withdrawal of heparin therapy in healthy dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, 28, σσ. 518-526.
- McLaughlin, C., & Marks, S. (2017, Jan). Thromboelastographic monitoring of the effect of unfractionated heparin in healthy

- dogs. *Journal of Veterinary Emergency Critical Care*, 27(1), 71-81.
- McClean, J. (1959). The Discovery of Heparin. *Circulation*, 19, σσ. 75-78.
- Mischke, R., & Schönig, J. (2014). Enoxaparin: pharmacokinetics and treatment schedule for cats. *The Veterinary Journal*, 200(3), 375-81.
- Moberg, L., & Johanson, H. (2002). Production of tissue factor by pancreatic islet cells as a trigger of detrimental thrombotic reactions in clinical islet transplantation. *Lancet*, 360, σσ. 2039-2045.
- Monnet, E., & Morgan, M. (2000). Effect of three loading doses of warfarin on the international normalized ratio for dogs. *Am J Vet Res*, 61, 48-50.
- Moore, K., & Morris, N. (2000). Retrospective study of streptokinase administration in 46 cats with arterial thromboembolism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 10, 245-257.
- Morange, P., & Aubert, J. (1999). Glucocorticoids and insulin promote plasminogen activator inhibitor 1 production by human adipose tissue. *Diabetes*, 48, σσ. 890-89.
- Morita, T., & Nakamura, K. (2018). Pulmonary hypertension due to unclassified interstitial lung disease in a Pembroke Welsh corgi. *J Vet Med Sci*, 80(6), σσ. 939-944.

- Mueller, R., & Scheidt, S. (1994). History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*, 89, σσ. 432-449.
- Myers, J., & Wittenburg, L. (2015). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the factor Xa inhibitor apixaban after oral and intravenous administration to cats. *American Journal Of Veterinary Research*, 76(8), 732-738.
- Natarajan, A., & Zaman, A. (2008). Platelet hyperactivity in type 2 diabetes: role of antiplatelet agents. *Diabetes Vasc Dis Res*, σσ. 138-144.
- Nawarskas, J., & Clark, S. (2011). Ticagrelor: a novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiology in review*, 19(2), 95-100.
- Nawarskas, J., & Clark, S. (2011, Mar-Apr). Ticagrelor: a novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiol Rev*, 19(2), σσ. 95-100.
- Neff-Davis, C., & Davis, L. (1981). Warfarin in the dog: pharmacokinetics as related to clinical response. *J Vet Pharmacol Ther*, 4, σσ. 135-140.
- Nelson, R., & Couto, G. (χ.χ.). *Small Animal Internal Medicine*.
- Nelson, R., & Reusch, C. (2014). Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *J Endocrinol*, σ. 222.
- Nett, C., & Arnold, P. (2001). Leeching as initial treatment of a cat with polycythaemia vera. *Journal of Small Animal Practice*, 42(11), 554-556.



- Nonya, N., & Fiakpui. (2012). Dose determination of fondaparinux in healthy cats. *AJVR*, 73(4).
- Nurden, A., & Poujol, C. (1999). Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: basic and clinical aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19, σσ. 2835-2840.
- Orvim, U., & Barstad, R. (1995). Effect of selective factor Xa inhibition on arterial thrombus formation triggered by tissue factor/factor VIIa or collagen in an ex vivo model of shear-dependent human thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Haemost*, 15, 2188-2194.
- Overman, R. (1944). Studies on the hemorrhagic sweet clover disease : XIII. Anticoagulant activity and structure in the 4-hydroxycoumarin Group. *J Biol Chem*, 153, σσ. 5-24.
- Palmer, K., & King, L. (1998). Clinical manifestations and associated disease syndromes in dogs with cranial vena cava thrombosis: 17 cases (1989 – 1996). *J Am Vet Med Assoc*, 213, σσ. 220-224.
- Papa, K., & Mathe, A. (2011). Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *Acta Vet Hung*, 59, σσ. 37-52.
- Patel, S., & Mody, A. (1999). Cerebral hemorrhagic complications of thrombolytic therapy. *Prog Cardiovas Dis*, 42(3), 217-233.
- Patrassi, G., & Dal Bo Zanon, R. (1985). Further studies on the hypercoagulable state of patients with Cushing's syndrome. *Thromb Haemost*, σσ. 518-520.

- Patrassi, G., & Sartori, M. (1992). 80) Patrassi, G., Sartori, M., Viero, M., Scarano, L., BoscarThe fibrinolytic potential in patients with Cushing's disease: a clue to their hypercoagulable state. *Blood Coagul Fibrinolysis*, *σσ*. 789-793.
- Perzborn, E., & Roehrig, S. (2011). The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nature Reviews Drug Discovery*, *10*(1), *σσ*. 61-75.
- Pineda, C., & Guisado, E. (2015). Dissolution of Urinary Bladder Clots in a Dog with Alteplase. *J Vet Intern Med*, *29*, *σσ*. 1627-1628.
- Pouzot-Nevoret, C., & Barthelemy, A. (2016). Enoxaparin has no significant anticoagulation activity in healthy beagles at a dose of 0,8mg/kg for times daily. *Veterinary journal*, *210*, *σσ*. 98-100.
- Prandoni, A., & Wright, I. (1942). The Anti-Coagulants: Heparin and the Dicoumarin-3, 3' Methylene-Bis-(4-Hydroxycoumarin). *Bull N Y Acad Med*, *18*, *σσ*. 433-458.
- Ralph, A., & Saunders, A. (2011). Spontaneous echocardiographic contrast in three dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, *21*(2), *σσ*. 158-165.
- Ramsey, C., & Burney, D. (1996). Use of streptokinase in four dogs with thrombosis. *J Am Vet Med Assoc*, *209*(4), *σσ*. 780-5.
- Ravnefjord, A., & Weilitz, J. (2012). Evaluation of ticagrelor pharmacodynamic interacions with reversibly binding or non-reversibly binding P2Y12 antagonists in a ex-vivo canine model. *130*(4), 622-628.

- Ravnefjord, A., & Weilitz, J. (2012). Evaluation of ticagrelor pharmacodynamic interactions with reversibly binding or non-reversibly binding P2Y (12) antagonists in an ex-vivo canine model. *thromb Res*, 130(4), σσ. 622-8.
- Rhue, K., & Taylor, A. (2017). Bilateral Vertebral Venous Sinus Thrombosis Causing Cervical Spinal Cord Compression in a Dog. *Front Vet Sci*, σ. 4.
- Rogers, K., & Barton, C. (1992). Effects of single-dose L-asparaginase on coagulation values in healthy dogs and dogs with lymphoma. *Am J Vet Res*, σσ. 580-584.
- Rush, J., & Freeman, L. (2002). Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990 – 1999). *J Am Vet Med Assoc*, 220, σσ. 202-207.
- Scaglione, J., & Diaz, S. (2018). Ischemic necrosis of the digits and hyperlipidemia associated with atherosclerosis in a Miniature American Shepherd. *J Am Vet Med Assoc*, 253(2), σσ. 209-214.
- Schlotthauer, C., & Thurber, W. (1948). Thrombosis of the vena cava in a dog; report of a case. *North Am Vet.*, 29 (11):720.
- Schoeman, J. (1999). Feline distal aortic thromboembolism: a review of 44 cases (1990-1998). *journal of feline med surg*, 1, σσ. 221-231.
- Schwede, M., & Richter, O. (2018). Vascular surgery of aortic thrombosis in a dog using Fogarty maneuver-technical feasibility. *Clin Case Rep*, σσ. 214-219.

- Scott-Monterief, J., & Treadwell, N. (2001). Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune - mediated hemolytic anemia. *J Am Anim Hosp Assoc*, 37, σσ. 220-227.
- Shantsila, E., & Lip, G. (2008). Apixaban, an oral, direct inhibitor of activated factor Xa. *Curr Opin Investig Drug*, 1020-1033.
- Shantsile, E., & Lip, G. (2008). Apixaban, an oral, direct inhibitor of activated factor Xa. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 1020-1033.
- Sharp, C., & deLAforcade, A. (2019). Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 4-Refining and monitoring antithrombotic therapies. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29, σσ. 75-87.
- Shauna, L., & Roberto, P. (2008, Aug). A case of primary hypothyroidism causing central nervous system atherosclerosis in a dog. *Can Vet J*, 49(8), σσ. 789-792.
- Shimbo, D., & Osende, J. (2002). Antithrombotic effects of DX-9065a, a direct factor Xa inhibitor: a comparative study in humans versus low molecular weight heparin. *Thromb Haemost*, 733-738.
- Slauson, D., & Gribble, D. (1970). A clinicopathological study of renal amyloidosis in dogs. *Journal of comparative pathology*, 80, 335-343.
- Slauson, D., & Gribble, D. (1971). Thrombosis complicating renal amyloidosis in dogs. *Veterinary Pathology*, 8, 352-363.
- Smith, S., & Kraft, S. (2000). Pharmacodynamics of warfarin in cats. *J Vet Pharmacol Ther*, 23, σσ. 339-344.

- Smith, S., & Tobias, A. (2003). Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992 – 2001) and long - term management with low - dose aspirin in 24 cases. *J Vet Intern Med*, 17, 73-83.
- Smith, S., & Tobias, A. (2004). Feline arterial thromboembolism: An update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 34(5), 1245-1271.
- Spaulding, K. (1997). A review of sonographic identification of abdominal blood vessels and juxtavascular organs. *Vet Radiol Ultrasound*, 38, σσ. 4-23.
- Spodsberg, E., & Winberg, B. (2013). Endogenous fibrinolytic potential in tissue-plasminogen activator-modified thromboelastography analysis is significantly decreased in dogs suffering from diseases predisposing to thrombosis. *Vet Clin Pathol*, σσ. 281-90.
- Stokol, T., & Brooks, M. (2008). Hypercoagulability in cats with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 22, σσ. 546-552.
- Stringer KA, K., & Lindenfeld, J. (1992). Stringer KA, Lindenfeld J. Hirudins: antithrombin anticoagulants. *Ann Pharmacother*, 26, 1535-40.
- Tarnow, I., & Falk, T. (2007). Hemostatic biomarkers in dogs with chronic congestive heart failure. *Journal Vet Intern Med*, 21, σσ. 451-457.
- Teuber, M., & Mischke, R. (2016). Influence of a low dosage of clopidogrelon platelet function in cats as measured by the

- platelet function analyser PFA-100 and the multiplate analyser. *Res Vet Sci*, σσ. 149-156.
- Thomas , J., & Van Winkle. (χ.χ.). Clinical and Pathological Features of Aortic Thromboembolism in 36 Dogs . *J Vet Emerg Crit care*, 3, σ. 13.
- Ting-Ting, H., & Jinbao, H. (2006). Effect of thrombolysis on myocardial injury: recombinant tissue plasminogen activator vs anistreplase. *American journal of physiology*, H959-H967.
- Trevor, P., & Scott, S. (2016). Aortic thrombosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical care*, 1-14.
- Tsujino, Y., & Sakamoto, T. (2019). Edoxaban suppresses the progression of atrial fibrosis and atrial fibrillation in a canine congestive heart failure model. *Heart and Vessels*, 34(8), 1381-8.
- Uddén, J., & Eriksson, P. (2002). Glucocorticoid-regulated adipose tissue secretion of PAI-1, but not IL-6, TNFα or leptin in vivo. *Horm Metab Res*, 34, σσ. 698-702.
- Van Der Pas, R., & De Bruin, C. (2012). The hypercoagulable state in Cushing's disease is associated with increased levels of procoagulant factors and impaired fibrinolysis, but is not reversible after short-term biochemical remission induced by medical therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, σσ. 1303-1310.
- Van Winkle, T., & Hackner, S. (1994). Clinical and pathologic features of aortic thromboembolism in 36 dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, 3, σσ. 13-21.

- Vanscoy, G., & Koermer, P. (2003). Tenecteplase: Innovative fibrinolysis for STsegment elevation myocardial infarction (STEMI). *Pharm Ther*, 28(1), 20-30.
- Weiss, D., & Brazzell, J. (2006). Detection of activated platelets in dogs with primary immune - mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med*, 20, σσ. 682-686.
- Whelan, M., & O'Toole, T. (2005). Retrospective evaluation of urokinase use in dogs with thromboembolism ( 4 cases: 2003-2004). *J Vet Emerg Crit Care*, 15(3), S8.
- Whelan, M., & O'Toole, T. (2007). The Use of Thrombolytic Agents”, *Compendium*. *Compendium*, 29(8).
- Whitley, N., & Stepien, R. (2001). Defaecation syncope and pulmonary thromboembolism in a cat. *Australian Veterinary Journal*, 79(6), σσ. 403-405.
- Winkle, T., & Liu, S. (1993). Clinical and pathological features of aortic thromboembolism in 36 dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 3(1), σσ. 13-21.
- Winter, R., & Sedacca, C. (2012). Aortic thrombosis in dogs: Presentation, therapy, and outcome in 26 cases. *Journal Vet Cardiol*, 14, 333-342.
- Wong, P. (2008). Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J. Thromb. Haemost.* , 6, 820-829.
- Wun, T., & White, R. (2009). Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: Epidemiology and risk factors. *Cancer Invest*, σσ. 63-74.

- Xiao, Z., & Theroux, P. (1998). Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecularweight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation*, 97, σσ. 251-256.
- Xiao, Z., & Theroux, P. (1998). Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97: 251–6. *Circulation*, 97, 251-6.
- Zeiss, C., & Waddel, G. (1995). Hypothyroidism and atherosclerosis in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 17, σσ. 1117-1128.
- Zhang, D., & Frost, C. (2009). Comparative Metabolism of 14C-Labeled Apixaban in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, and Humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(8), 1738-1748.
- Zhang, D., & Raghavan, N. (2013). Investigating the Enteroenteric Recirculation of Apixaban, a Factor Xa Inhibitor: Administration of Activated Charcoal to Bile Duct-Cannulated Rats and Dogs Receiving an Intravenous Dose and Use of Drug Transporter Knockout Rats. *Drug metabolism and Disposition*, 906-915.
- Zhang, H., & Lauver, A. (2016). Significant Improvement of Antithrombotic Responses to Clopidogrel by use of a Novel Conjugate as revealed in an arterial Model of thrombosis. *The journal of pharmacology and Experimental theurapeutics*.
- Zhang, H., & Lauver, D. (2016). Significant Improvement of Antithrombotic Responses to Clopidogrel by Use of a Novel



Conjugate as Revealed in an Arterial Model of thrombosis. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 359(1), 11-17.

Zhang, J., & Lan, N. (2018). Hirudin variants production by genetic engineered microbial factory. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 1-20.

Zhuguo, L. (2015). A novel stearic acid-modified hirudin peptidomimetic with improved pharmacokinetic properties and anticoagulant activity. *Scientific Reports*, 5, 1-12.

δικουμαρόλη. (2013, μάρτιος). Ανάκτηση από Η χημική ένωση του μήνα.

Τσαγγάρης, Θ. (2004). *Γενική Παθολογική Ανατομική*. Αφοι Κυριακίδη.