

## Προεγχειρητική διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια που πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβατική αντιμετώπιση υπό επισκληρίδιο ή ραχιαία αναισθησία: Προσέγγιση με την Ιατρική Βασισμένη στην Τεκμηρίωση (IBT)

Γ. Κοτσόβολης<sup>1\*</sup>, Γ. Κομνηνός<sup>2\*</sup>, Α. Κυργίδης<sup>3\*</sup>, Δ. Παπαδημητρίου<sup>4</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Η προφυλακτική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων συχνά διακόπτεται πριν τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων, προκειμένου να μειωθούν τυχόν αιμορραγικές επιπλοκές. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να τεκμηριώσει την κλινική απόφαση για διακοπή ή συνέχιση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια των κάτω άκρων που πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβατική αντιμετώπιση υπό επισκληρίδιο ή ραχιαία αναισθησία.

**Υλικό και Μέθοδος:** Συστηματική ανασκόπηση της ιατρικής βιβλιογραφίας μέσω των μηχανών αναζήτησης MEDLINE και Scopus από τον Ιανουάριο του 1980 έως τον Ιούλιο του 2007, σύμφωνα με τις επιταγές της βασισμένης σε ενδείξεις Ιατρικής. **Αποτελέσματα:** 1 Τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, 2 μετά-αναλύσεις, 1 προοπτική και 4 αναδρομικές μελέτες, καθώς και οι κατευθυντήριες οδηγίες 6 έγκριτων ιατρικών εταιρειών αναφέρουν ότι η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ δεν αποτελούν αντένδειξη για τη χορήγηση ραχιαίας ή επισκληριδίου αναισθησίας. Εντούτοις, για τα υπόλοιπα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, όπως η τικλοπιδίνη, η κλοπιδογρέλη, η αμπσιξιμάμπη, η επιφιμππατίδη και η τιροφιμπάνη δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη συνέχισή τους. Συνιστάται διακοπή τους από 8 ώρες έως και 14 ημέρες προεγχειρητικώς, αναλόγως της ουσίας.

**Συμπέρασμα:** Η υπάρχουσα τεκμηρίωση δεν δικαιολογεί την προεγχειρητική διακοπή της ασπιρίνης και των ΜΣΑΦ πριν τη ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Οι αναισθησιολόγοι και οι χειρουργοί πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο έναντι του μη τεκμηριωμένου οφέλους από τη διακοπή τους.

<sup>1</sup>Ιατρός Αναισθησιολογικού Τμήματος 424 Γ.Σ.Ν.

<sup>2</sup>Ιατρός Α΄ Χειρουργικής Κλινικής, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»

<sup>3</sup>Ιατρός Τμήματος Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

<sup>4</sup>Καθηγήτρια Αγγειοχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

\*Μεταπτυχιακός φοιτητής Π.Μ.Σ. Ιατρικής Μεθοδολογίας και Έρευνας, Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

**Όροι ευρητηρίου:** Ιατρική βασισμένη στην τεκμηρίωση, επισκληρίδιος αναισθησία, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, προεγχειρητική διακοπή, καρδιαγγειακό σύμβαμα, κατευθυντήριες οδηγίες.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση για αγγειοχειρουργικές παθήσεις, πολύ συχνά υποβάλλονται σε περιοχική αναισθησία. Αυτή συνίσταται σε παρακέντηση με λεπτή βελόνα του επισκληρίδιου (επισκληρίδιος αναισθησία) ή του υπαραχνοειδούς χώρου (ραχιαία αναισθησία) και έγχυση τοπικού αναισθητικού. Το αποτέλεσμα είναι να αποκλείονται τα νωτιαία νεύρα της περιοχής και έτσι ο ασθενής να διατηρεί την επαφή με το περιβάλλον κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, χωρίς να αισθάνεται πόνο.

Το ερώτημα αν η περιοχική αναισθησία έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με τη γενική έχει απασχολήσει αρκετούς ερευνητές κατά καιρούς και αποτελεί ακόμα και στις μέρες μας ιδιαίτερα αμφιλεγόμενο θέμα. Σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς, η περιοχική αναισθησία δεν φαίνεται να έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με τη γενική, τόσο σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις<sup>1</sup>, όσο και σε άλλες<sup>2,3,4</sup>, ενώ άλλοι συνιστούν την αποφυγή της περιοχικής τεχνικής σε αγγειοχειρουργικούς ασθενείς<sup>5</sup>. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις των κάτω άκρων έχουν μειωμένη περιεγχειρητική θνησιμότητα, όταν εφαρμόζεται σε αυτούς επισκληρίδιος αναισθησία, σε σχέση με όσους λαμβάνουν γενική αναισθησία<sup>6,7</sup>. Η παραπάνω διαπίστωση ενισχύεται από μετά-ανάλυση των Rodgers και συν., οι οποίοι μελετώντας τη βιβλιογραφία κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η περιοχική αναισθησία έχει μειωμένη μετεγχειρητική θνητότητα και θνησιμότητα σε σχέση με τη γενική<sup>8</sup>.

Τα πλεονεκτήματα των περιοχικών τεχνικών φαίνεται να οφείλονται κυρίως στην καλύτερη αναλγησία, τη μείωση των αναγκών για μετάγγιση αίματος και τη μείωση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Ιδιαίτερα, η αποτελεσματικότερη αναλγησία μειώνει το χειρουργικό στρες, το οποίο μέσω της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος ευθύνεται για αρκετές μετεγχειρητικές επιπλοκές που αφορούν στο αναπνευστικό, στο κυκλοφορικό και στο γαστρεντερικό σύστημα, στις διαταραχές στην ηκτικότητα του αίματος και στην ανοσολογική απάντηση του ασθενούς σε λοιμώξεις<sup>8,9</sup>. Τέλος, η εφαρμογή περιοχικών τεχνικών φαίνεται πως αυξάνει την ικανοποίηση των ασθενών, συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας

ζωής τους και ίσως μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου<sup>10</sup>.

Από την άλλη πλευρά, όμως, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις λαμβάνουν συχνότατα περιεγχειρητικά αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Ο συνδυασμός περιοχικής αναισθησίας και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση επισκληρίδιου αιματώματος. Εκτός αυτού, η αποτελεσματικότερη αναλγησία που παρέχουν οι περιοχικές τεχνικές προϋποθέτει την παραμονή στον επισκληρίδιο ή στον υπαραχνοειδή (σπανιότερα) χώρο καθετήρων, μέσω των οποίων γίνεται συνεχής έγχυση αναλγητικών ουσιών. Η παραμονή αυτών των καθετήρων φαίνεται να αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο αιμορραγίας στον επισκληρίδιο χώρο<sup>11,12</sup>, γεγονός που επιβεβαιώνεται από το ότι σε 2 μεγάλες ανασκοπήσεις που περιλάμβαναν πάνω από 100 περιστατικά επισκληρίδιου αιματώματος, η πλειοψηφία των περιστατικών αφορούσε σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε συνεχείς περιοχικές τεχνικές<sup>13,14</sup>.

Η απόφαση, λοιπόν, για τον τύπο της αναισθησίας που θα εφαρμοστεί, τη διακοπή ή όχι και πότε των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, καθώς και το χρόνο αφαίρεσης του επισκληρίδιου καθετήρα μετά από την εφαρμογή μίας συνεχούς αναισθητικής τεχνικής, αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα. Από τη μία πλευρά υπάρχουν τα πλεονεκτήματα που παρέχει η περιοχική αναισθησία σε σχέση με τη γενική και από την άλλη ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών, η κυριότερη είναι το επισκληρίδιο αιμάτωμα.

Η πολύ μικρή συχνότητα εμφάνισης αυτής της επιπλοκής δυσχεραίνει τη διεξαγωγή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, ενώ τα υπάρχοντα δεδομένα βασίζονται κυρίως σε αναδρομικές και προοπτικές μελέτες ή και σε αναφορές περιστατικών. Πολύ χρήσιμα συμπεράσματα προκύπτουν και από μεταανάλυση των Kreppel και συν. (2003)<sup>15</sup>, οι οποίοι πραγματοποίησαν μία πολύ εκτεταμένη μελέτη της έως τότε υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Τέλος, τα τελευταία χρόνια αναισθησιολογικές εταιρείες από διάφορες χώρες έχουν δημοσιεύσει οδηγίες, οι οποίες στηρίζονται κυρίως στη μελέτη της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και όχι τόσο σε κλινικά δεδομένα και διαφέρουν μεταξύ τους<sup>16</sup>.

## ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Στη σύγχρονη θεραπευτική χρησιμοποιούνται ποικίλες κατηγορίες αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους<sup>17,18</sup>.

**Πίνακας 1. Μελέτες για τη σχέση ασπιρίνης - ΜΣΑΦ και επισκληρίδιου αιματώματος**

Μελέτη	Τύπος μελέτης	N	Συμπεράσματα	Περιοδικό (impact factor)
Kreepel <sup>15</sup> και συν. (2003)	Μετά-ανάλυση	613 ασθενείς με επισκληρίδιο αιμάτωμα	Η ασπιρίνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο επισκληρίδιου αιματώματος	Neurosurgical Review (1,425)
Burger <sup>34</sup> και συν. (2005)	Μετά-ανάλυση	41 μελέτες	Η ασπιρίνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο επισκληρίδιου αιματώματος	Journal of Internal Medicine (4,730)
CLASP <sup>33</sup> (1994)	Τυχαίοποιημένη Ελεγχόμενη Μελέτη (TEM)	9.364 ασθενείς	Η ασπιρίνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο επισκληρίδιου αιματώματος	Lancet (23,407)
Horlocker <sup>11</sup> και συν. (1995)	Προοπτική	924 ασθενείς	Η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ δεν αυξάνουν τον κίνδυνο επισκληρίδιου αιματώματος	Anesthesia and Analgesia (2,452)
Horlocker <sup>14</sup> και συν. (1998)	Αναδρομική	805 ασθενείς	Η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ δεν αυξάνουν τον κίνδυνο επισκληρίδιου αιματώματος	Regional Anesthesia and Pain Medicine (2,595)
Benzon <sup>34</sup> και συν. (1984)	Αναδρομική	87 ασθενείς	Η ασπιρίνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο επισκληρίδιου αιματώματος	Regional Anesthesia and Pain Medicine (2,595)
Urmey <sup>35</sup> και συν. (1998)	Αναδρομική	4.174 ασθενείς	Η ασπιρίνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο επισκληρίδιου αιματώματος	Regional Anesthesia and Pain Medicine (2,595)
Vandermeulen <sup>13</sup> και συν.	Αναδρομική	62 ασθενείς με επισκληρίδιο αιμάτωμα	Η ασπιρίνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο επισκληρίδιου αιματώματος	Anesthesia and Analgesia (2,452)

- Ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) και άλλοι αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης

Η ασπιρίνη σε χαμηλές (75-325mg/ημέρα) ή υψηλότερες δόσεις προκαλεί αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, μέσω της ακετυλίωσης της αιμοπεταλιακής κυκλο-οξυγενάσης και συγκεκριμένα της ισομορφής 1 του ενζύμου (COX-1), ενός ενζύμου απαραίτητου για τη βιοσύνθεση της θρομβοξάνης A<sub>2</sub> από αραχιδονικό

οξύ, μιας προσταγλανδίνης που διεγείρει τη συνάθροιση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

- Αναστολείς των υποδοχέων της διφωσφορικής αδενोσίνης (ADP)

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν δύο φάρμακα, η τικλοπιδίνη και η κλοπιδογρέλη.

- Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι ουσίες αμπισιξμάμπη,

**Πίνακας 2. Οδηγίες για την προεγχειρητική και διεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς που θα χειρουργηθούν με περιοχική αναισθησία**

Εταιρεία*	ΑΕΠΑ	ΙΕΑΑ	ΓΕΑΑ	ΓΕΑΕ	ΒΕΠΑ	ΕΚΕ
<b>Ασπιρίνη</b>	Κανένας κίνδυνος	Κανένας κίνδυνος	Κανένας κίνδυνος / Διακοπή 2 ημέρες πριν**	Κανένας κίνδυνος	Κανένας κίνδυνος	Κανένας κίνδυνος
<b>ΜΣΑΦ</b>	Κανένας κίνδυνος	Κανένας κίνδυνος	Κανένας κίνδυνος	Κανένας κίνδυνος	Κανένας κίνδυνος	Δεν αναφέρεται
<b>Κλοπιδογρέλη</b>	Αντένδειξη (διακοπή 7 ημέρες πριν)	Δε συνιστάται (διακοπή 7 ημέρες πριν)	Δε συνιστάται	Δε συνιστάται (διακοπή 7 ημέρες πριν)	Δε συνιστάται (διακοπή 7 ημέρες πριν)	Δε συνιστάται (διακοπή 7 ημέρες πριν)
<b>Τικλοπιδίνη</b>	Αντένδειξη (διακοπή 14 ημέρες πριν)	Δε συνιστάται (διακοπή 7 ημέρες πριν)	Δε συνιστάται	Δε συνιστάται (διακοπή 7 ημέρες πριν)	Δε συνιστάται (διακοπή 7 ημέρες πριν)	Δε συνιστάται (διακοπή 10 ημέρες πριν)
<b>Αμπιξιμάμπη</b>	Αντένδειξη (διακοπή 48 ώρες πριν)	Δε συνιστάται (διακοπή 24 ώρες πριν)	Αντένδειξη	Δεν αναφέρεται	Δε συνιστάται	Δε συνιστάται (διακοπή 48 ώρες πριν)
<b>Επιφιμαπατίδη</b>	Αντένδειξη (διακοπή 8 ώρες πριν)	Δε συνιστάται (διακοπή 4 ώρες πριν)	Αντένδειξη	Δεν αναφέρεται	Δε συνιστάται	Δε συνιστάται (διακοπή 8 ώρες πριν)
<b>Τιροφιμπάνη</b>	Αντένδειξη (διακοπή 8 ώρες πριν)	Δε συνιστάται (διακοπή 4 ώρες πριν)	Αντένδειξη	Δεν υπάρχουν δεδομένα	Δε συνιστάται	Δε συνιστάται (διακοπή 8 ώρες πριν)

\*ΑΕΠΑ = Αμερικανική Εταιρεία Περιοχικής Αναισθησίας, ΙΕΑΑ = Ισπανική Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Ανάνηψης, ΓΕΑΑ = Γαλλική Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Ανάνηψης, ΓΕΑΕ = Γερμανική Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής, ΒΕΠΑ = Βελγική Εταιρεία Περιοχικής Αναισθησίας, ΕΚΕ = Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία

\*\*Αν συνδυάζεται με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους

επιφιμαπατίδη και τιροφιμπάνη.

- Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης  
Στην κατηγορία αυτή ανήκει το νέο φάρμακο σιλοσταζόλη.
- Αναστολείς επαναπρόσληψης αδενοσίνης  
Στην κατηγορία αυτή ανήκει η διπυριδαμόλη.

## ΝΩΤΙΑΙΟ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΙΜΑΤΩΜΑ

Το νωτιαίο επισκληρίδιο αιμάτωμα έχει περιγραφεί σε νεκροτομές από το 1682 και ως κλινική διάγνωση από το 1867. Η βιβλιογραφία δεν προσφέρει αξιόπιστα στοιχεία αναφορικά με τη συχνότητα του νωτιαίου επισκληριδίου αιματώματος, κυρίως λόγω της σπανιότητάς του, αλλά

και εξαιτίας ιατρονομικών λόγων ή/και αδυναμίας στη διάγνωσή του, λόγω της ασυμπτωματικής φύσης του σε ορισμένες περιπτώσεις.

Σε ασθενείς με φυσιολογική ηκτικότητα του αίματος η συχνότητα του νωτιαίου επισκληριδίου αιματώματος έχει υπολογισθεί ότι κυμαίνεται κάπου πάνω από 1/1.000.000 πληθυσμού, λαμβάνοντας υπόψη την πρόσφατη βιβλιογραφία από μεμονωμένες νευροχειρουργικές μονάδες και την προσωπική εμπειρία ερευνητών<sup>19,20,21</sup>. Στους ασθενείς, ωστόσο, στους οποίους εφαρμόζεται επισκληρίδιος ή ραχιαία αναισθησία, η συχνότητα του νωτιαίου επισκληριδίου αιματώματος αυξάνει σε 1/150.000 επισκληριδίες αναισθησίες και 1/220.000 ραχιαίες αναισθησίες<sup>19,20,22</sup>. Σε ανάλογους

αριθμούς κατέληξε και ο H. Wulf το 1996<sup>23</sup> υπολογίζοντας τη συχνότητα του νωτιαίου επισκληριδίου αιματώματος σε 1/190.000 επισκληρίδιες αναισθησίες. Παραταύτα, κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η συχνότητα του νωτιαίου επισκληριδίου αιματώματος σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να είναι ακόμη μεγαλύτερη (1/56.000 επισκληρίδιες και 1/104.000 ραχιαίες αναισθησίες)<sup>24</sup>.

Σύμφωνα με μελέτη του Vandermeulen και συν.<sup>13</sup>, σε 61 περιστατικά νωτιαίου επισκληριδίου ή/και υποσκληριδίου αιματώματος, που δημοσιεύθηκαν από το 1906 έως το 1994, η χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων ή η ύπαρξη ηπικτικών διαταραχών αναφέρθηκαν σε 42 ασθενείς (69%), ενώ ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε πιθανότατα σε 5 επιπλέον ασθενείς κατά τη διάρκεια αγγειοχειρουργικών επεμβάσεων. Στα 61 περιστατικά περιλαμβάνονταν επίσης 5 έγκυες ασθενείς και 4 ασθενείς με ανατομικές ανωμαλίες του νωτιαίου μυελού ή της σπονδυλικής στήλης. Σε 9 ασθενείς (15%) δεν ανευρέθησαν αιτιολογικοί παράγοντες. Επισκληρίδιος τεχνική χρησιμοποιήθηκε σε 46 από τις 61 περιπτώσεις, ενώ επισκληρίδιος καθετήρας εισήχθη σε 32 από τους 46 αυτούς ασθενείς (66%). Στους 15 από τους 32 αυτούς ασθενείς αιμορραγία παρουσιάστηκε άμεσα μετά την αφαίρεση του επισκληριδίου καθετήρα<sup>13</sup>.

## Η ΒΑΣΙΣΜΕΝΗ ΣΕ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΗ

Η άσκηση της Ιατρικής χαρακτηρίζεται από τη λήψη σειράς αποφάσεων. Οι αποφάσεις αυτές αφορούν στη διαγνωστική διαδικασία και στη θεραπευτική παρέμβαση και αναφέρονται με το γενικό όρο κλινικές αποφάσεις.

«Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις» ή «ιατρική βασισμένη στην τεκμηρίωση» (IBT) είναι η Ιατρική που ασκείται με τρόπο, ώστε οι καθημερινές κλινικές αποφάσεις να θεμελιώνονται στα ευρήματα της τρέχουσας έρευνας. Επομένως, ως διαδικασία, η βασισμένη σε ενδείξεις Ιατρική έγκειται στη συστηματική ανεύρεση, αξιολόγηση και εφαρμογή των αντίστοιχων με το πρόβλημα του ασθενούς ευρημάτων της τρέχουσας έρευνας<sup>25,26</sup>.

## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της εργασίας είναι η απάντηση του ερωτήματος για το αν και πότε πρέπει να διακόπτεται προεγχειρητικά η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο που πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβατική αντιμετώπιση (κλασική ή ενδαγγειακή) υπό περιοχική (επισκληρίδιο ή ραχιαία) αναισθησία, σύμφωνα με τις αρχές που διέπουν την εφαρμογή της ιατρικής βασισμένης σε ενδείξεις.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Η ηλεκτρονική αναζήτηση των κατάλληλων πληροφοριών με τη βοήθεια των βάσεων ιατρικής βιβλιογραφίας Medline και Scopus (Ιανουάριος 1980 – Ιούλιος 2007) οδήγησε στη συγκέντρωση 786 μελετών. Ο μεγάλος αυτός αριθμός αξιολογήθηκε για τη σχετικότητά του με το ερώτημα – σκοπό της μελέτης, υπό το πρίσμα της IBT<sup>27,28</sup>.

Για να περιοριστεί ο αριθμός των δημοσιευμάτων και να επικεντρωθεί η αναζήτηση στις πιο αντίστοιχες με το πρόβλημα πληροφορίες, επιλέχθηκαν από τη βάση δεδομένων τα δημοσιεύματα που έχουν τη μορφή της τυχαίοποιημένης μελέτης και σε δεύτερη αναζήτηση τα δημοσιεύματα που χαρακτηρίζονται ως μετα-αναλύσεις. Λόγω μικρού αριθμού μελετών που πληρούν τα προαναφερθέντα κριτήρια, αναφέρονται δεδομένα και άλλων μελετών, υπό το πρίσμα κριτικής εκτίμησης<sup>29,30</sup>.

Μετά την κριτική εκτίμηση<sup>31,32</sup> των συλλεχθέντων μελετών, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε σε 2 μετά-αναλύσεις, 1 τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη πολυκεντρική κλινική μελέτη, 1 προοπτική κλινική μελέτη, 4 αναδρομικές κλινικές μελέτες, κατευθυντήριες οδηγίες από 6 ιατρικές εταιρείες και μια σειρά ανασκοπήσεων, αναφορών περιστατικών και μικρότερων κλινικών μελετών με μικρότερο βαθμό τεκμηρίωσης.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### *Ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)*

Σε μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη πολυκεντρική κλινική μελέτη (TEM) που περιλάμβανε 9.364 έγκυες γυναίκες, οι οποίες λάμβαναν ασπιρίνη για την πρόληψη της προεκλαμψίας, διαπιστώθηκε ότι η λήψη ασπιρίνης δεν σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για επισκληρίδιο αιμάτωμα<sup>33</sup>. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και άλλοι ερευνητές που δεν πραγματοποίησαν κλινικές δοκιμές. Οι Burger και συν. (2005)<sup>34</sup> σε μια εκτενή μετά-ανάλυση της βιβλιογραφίας αναφορικά με την προεγχειρητική συνέχιση ή διακοπή της ασπιρίνης σε μια πλειάδα επεμβάσεων, συμπεραίνουν ότι δεν υφίσταται λόγος διακοπής της ασπιρίνης πριν τη διενέργεια ραχιαίας ή επισκληριδίου αναισθησίας. Οι Benzou και συν. σε 246 περιοχικές τεχνικές που πραγματοποιήθηκαν σε 87 ασθενείς που έπαιρναν προεγχειρητικά διάφορες δόσεις ασπιρίνης δεν παρατήρησαν κανένα επισκληρίδιο αιμάτωμα<sup>35</sup>. Οι Horlocker και συν. σε μία αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε 1.013 περιπτώσεις περιοχικής

αναισθησίας σε 805 ασθενείς, εκ των οποίων οι 391 λάμβαναν είτε ασπιρίνη, είτε άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, διαπίστωσαν ότι η μόνη διαφορά με τους ασθενείς που δε λάμβαναν αντίστοιχη αγωγή ήταν μία πολύ μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης πολύ μικρών, κλινικά ασήμαντων αιμορραγικών επιπλοκών<sup>9</sup>. Η Horlocker και οι συνεργάτες της πραγματοποίησαν και μία μεγάλη προοπτική μελέτη, όπου παρακολούθησαν 924 ασθενείς, στους οποίους έγινε επισκληρίδιος ή ραχιαία αναισθησία, από τους οποίους οι 193 έπαιρναν ασπιρίνη και οι 293 άλλους αναστολείς της COX-I και σε κανέναν δεν παρατηρήθηκε επισκληρίδιο αιμάτωμα<sup>14</sup>. Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δεν αυξάνουν τον κίνδυνο επισκληριδίου αιματώματος κατά την εκτέλεση περιοχικής αναισθησίας, ενώ διαπίστωσαν ότι και η έγχυση στεροειδών στον επισκληρίδιο χώρο ασθενών που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα είναι ασφαλής<sup>14</sup>. Με την άποψη της Horlocker συμφωνούν τόσο οι Urmev και Rowlingson μελετώντας 4.174 περιπτώσεις<sup>36</sup>, όσο και οι Vandermeulen και συν.<sup>13</sup>, οι οποίοι μελετώντας τη βιβλιογραφία από το 1906 έως το 1994 συμπέραναν ότι μόνο 3 περιστατικά επισκληριδίου αιματώματος μπορούν να συσχετισθούν άμεσα με αυτού του τύπου τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Μάλιστα οι Stafford και Smith υπολόγισαν ότι ο κίνδυνος επισκληριδίου αιματώματος σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε επισκληρίδιο αναισθησία και παίρνουν ασπιρίνη είναι 1:150.000, ο οποίος αυξάνεται, όμως, σε 1:8.500 αν η ασπιρίνη συνδυάζεται με ηπαρίνη<sup>37</sup>.

Συμπερασματικά (πίνακας 1), τόσο η υπάρχουσα κλινική δοκιμή, όσο και οι προοπτικές και αναδρομικές μελέτες συμφωνούν ότι τόσο η ασπιρίνη, όσο και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δεν αυξάνουν τον κίνδυνο επισκληριδίου αιματώματος. Σε αυτό καταλήγουν οι δύο μετά-αναλύσεις και η TEM που αναφέρθηκαν παραπάνω<sup>15,34</sup>. Οι αντίθετες απόψεις είναι περιορισμένες και στηρίζονται κυρίως σε μεμονωμένες αναφορές περιστατικών<sup>15,38</sup>. Από την άλλη πλευρά, η διακοπή κυρίως της ασπιρίνης προεχειρητικά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μετεχειρητικών καρδιαγγειακών επιπλοκών. Παρόλα αυτά, τα συμπεράσματα δεν μπορεί να είναι τελείως ασφαλή, γιατί λαμβάνοντας υπόψη τη συχνότητα του επισκληριδίου αιματώματος, απαιτείται μία κλινική δοκιμή που να περιλαμβάνει τουλάχιστον 200.000 ασθενείς, για να εντοπίσει δεκαπλάσια αύξηση της συχνότητας με ισχύ 80% σε ασθενείς που παίρνουν αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και τέτοια κλινική δοκιμή δεν υπάρχει<sup>15</sup>. Όσον αφορά στις οδηγίες των αναισθησιολογικών εταιρειών, όλες (Αμερικανική, Ισπανική, Γερμανική, Γαλλική και

Βελγική) συνιστούν τη μη διακοπή της ασπιρίνης και των άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών σε ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν με περιοχική αναισθησία<sup>16</sup>. Παρόμοια είναι και η σύσταση της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας για μη διακοπή της ασπιρίνης κατά την προεχειρητική περίοδο<sup>39</sup>. Το επίπεδο τεκμηρίωσης (Level of Evidence) των υπάρχουσών μελετών για την ασπιρίνη ανέχεται σε 2A<sup>40</sup>.

### **Αναστολείς των υποδοχέων της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP)**

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που συσχετίζουν την τικλοπιδίνη ή την κλοπιδογρέλη με την ανάπτυξη επισκληριδίου αιματώματος είναι εξαιρετικά περιορισμένα (2 αναφορές περιστατικών) και σε καμία περίπτωση δεν μπορούν να εφαρμοστούν εδώ οι αρχές της Ιατρικής Βασισμένης σε Ενδείξεις.

Στη μία περίπτωση ο ασθενής λάμβανε κλοπιδογρέλη σε συνδυασμό με δικλοφενάκη και ασπιρίνη και υποβλήθηκε σε έγχυση στεροειδών στον επισκληρίδιο χώρο<sup>41</sup> και στην άλλη η ασθενής λάμβανε τικλοπιδίνη για 10 ημέρες, διακόπηκε η χορήγησή της αμέσως πριν τη χειρουργική επέμβαση και μετά από αρκετές αποτυχημένες προσπάθειες ραχιαίας αναισθησίας χειρουργήθηκε με γενική αναισθησία. Έξι ημέρες μετά ανέπτυξε επισκληρίδιο αιμάτωμα<sup>42</sup>.

Ακριβώς επειδή τα δεδομένα είναι λίγα, οι οδηγίες των αναισθησιολογικών εταιρειών στηρίζονται στη φαρμακοκινητική αυτών των 2 ουσιών. Η τικλοπιδίνη παρατείνει το χρόνο πήξης και παρουσιάζει μη γραμμική φαρμακοκινητική, επειδή η απομάκρυνσή της από το πλάσμα παρατείνεται σημαντικά μετά από επανειλημμένες δόσεις. Η κλοπιδογρέλη (που είναι 45-100 φορές ισχυρότερη από την τικλοπιδίνη), επίσης παρατείνει σημαντικά το χρόνο πήξης και αναστέλλει μη αντιστρεπτά τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, ενώ ο τερματισμός της δράσης της σχετίζεται με την παραγωγή νέων αιμοπεταλίων<sup>15</sup>. Όλες οι εταιρείες τονίζουν ότι λόγω των παραπάνω και της περιορισμένης εμπειρίας γύρω από τα αποτελέσματα του συνδυασμού αυτών των ουσιών με την περιοχική αναισθησία δεν τη συνιστούν στους ασθενείς που λαμβάνουν αυτής της κατηγορίας τα αντιαιμοπεταλιακά. Μάλιστα η Αμερικανική Εταιρεία Περιοχικής Αναισθησίας θεωρεί αντένδειξη για περιοχική τεχνική τη λήψη τους. Ως χρονικό όριο ασφαλείας θεωρείται οι 7 ημέρες για την κλοπιδογρέλη και οι 10 ημέρες (14 για την Αμερικανική Εταιρεία) για την τικλοπιδίνη. Η επανέναρξη της αγωγής μπορεί να γίνει αμέσως μετά την περιοχική τεχνική (την πρώτη μετεγ-

χειρνητική ημέρα)<sup>16</sup>. Η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία αναφέρει πως η κλοπιδογρέλη θα πρέπει να διακόπτεται 10, ενώ η κλοπιδογρέλη 7 ημέρες πριν από την ημέρα χειρουργείου<sup>39</sup>.

### **Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa**

Καμία αναφορά περιστατικού δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία που να συσχετίζει κάποιον από τους αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa με τη δημιουργία επισκληριδίου αιματώματος. Μία κλινική μελέτη από τους Gammie et al. καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς που έπαιρναν αμψιξιμάμμη χρειάστηκε να μεταγγιστούν με αιμοπετάλια για να σταματήσει η αιμορραγία τους, ενώ αυτοί που δεν την έπαιρναν δε χρειάστηκε καθόλου. Η διαπίστωση αυτή μπορεί επαγωγικά να οδηγήσει στη σκέψη ότι ίσως τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας αυξάνουν τον κίνδυνο επισκληριδίου αιματώματος. Οι αναισθησιολογικές εταιρείες θεωρούν τη λήψη αυτών των αντιαιμοπεταλιακών αντένδειξη για την εφαρμογή περιοχικής τεχνικής. Η Αμερικανική Εταιρεία Περιοχικής Αναισθησίας, όπως και η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, στις οδηγίες τους τονίζουν ότι η αμψιξιμάμμη θα πρέπει να έχει διακοπή 48 ώρες πριν τη διενέργεια επισκληριδίου ή ραχιαίας αναισθησίας και οι επιπιμπατίδη και τιροφιμπάνη 8 ώρες πριν<sup>16,39</sup>. Η Ισπανική Εταιρεία περιοχικής αναισθησίας θεωρεί ως ασφαλή όρια τις 24 και 8 ώρες αντίστοιχα<sup>16</sup>.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Συνοψίζοντας τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι όλοι σχεδόν οι ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια λαμβάνουν περιεχειρητικά αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Σε όσους από αυτούς πρόκειται να εφαρμοστεί περιοχική τεχνική αναισθησίας, υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης επισκληριδίου αιματώματος.

Σύμφωνα με τη μεθοδολογία της ιατρικής βασισμένης στην τεκμηρίωση, μόνο για την ασπιρίνη και τα μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη μπορούμε να καταλήξουμε σε σχετικά ασφαλή συμπεράσματα (υπάρχει ο περιορισμός που αναφέρθηκε παραπάνω) σχετικά με τη διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς. Οι προτεινόμενες από τις διάφορες αναισθησιολογικές εταιρείες οδηγίες, ώστε ο κίνδυνος εμφάνισης της σοβαρότατης αυτής επιπλοκής να είναι περιορισμένος, συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Εκτός από αυτές τις οδηγίες, οι Kreppel και συν. στα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσής τους κάνουν διάφο-

ρες παρατηρήσεις και προτάσεις<sup>15</sup>. Στους ασθενείς που παίρνουν αντιπηκτικά (άρα και στους αγγειοχειρουργικούς), όταν γίνεται επισκληριδίου ή ραχιαία αναισθησία θα πρέπει να υπάρχει εντατική μετεχειρητική παρακολούθηση, ώστε να γίνουν εγκαίρως αντιληπτά τα κλινικά σημεία ενός επισκληριδίου αιματώματος. Η τεχνική θα πρέπει να γίνεται από έμπειρο αναισθησιολόγο και μάλιστα με μέση προσπέλαση, γιατί η παράμεση αυξάνει τον κίνδυνο τραυματισμού των επισκληριδίων φλεβών. Η παραμονή καθετήρα καλό είναι να αποφεύγεται όσο είναι δυνατόν και αν τοποθετείται, το βάθος του θα πρέπει να κυμαίνεται από 3-5 εκατοστά από το δέρμα. Αν κατά τη διάρκεια της τεχνικής παρατηρηθεί έντονη αιμορραγία, θα πρέπει να αναβληθεί η εγχείρηση και να ξαναγίνει την επόμενη μέρα υπό γενική αναισθησία. Τέλος, θα πρέπει να γίνεται συνεχής έλεγχος της νευρολογικής κατάστασης του ασθενούς, ο οποίος είναι αναγκαίο να συνεχίζεται και μετά την απομάκρυνση του καθετήρα και ο αισθητικός και κινητικός αποκλεισμός των νεύρων να είναι σε τέτοιο βαθμό, ώστε να είναι δυνατή η νευρολογική εκτίμηση των νωτιαίων νεύρων. Η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά την αφαίρεση του καθετήρα με γενικώς ανάλογη τεχνική, που όμως θα πρέπει να εξατομικεύεται<sup>39</sup>.

Τα δεδομένα αυτά έχουν ιδιαίτερη αξία στην Ελληνική ιατρική πρακτική, καθώς η πλειονότητα των αναισθησιολόγων τόσο σε δημόσια, όσο και σε ιδιωτικά νοσηλευτικά ιδρύματα εξακολουθεί να θεωρεί αντένδειξη για τη χορήγηση επισκληριδίου ή ραχιαίας αναισθησίας την αγωγή με ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ. Όμως, η πρακτική αυτή εκθέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών<sup>34</sup>, ενώ δεν υπάρχει τεκμηριωμένο όφελος και ελάττωση των διεχειρητικών και μετεχειρητικών επιπλοκών από τη διακοπή τους. Βέβαιο είναι πως χρειάζονται περισσότερες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες για την πληρέστερη τεκμηρίωση του αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τη διακοπή τους. Ωστόσο, υπάρχει επαρκής (επίπεδο 2Α<sup>40</sup>) τεκμηρίωση της μη ελάττωσης των διεχειρητικών και μετεχειρητικών επιπλοκών μετά τη διακοπή τους, που δεν δικαιολογεί την προεχειρητική διακοπή.

Καταληκτικά, η εφαρμογή στην πράξη των συμπερασμάτων αυτής της έρευνας δεν θα πρέπει να γίνεται με τυφλό τρόπο, αλλά μετά από διεξοδική εκτίμηση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών κάθε περίπτωσης. Έτσι, σε κάθε έναν ασθενή δεν αρκεί το μέγεθος του αναμενόμενου οφέλους που δείχνουν τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής έρευνας, αλλά θα πρέπει να ληφθούν υπόψη παράγοντες, όπως η ικανότητα των ιατρών και του νοσηλευτικού προσωπικού να εφαρμόζουν τη σωστή

διεχειριστική αγωγή, η ύπαρξη νομικών συνθηκών που απαιτούν την τήρηση των ιατρικών οδηγιών, η ύπαρξη συγκεκριμένων ενδοκλινικών οδηγιών, η δυνατότητα τακτικής παρακολούθησης του χρόνου πήξης και της κλινικής κατάστασης, ίσως ακόμη και η γνώμη του ίδιου του αρρώστου μετά από κατάλληλη ενημέρωση.

## ABSTRACT

### **Preoperative withdrawal of antiplatelet regimen in lower limb vascular patients prior to surgical management under epidural or spinal anaesthesia: An evidence based approach and systemic review**

Kotsovolis G<sup>1</sup>, Komninos G<sup>2</sup>, Kyrgidis A<sup>3</sup>, Papadimitriou D<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of anesthesiology, 424 General Military Hospital

<sup>2</sup>1<sup>st</sup> Surgery Clinic, "Ippokratio" Hospital

<sup>3</sup>Department of oral and jawfacial surgery, "Theagenio" Hospital

<sup>4</sup>Vascular Surgery Professor, Aristotle University of Thessaloniki

**Objective:** *Antiplatelet drugs given for secondary prevention of cardiovascular disease are frequently withdrawn prior to surgical or diagnostic procedures to reduce bleeding complications. This is also the case for many patients undergoing lower limb vascular surgery via spinal or epidural anaesthesia. Aim of the study was to corroborate the clinician's decision for discontinuing or continuing the anti-platelet treatment in these patients.*

**Methods:** *We screened MEDLINE and Scopus (January 1980 – July 2007) with additional manual cross-referencing for clinical studies, surveys on the opinions of doctors and guidelines according to Evidence Based Medicine rules.*

**Results:** *1 Randomized controlled trial, 2 metaanalyses, 1 prospective and 4 retrospective studies as well as 6 esteemed medical societies guidelines all conclude that there is no justification for discontinuation of aspirin and NSAIDs prior to neuraxial anesthesia. However, for other antiplatelet drugs like ticlopidine, clopidogrel, abciximab, eptifibatide and tirofiban not enough data exist to support their continuation through the*

*procedure. Therefore preoperative withdrawal is suggested 8 hours to 14 days prior, accordingly.*

**Conclusion:** *The existing evidence does not justify the discontinuation of aspirin and NSAIDs before the intended procedure. Anesthesiologists and surgeons should be aware of the cardiovascular risks of withdrawal versus the non – evidence based benefit in hemorrhage complications.*

**Key words:** *Evidence based medicine, epidural anaesthesia, antiplatelet drugs, preoperative withdrawal, cardiovascular event, guidelines.*

### **Διεύθυνση αλληλογραφίας**

Κυργίδης Αθανάσιος

Παπαζώλη 3, 54630 Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310 546701, Κιν.: 6947566727, Fax: 2310 729202

E-mail: akyrgidi@dent.auth.gr, kirgidis@med.auth.gr

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bode RH, Lewis K, Zarich S, et al. Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84:3–13.
2. Sorenson RM, Pace NL. Anesthetic techniques during surgical repair of femoral neck fractures: a metaanalysis. *Anesthesiology* 1992; 77:1095–1104.
3. Sutcliffe A, Parker M. Mortality after spinal and general anaesthesia for surgical fixation of hip fractures. *Anaesthesia* 1994; 49:237–240.
4. O'Hara DA, Duff A, Berlin JA, et al. The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. *Anesthesiology* 2000; 92:947–957.
5. Samama C, Baillard C. L' anesthésie locorégionale neuraxiale ne devrait plus être utilisée en chirurgie vasculaire. *Can J Anaesth* 2001 Jan; 48(1):72-7.
6. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anaesthesia for lower extremity vascular surgery: Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993; 79:422-434.
7. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, et al. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991; 73:696-704.
8. Rodgers A, Walker N, Shug S, et al. Reduction of postoperative mortality and mortality with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ* 2000; 321:1493–1504.
9. Horlocker T. Low Molecular Weight Heparin and Neuraxial Anesthesia. *Thromb Res* 2001; 101:V141-V154.
10. Bergqvist D, Wu CL, Neal JM. Anticoagulation and Neuraxial Regional Anesthesia: Perspectives. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28(3):163–166.



11. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80:303-309.
12. Lindgren L, Silvanto M, Scheinin B, et al. Erythrocyte counts in the cerebrospinal fluid associated with continuous spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39:396-400.
13. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79:1165-1177.
14. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial blockade and low molecular weight heparin: Balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth* 1998; 23(suppl).
15. Kreppel D, Antoniadis G, Seeling W. Spinal hematoma: a literature survey with meta-analysis of 613 patients. *Neurosurg Rev* 2003; 26:1-49.
16. Llau JV, De Andresy J, Gomarz C, et al. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations. *Europ J of Anaesth* 2007; 24:387-398.
17. Φαρμακολογία, Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman S. Επιμέλεια: Γαλανοπούλου-Κούβαρη Π, Λιάπη Χ. Εκδόσεις Πασχαλίδου, Αθήνα, 2000.
18. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton L, Lazo J, Parker K. Eds. 11th Edition, McGraw-Hill, 2007.
19. Tryba M. Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: Pro *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993; 28:179-81.
20. Tryba M, Wedel DJ. Central neuraxial block and low molecular weight heparin (enoxaparine): lessons to be learned from different dosage regimens in two continents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; Suppl 111:100-4.
21. Rath SA. Spinal hematoma: a literature survey with meta-analysis of 613 patients. *Neurosurg Rev* 2003; 26:50.
22. Gilbert A, Owens BD, Mulroy MF. Epidural hematoma after outpatient epidural anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94:77-8.
23. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996 Dec; 43(12):1260-71.
24. Joanne Guay. Estimating the incidence of epidural hematoma - is there enough information? *Can J Anesth* 2004; 51(5):514-15.
25. Μουντοκαλάκης ΘΔ. Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις και η ελευθερία του γιατρού. *Ιατρική* 1998; 73:111-3.
26. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the evidence of evidence-based medicine. *Am J Med* 1997; 103:529-35.
27. Sackett DL, et al. Evidence-based medicine. 2nd ed, Churchill Livingstone, New York 2000, Ελληνική Έκδοση. Μετάφραση Ε. Ανευλαβή. Εκδόσεις Πασχαλίδου, Αθήνα 2004.
28. Σκαπινάκης Π. Η ιατρική στο Internet. *Αρχ Ελλνν Ιατρ* 1996; 13(2):149-154.
29. Σκαπινάκης Π, Stimpson N, Thomas HV, Dusntan V, Araya A, Lewis S. Αρχές Αξιολόγησης της Βιβλιογραφίας στα πλαίσια της Βασισμένης σε Ενδείξεις Ιατρικής. *Αρχ Ελλνν Ιατρ* 2001; 18(2):192-203.
30. Journal Citation Reports. Science Edition 2006. Thompson Scientific, Philadelphia, 2007.
31. Σκαπινάκης Π. Συστηματικές ανασκοπήσεις και συστηματικά σφάλματα. *Αρχ Ελλνν Ιατρ* 2000; 17:440-445.
32. Μουντοκαλάκης Θ. Τι είναι οι κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines). *Ημέρες Παθολογίας '01, Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2001; 229-233.*
33. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9.364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343(8898):619-29.
34. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation- review. *J Inter Med* 2005; 257:399-414.
35. Benzon HT, Brunner EA, Vaisrub N. Bleeding time and nerve blocks after aspirin. *Reg Anesth* 1984; 9:86-9.
36. Urmey WF, Rowlingson JC. Do antiplatelet agents contribute to the development of perioperative spinal hematoma? *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:146-151.
37. Stafford-Smith M. Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996; 43:R129-R135.
38. Broadman LM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet medications and spinal axis anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19(1):47-58.
39. Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Αντιαίμοπεταλιακή Αγωγή σε Ασθενείς με Αθηροθρόμβωση ή Ασθενείς με Κίνδυνο Αθηροθρόμβωσης. *HJC* 2006; 47 (Συμπλήρωμα Α).
40. Ebell M, Siwek J, Weiss B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17:59-67.
41. Mayumi T, Dohi S. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture in a patient receiving antiplatelet therapy. *Anesth Analg* 1983; 62:777-779.
42. Benzon H, Wong HY, Siddiqui T, et al. Caution in performing epidural injections in patients on several antiplatelet drugs. *Anesthesiology* 1999; 91:1558-1559.
43. Gammie JS, Zenati M, Kormos RL, et al. Abciximab and excessive bleeding in patients undergoing emergency cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:465-469.