



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος:

«Λάθη κατά την αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη»

υπό:

Βαρελά Γεωργία: A.M. YN6931

Εργαζάκης Δημήτριος: A.M. YN6985

Βεϊσάκη Κλεάνθη: A.M. YN6970

Επιβλέπων:

Ζωγραφάκης-Σφακιανάκης Μιχαήλ,
Επίκουρος Καθηγητής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	2
Abstract	4
Πίνακας Εικόνων	5
Εισαγωγή	6
Θεωρητικό Μέρος	8
Κεφάλαιο 1	8
1.1 Ιστορική αναδρομή	8
1.2 Πήξη του αίματος και θρομβοεμβολικές νόσοι	12
Εικόνα 1. Ο κεντρικός ρόλος της θρομβίνης	13
1.3 Κατηγορίες αντιπηκτικών και ανεπιθύμητες ενέργειες	16
Κεφάλαιο 2	18
2.1 Τρόποι χορήγησης αντιπηκτικών και ανεπιθύμητες ενέργειες	18
Εικόνα 2: Μαρία Χουντή και συν. (2014)	21
2.2 Ενδείξεις και Αντενδείξεις στην χορήγηση με ηπαρίνη	24
2.3 Η ασφάλεια των νοσηλευτών στην χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής	26
Κεφάλαιο 3	29
3.1 Η έννοια του λάθους	29
3.2 Θεωρία ελβετικού τυριού	31
3.3 Λάθη κατά τη φαρμακευτική αγωγή	32
3.4 Λάθη κατά την αντιπηκτική θεραπεία	36
3.5 Παρεμβάσεις για τη μείωση των αντιπηκτικών λαθών	42
Ειδικό Μέρος	48
Κεφάλαιο 4. Σκοπός και Μεθοδολογία	48
4.1 Σκοπός	48
4.2 Ερευνητικά Ερωτήματα	48
4.3 Υλικό και Μεθοδολογία	49
Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα	50
5.1 Διάγραμμα ροής επιλογής άρθρων	50
5.2 Τελικά άρθρα προς ανάλυση	51
5.3 Συζήτηση	60
5.4 Δυνατά Σημεία και Περιορισμοί της Παρούσας Έρευνας, και Προτάσεις Για Μελλοντική Έρευνα	65
Βιβλιογραφία	67

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ηπαρίνη αποτελεί αντιπηκτικό φάρμακο για περισσότερα από ογδόντα χρόνια και βρίσκεται στην λίστα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization) των βασικών φαρμάκων. Παρά την διαθεσιμότητα άλλων αντιπηκτικών όπως η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), η βαρφαρίνη, άλλοι άμεσοι αναστολείς θρομβίνης και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη παραμένει η θεραπευτική επιλογή, ειδικά σε χειρουργικές επεμβάσεις όπως η καρδιοπνευμονική παράκαμψη (Messmore 2012).

Η ηπαρίνη είναι ένας όξινος πολυσακχαρίτης που υπάρχει σε φυσιολογικές συνθήκες στα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα κύτταρα. Η χορήγηση της ηπαρίνης γίνεται μόνο παρεντερικά (ενδοφλέβια υπό μορφή νατρίουχου άλατος, υποδόρια υπό μορφή άλατος με νάτριο, ασβέστιο ή μαγνήσιο). Στην κυκλοφορία η ηπαρίνη συνδέεται με τα λευκώματα του πλάσματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι βραχύς για την ενδοφλέβια χορηγούμενη ηπαρίνη (60-90 λεπτά ανάλογα με τη δόση), ενώ με την υποδόρια χορήγηση η στάθμη στο αίμα είναι ικανή μέχρι και 8 ώρες μετά τη χορήγηση επειδή η ηπαρίνη απορροφάται προοδευτικά. Ένα μέρος της χορηγούμενης ηπαρίνης αδρανοποιείται από το ήπαρ και ένα ποσοστό της αποβάλλεται από τα ούρα είτε αυτούσιο είτε υπό τη μορφή μεταβολιτών (Γιάννης Χρ. Μελέτης 2009).

Σκοπός: Σκοπός της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης, είναι η καταγραφή των λαθών που προκύπτουν κατά την αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη και συναφή αντιπηκτικά φάρμακα, αλλά και η πρόληψη των λαθών αυτών.

Μεθοδολογία: Πρόκειται για συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, στην οποία θα μελετηθούν δείγματα λαθών στον τρόπο χορήγησης ηπαρίνης και άλλων αντιπηκτικών φαρμάκων. Θα αναζητηθούν επιστημονικά άρθρα και μελέτες των τελευταίων 10 ετών. Για τα δείγματα θα διεξαχθεί εκτεταμένη αναζήτηση στην Ελληνική και διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία ακολουθώντας βασικές πηγές αναζήτησης και συγκεκριμένα στην ηλεκτρονική βάση PubMed που αποτελούν δημοσιεύσεις σε έγκυρα επιστημονικά περιοδικά και χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως ηπαρίνη, αντιπηκτική θεραπεία, λάθη, θεραπευτική χρήση.

Αποτελέσματα: Αναλύθηκαν συνολικά 8 άρθρα μέσω συγκριτικών πινάκων και αναλύθηκαν τα λάθη που γίνονται κατά την αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη, οι ομοιότητες και οι διαφορές που υπάρχουν σε αυτά αλλά και η ισχύ τους από το σοβαρότερο στο λιγότερο σοβαρό. Σύμφωνα με τα ευρήματα των άρθρων αυτών, εκτιμήθηκε ότι η υγεία των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ηπαρίνη σε τυχόν λάθος επηρεάζεται στο μέγιστο βαθμό. Όμως αναφέρθηκαν και τρόποι που θα πρέπει να ακολουθήσουν οι νοσηλευτές για την σωστή χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη.

Συμπεράσματα: Τα λάθη που γίνονται από τους επαγγελματίες υγεία κατά την αντιπηκτική αγωγή είναι πολύ επιβλαβές για την υγεία των ασθενών που δέχονται την θεραπεία. Κάθε επαγγελματίας υγείας πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένος για την σημαντικότητα του φαρμάκου που πρόκειται και χορηγήσει και για τις επιπτώσεις που μπορεί να επέλθουν στον ασθενή η μη σωστή χρήση του.

Λέξεις-κλειδιά: Ηπαρίνη, αντιπηκτική θεραπεία, λάθη, θεραπευτική χρήση.

Abstract

Introduction: Heparin has been an antioxidant drug for over eighty years and is on the World Health Organization's (WHO) list of essential medicines. Although antimicrobials such as low molecular weight heparin (LMWH), warfarin, other direct thrombin inhibitors, and non-tubercular heparin remain the therapeutic option, especially in surgical interventions such as cardioversion.

Heparin is an acid polysaccharide that is present in normal cells and mast cells. Heparin is administered only intravenously (sodium in sodium salt, subcutaneously in salt form with sodium, calcium or magnesium). In the circulation, heparin is associated with plasma albumin. The half-life is short for intravenously administered heparin (60-90 minutes depending on dose), whereas subcutaneous administration of blood is capable of up to 8 hours after administration because heparin is absorbed gradually. Part of the administered heparin is inactivated by the liver and a proportion of it is excreted in the tail either by itself or in the form of metabolites.

Aim: The purpose of the systematic literature review is to record the errors that occur during anticoagulation with heparin and related anticoagulants, as well as to prevent these errors

Methodology: This is a systematic literature review, which will examine samples of errors in the administration of heparin and other anticoagulants. Scientific articles and studies of the last 10 years will be sought. The samples will be searched extensively in Greek and international scientific literature following basic search sources and in particular PubMed online, Scopus which are publications in valid scientific journals and used keywords such as Heparin AND anticoagulants therapy, errors AND therapeutic use.

Results: A total of 8 articles were analyzed through comparative tables and analyzed the errors made in anticoagulation with heparin, their similarities and differences, and their power from the most severe to the least severe. According to the findings of these articles, it has been estimated that the health of patients receiving heparin in error is largely affected. However, there were also ways that nurses should follow the proper administration of anticoagulant therapy with heparin.

Conclusions: Mistakes made by health professionals in anticoagulation are very detrimental to the health of patients receiving treatment. Every healthcare practitioner must be fully aware of the importance of the medicine being administered and administered and of the consequences for the patient of improper use.

Keywords: Heparin AND anticoagulant therapy, errors AND therapeutic use.

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1. Ο κεντρικός ρόλος της θρομβίνης <https://slideplayer.gr/slide/2837873/>

Εικόνα 2. Μαρία Χουντή και συν. (2014) http://journal-ene.gr/wp-content/uploads/2014/07/mixanizmos_drasis_simasia_iparinis.pdf

Εισαγωγή

Η ηπαρίνη (ετυμολογία από την ελληνική λέξη ήπαρ) είναι μία χημική ουσία της κατηγορίας των γλυκοζαμινογλυκανών που χρησιμοποιείται ευρέως ως ενέσιμο αντιπηκτικό. Αν και η βασική χρήση της είναι ως αντιπηκτικό φάρμακο, ο αληθής φυσιολογικός της ρόλος στα κύτταρα παραμένει ασαφής ακόμα και σήμερα. Ως ουσία, η ηπαρίνη αποθηκεύεται μέσα σε εκκριτικά κοκκία των μαστοκυττάρων και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία σε θέσεις ιστικής βλάβης. Επιπλέον, έχει ανιχνευθεί σε πολλά διαφορετικά είδη ακόμη και σε μη σπονδυλωτά, τα οποία έχουν διαφορετικό μηχανισμό πήξεως από τα ανώτερα θηλαστικά. Η ανακάλυψη της αποτέλεσε επανάσταση στην παγκόσμια ιατρική διότι επέτρεψε την αναστολή του μηχανισμού πήξεως και την θεραπεία νοσημάτων στα οποία η παθολογική ενεργοποίηση του μηχανισμού αυτού είχε καταστροφικές συνέπειες στον οργανισμό του ανθρώπου (Nader et al 1999).

Με τον τρόπο αυτό, αποτρέπεται η εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων που συνδέονται με αυξημένη νοσηρότητα, παρατεταμένη νοσηλεία και υψηλά ποσοστά θνητότητας. Τονίζεται επίσης, η σημασία της πιστής εφαρμογής Νοσηλευτικών πρωτοκόλλων, στην αντιπηκτική αγωγή, η οποία συμβάλλει στην πρόληψη και θεραπεία ασθενών που εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Η χρήση της ηπαρίνης από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό απαιτεί επαρκή γνώση του ρόλου, του μηχανισμού δράσης και των πιθανών επιπλοκών από την χρήση της, καθώς και την ορθή αντιμετώπιση τους. Η πιο γνωστή και ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση ηπαρίνης είναι η αιμορραγία. Θρομβοπενία έχει καταγραφεί σε ποσοστό 2-3% με μηχανισμό που δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Έχει επίσης περιγράψει οξεία αρτηριακή θρόμβωση που εμφανίζεται περίπου δέκα ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η μακροχρόνια θεραπεία με ηπαρίνη έχει συνδεθεί επίσης και με εμφάνιση οστεοπόρωσης. Η σοβαρότερη επιπλοκή που έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία είναι η αιφνίδια αυτόματη ρήξη σπλήνας που εμφανίζεται με οξύ κοιλιακό άλγος, πόνο στον αριστερό ώμο καθώς και υποογκαιμικό shock (Yorkgitis 2014).

Αναφορές για τυχαίους θανάτους και η υπερβολική δόση εξαιτίας της ακατάλληλης χρήσης αντιπηκτικών έχουν λάβει σημαντική δημόσια προσοχή. Τα αντιπηκτικά έχουν αναγνωριστεί ως ένας από τους πρώτους πέντε τύπους φαρμάκων που σχετίζονται με

περιστατικά ασφάλειας ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα αντιπηκτικά αποτελούν μία από τις κατηγορίες φαρμάκων που σχετίζονται με θανατηφόρα λάθη φαρμακευτικής αγωγής. Σοβαρή σημασία θα πρέπει να δίνεται από τους επαγγελματίες υγείας για την χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη και να λαμβάνονται όλα τα μέτρα προστασίας για τον ασθενή (Cousins D, 2006).

Θεωρητικό Μέρος

Κεφάλαιο 1

1.1 Ιστορική αναδρομή

Η ηπαρίνη, ένα από τα παλαιότερα φάρμακα που εξακολουθούν να είναι διαδεδομένα για την κλινική τους χρήση, είναι φυσική γλυκοζαμινογλυκάνη, της οποίας η κύρια λειτουργία είναι η αποφυγή της πήξης του αίματος. Ανακαλύφθηκε σχεδόν πριν από ένα αιώνα και χρειάστηκαν πολλά χρόνια για να μεταφερθεί από τα εργαστήρια στην κλινική πράξη. Υπήρξε σημαντική διαμάχη όσον αφορά την κατανομή της πίστωσης της ανακάλυψής της. Ο James Marcum είχε γράψει τόσο για την ανακάλυψη και την εξέλιξη (Marcum 1990,1997) όσο και για τη διαμάχη που υπήρξε (Marcum 2000).

Το 1916 στην Ιατρική σχολή του John Hopkins στη Βαλτιμόρη των Η.Π.Α., ένας δευτεροετής φοιτητής, ο Jay McLean εργαζόταν για χρέος του φυσιολόγου William Henry Howell. Το ενδιαφέρον του Howell βασιζόταν στις ουσίες που ελέγχουν την πήξη του αίματος και σκέφτηκε ότι υπάρχει μία ισορροπία μεταξύ ενός αναστολέα πήξης (αντιθρομβίνη) και ενός προπηκτικού (θρομβοπλαστίνη). Πίστευε ότι η απελευθέρωση της κεφαλίνης (ονομαζόταν έτσι γιατί απομονώθηκε από τον εγκέφαλο του σκύλου) από τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα εξουδετέρωσε την αντιθρομβίνη επιτρέποντας την ενεργοποίηση της προθρομβίνης με ασβέστιο (Howell 1912).

Ο McLean το προηγούμενο έτος στη Βαλτιμόρη ανατέθηκε από τον Howell να εξετάσει τη χημική καθαρότητα των παρασκευασμάτων κεφαλίνης και να αποδείξει ότι ήταν η κεφαλίνη και όχι μια μολυσματική ουσία που αντιπροσώπευε την προπηκτική δράση. Μετά την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας ο McLean εξήγαγε φωσφατίδια (λιπαρά διαλυτά συστατικά) από το συκώτι σκύλου το οποίο φάνηκε να παρουσίαζε αντιπηκτικές ιδιότητες και στη συνέχεια οδήγησε σε υπερβολική αιμορραγία σε πειραματόζωα. Τότε ο McLean κατευθύνθηκε στο πανεπιστήμιο της Πενσυλβανίας για να ερευνήσει περαιτέρω τις κεφαλίνες υπό τον Richard Mills Pearce. Τον Οκτώβριο του 1917, επέστρεψε στη Βαλτιμόρη, αλλά δεν προέβη σε περαιτέρω έρευνα για τα φωσφατίδια που είχε απομονώσει το προηγούμενο έτος. Αντ'αυτού συνέχισε την έρευνα για τη κεφαλίνη, πιστεύοντας ότι ήταν καλύτερο για τις συνεχιζόμενες προσπάθειες στον Α΄ Παγκόσμιο Πόλεμο να εργαστεί για ένα προπηκτικό παρά για ένα αντιπηκτικό. Την ίδια ώρα πίσω στα

εργαστήρια του Howell, οι εργασίες πάνω στα αντιπηκτικά συνεχίζονταν. Παράλληλα, μαζί με ένα άλλο φοιτητή της Ιατρικής, τον L.Emmett Holt Jr, ο Howell απομόνωσε ένα άλλο αντιπηκτικό, προφανώς διαφορετικό από εκείνο που απομόνωσε ο McLean πριν από δύο χρόνια (Howell & Holt 1918).

Ο όρος ‘heparin’ σχεδιάστηκε από τον Howell από το ελληνικό ‘hepar’ ή ήπαρ, τον ιστό από τον οποίο απομονώθηκε στην αρχή. Σε μία ετήσια συνάντηση της Αμερικάνικης Φυσιολογικής Εταιρείας (American Physiological Society) το 1922, ο Howell εισήγαγε ένα υδατικό πρωτόκολλο εκχύλισης για την απομόνωση της ηπαρίνης και στο 12^ο διεθνές Φυσιολογικό Συνέδριο το 1926, παρουσίασε τροποποιήσεις σε αυτό το πρωτόκολλο και αναγνώρισε τον υδατοδιαλυτό υδατάνθρακα ως γλυκουρανικό οξύ. Ισχυρίστηκε σωστά, ότι ήταν μία ένωση διακριτή τόσο για την οντότητα που απομονώθηκε από τον ίδιο τον Holt το 1918 και από τον McLean το 1916.

Αυτή η υδατοδιαλυτή ηπαρίνη άρχισε να παράγεται στο εμπόριο από μία τοπική φαρμακευτική εταιρεία στη Βαλτιμόρη, την Hynson, την Westcott και την Dunning, αλλά οι μελέτες διεξήχθησαν στο Mayo Clinic της Μινεσότα από τον Edward Mason και έδειξαν ότι τα σκευάσματα αυτά προκάλεσαν παρενέργειες όπως, πονοκέφαλος, πυρετός και ναυτία (Mason, 1924).

Ο Howell ανησυχούσε για την παραγωγή καθώς οι τοξικές επιπτώσεις της πιθανόν να απέκλειαν τη διαδεδομένη χρήση της (Howell & MacDonald, 1930). Ωστόσο, η ηπαρίνη εξακολουθούσε να διατίθεται στο εμπόριο παρά τους φόβους αυτούς, παρόλο που η φαρμακευτική εταιρεία δεν προχώρησε στην απομόνωση της πέρα από το αρχικό πρωτόκολλο του Howell. Το 1931 ο Howell αποσύρθηκε από τη θέση του στο John Hopkins και δεν έκανε περαιτέρω έρευνα για την ηπαρίνη.

Οι ερευνητές σε άλλα μέρη του κόσμου εργάζονταν με τέτοιο τρόπο ώστε να πετύχουν τον καλύτερο καθαρισμό και να αποφευχθούν οι παρενέργειες της. Το 1928, ο παθολόγος και φυσιολόγος Charles Best, ο πιο διάσημος για την εργασία του πάνω στην ινσουλίνη στα εργαστήρια του Connaught στο Τορόντο άρχισε να συγκεντρώνει μία ομάδα βιοχημικών, φυσιολογικών και κλινικών στο πανεπιστήμιο της πόλης. Είχε περάσει τα τελευταία χρόνια στο Εθνικό Ινστιτούτο Ιατρικών Ερευνών (που ιδρύθηκε στο Λονδίνο το 1913, ως το πρώτο ινστιτούτο του Συμβουλίου Ιατρικής έρευνας) και αποφάσισε να αναπτύξει την ηπαρίνη σε κάτι χρήσιμο για ερευνητικούς και κλινικούς σκοπούς. Το 1929

έγινε καθηγητής και επικεφαλής της φυσιολογίας στο πανεπιστήμιο και ήταν η στιγμή που άρχισε να εργάζεται με περισσότερη σοβαρότητα μαζί με έναν μεταπτυχιακό φοιτητή του τον Arthur Charles. Ο στόχος τους ήταν διπλός, ο καθαρισμός της ηπαρίνης για τη μείωση ή την εξάλειψη των παρενεργειών της και η επίδειξη των αποτελεσμάτων της στην πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων. Το 1929 ο Erik Jorpes, ένας Σουηδός φυσιολόγος επισκέφτηκε τον Best στο Τορόντο για να παρατηρήσει την παραγωγή της ινσουλίνης. Ο Jorpes παρουσιάστηκε στο εργαστήριο του Connaught και εισήχθη στο έργο για την ηπαρίνη. Στη συνέχεια επέστρεψε στη Στοκχόλμη και ξεκίνησε την δική του προσπάθεια να απομονώσει και να χαρακτηρίσει την ουσία. Μέχρι το 1933, τέσσερα χρόνια μετά την έναρξη της εργασίας του Best με την ομάδα του, ο Charles μαζί με τον συνάδελφο του David Scott, δημοσίευσαν ένα άρθρο σχετικά με το έργο που είχαν κάνει μέχρι τότε (Charles & Scott, 1933).

Στο πρώτο έγγραφο περιγράφουν ένα πρωτόκολλο για την απομόνωση ενός ακατέργαστου παρασκευάσματος ηπαρίνης από το συκώτι βοοειδών (Charles & Scott, 1933).

Για να αυξηθεί η ποσότητα της παραγόμενης ηπαρίνης, ο ιστός έπρεπε να αυτολύεται, αλλά η μυρωδιά του φθοριούχου ιστού ήταν τόσο άσχημη που η παραγωγή έπρεπε να μετακινηθεί από τα εργαστήρια της πόλης στο τοπικό αγρόκτημα του Connaught. Το επόμενο έγγραφο περιέγραφε μία έρευνα για τους εξω-ηπατικούς ιστούς στους οποίους η ηπαρίνη θα μπορούσε να εντοπιστεί εν μέρει λόγω του υψηλού κόστους του ήπατος (Charles & Scott, 1933).

Συμπέραναν ότι οι ιστοί του ήπατος, των μυών και των πνευμόνων βρίσκονταν εκεί που η ηπαρίνη ήταν σε αφθονία. Ο μόνος ιστός που είχε απομονωθεί ελάχιστα ή καθόλου ήταν το αίμα. Σχεδόν μία δεκαετία νωρίτερα (1925), ο Howell ισχυρίστηκε ότι η ηπαρίνη ήταν υπεύθυνη για τη ροή του αίματος και πίστευε ότι παρόλο που η ποσότητα της ηπαρίνης στην κυκλοφορία ήταν μικρή, η συνολική της ισχύ εκεί ήταν μεγαλύτερη (Howell, 1925).

Το τελευταίο έγγραφο των Charles και Scott παρουσίαζε ένα πρωτόκολλο καθαρισμού της ηπαρίνης (Charles & Scott, 1933). Όπως αργότερα ισχυρίστηκε ο Best τα παρασκευάσματα δεν ήταν καθαρά υπό τη χημική έννοια, αλλά απαλλαγμένα από τοξικά συστατικά. Υπήρχε ελπίδα ότι οι παρασκευές θα είχαν ομοιόμορφη ισχύ, αλλά παρόλο που οι Charles και Scott ήταν τελικά σε θέση να παράγουν μία κρυσταλλική μορφή

ηπαρίνης, υπήρχαν προβλήματα σχετικά με τη λήψη αποτελεσμάτων από σκευάσματα σε σκευάσματα. Αυτό παρεμπόδιζε την κλινική πρόοδο και προκάλεσε καταγγελίες ερευνητών που είχαν αγοράσει ηπαρίνη από τα εργαστήρια του Connaught για ερευνητικούς τους σκοπούς. Ένας τέτοιος ερευνητής ήταν ο Robert Cornish που πειραματιζόταν με σκυλιά. Το 1934 έγραψε ένα γράμμα στα εργαστήρια της Connaught που διαμαρτυρόταν ότι η ηπαρίνη που είχε αγοράσει προκάλεσε αποτυχία για τα δύο από τα πειράματα τους καθώς και ζημιά στο αίμα.

Για να αντιμετωπιστούν οι κλινικές και φυσιολογικές πτυχές, οι Καναδοί εργάστηκαν σε δύο ομάδες. Ο Murray ηγήθηκε ομάδας στο Γενικό Νοσοκομείο του Τορόντο, ενώ η ομάδα της Best συνέχισε να εργάζεται στο Τμήμα Φυσιολογίας και Σχολής Υγιεινής. Η αρχική δημοσίευσή τους αφορούσε την εφαρμογή της ηπαρίνης για την πρόληψη θρόμβων σε σκύλους (Murray et al 1937), όπου έδειξαν ότι η ηπαρίνη απέτρεψε τον σχηματισμό θρόμβου σε φλέβες τραυματισμένες με μηχανικά ή χημικά μέσα. Η πρώτη χρήση αυτής της νεότερης, καθαρότερης μορφής του αντιπηκτικού σε έναν άνθρωπο ήταν η 16η Απριλίου 1937, ένα διάλυμα ηπαρίνης σε φυσιολογικό ορό πέρασε στην βρογχική αρτηρία με αποτέλεσμα σημαντικά αυξημένο χρόνο πήξης κατά τη διάρκεια της έγχυσης των 2 ωρών. Δεν υπήρξαν τοξικές παρενέργειες. Ο Murray ισχυρίστηκε κατά τη διάρκεια μιας διάλεξης την ίδια χρονιά ότι παρόλο που η ανάπτυξή του ήταν ακόμη στις πρώτες ημέρες, η χρήση του θα μπορούσε να επεκταθεί σε εμβολεκτομία, σπληνεκτομή, φλεβικά μοσχεύματα και πνευμονική εμβολή.

Το 1939 ο McLean, άρχισε να διερευνά την κλινική αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης (μαζί με τη σουλφαπυριδίνη) σε ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα (McLean et al, 1941). Δυστυχώς, και οι δύο ασθενείς υπέφεραν από τη νόσο παρά τη θεραπεία. Το 1943, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για να διατηρήσει ένα γαγγραιμικό πόδι από πλήρη ακρωτηριασμό. Μετά από συζητήσεις με τον McLean, ο Kurt Lange από το Ιατρικό Κέντρο της Νέας Υόρκης ανέφερε ότι η γάγγραινα που προκύπτει από κρουπαγήματα και στρατιωτικά τραύματα όπως αλεξιπτωτιστές που προσγειώνονται σε τραυματισμό μπορεί να αντιμετωπιστεί με ηπαρίνη (Lange et al, 1945).

Μετά τον πόλεμο, τα εργαστήρια της Connaught συνέχισαν να παράγουν ηπαρίνη και προσπάθησαν να αυξήσουν την ισχύ της. Ωστόσο, μέχρι το 1949, οι Drs Peter Moloney και Edith Taylor είχαν κατοχυρώσει με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας μια μέθοδο που απέκτησε

μεγαλύτερη απόδοση ηπαρίνης με χαμηλότερο κόστος, καθιστώντας την ηπαρίνη φθηνότερη για να παραχθεί αλλού. Στις αρχές της δεκαετίας του 1950, η Connaught σταμάτησε να παράγει το φάρμακο που είχε πρωτοπορήσει (Rutty, 2000).

1.2 Πήξη του αίματος και θρομβοεμβολικές νόσοι

Το αίμα αποτελείται από κύτταρα και πλάσμα. Τα κύτταρα του αίματος συνθέτονται στον μυελό των οστών και περιλαμβάνουν τα ερυθρά, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια και οι πρωτεΐνες του πλάσματος (παράγοντες πήξης) εμποδίζουν την αιμορραγία και εξασφαλίζουν την φυσιολογική πήξη του αίματος. Σε φυσιολογικές συνθήκες τα αιμοπετάλια του αίματος κυκλοφορούν χωρίς να σχηματίζουν συμπλέγματα μεταξύ τους, να προσκολλώνται στα τοιχώματα των αγγείων και να σχηματίζονται πύγματα (Μαρία Τσιρώνη και συν., 2009)

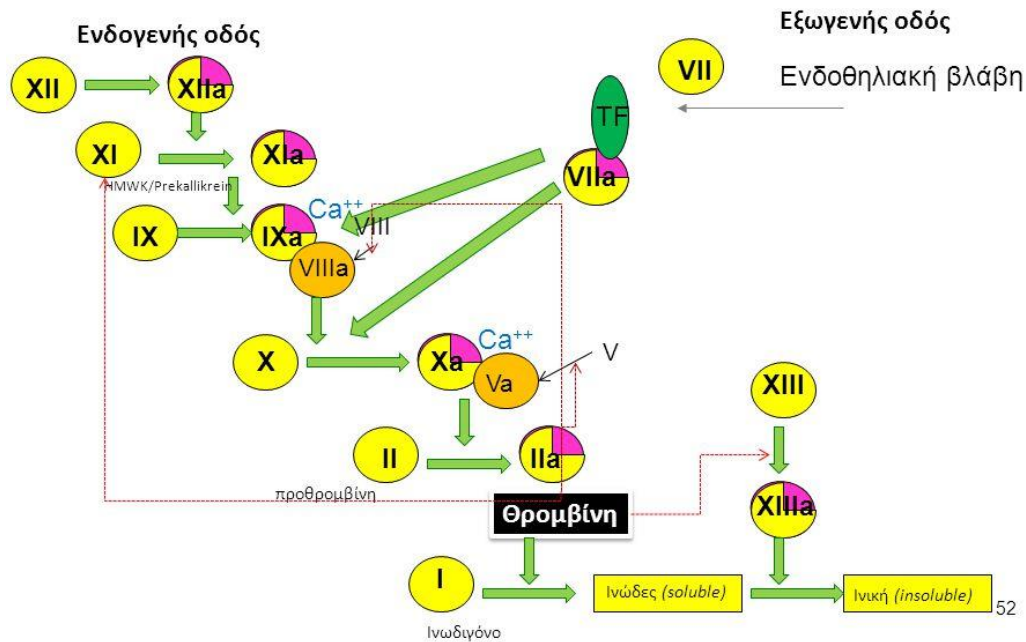
Ο μηχανισμός της πήξης διακρίνεται σε δύο συστήματα ή οδούς: το ενδογενές και το εξωγενές σύστημα (Bombeli & Spahn, 2004).

ΤΟ ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΗΞΕΩΣ

Το ενδογενές σύστημα αρχίζει με την ενεργοποίηση του παράγοντα XII (F.XII), ο οποίος ενεργοποιείται μετά από επαφή με το κολλαγόνο, που αποκαλύπτεται από την τρωθείσα επιφάνεια του αγγείου. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XII (F.XIIa) ενεργοποιεί αφενός τον F.XI σε F.XIa και αφετέρου την προκαλλικρεΐνη σε καλλικρεΐνη, η οποία με την σειρά της ενεργοποιεί τον F.XII σε F.XIIa. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XI (F.XIIa) παρουσία ιόντων Ca⁺⁺, ενεργοποιεί τον F.IX σε F.IXa ο οποίος είναι και ο τελικός παράγοντας του ενδογενούς συστήματος (PalisterCJ,2010).

Καταρράκτης Πήξης 9/10

- Ο κεντρικός ρόλος της θρομβίνης



Εικόνα 1. Ο κεντρικός ρόλος της θρομβίνης (<https://slideplayer.gr/slide/2837873/>)

ΤΟ ΕΞΩΓΕΝΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΗΞΕΩΣ

Το εξωγενές σύστημα πήξεως πυροδοτείται από τον ιστικό παράγοντα ιστική θρομβοπλαστίνη (F.III), η οποία είναι λιποπρωτεΐνη που απελευθερώνεται κατά τον τραυματισμό των ιστών. Όταν ο ιστικός παράγοντας έρθει σε επαφή με το αίμα, ο υπάρχων στην κυκλοφορία παράγοντας X παρουσία ιόντων Ca²⁺ και με την δόση του F.VIIa επάνω στην φωσφολιπιδική επιφάνεια του ιστικού παράγοντα, μετατρέπεται σε ενεργοποιημένο παράγοντα X(F.Xa), ο οποίος είναι και για το εξωγενές σύστημα ο τελικός παράγοντας (Furie, 2008).

Θρόμβωση ονομάζεται η διαδικασία κατά την οποία το αίμα συνθέτει στερεούς σχηματισμούς, τους θρόμβους, οι οποίοι προσκολλώνται στο αγγειακό τοίχωμα. Εάν η μάζα του θρόμβου αποκολληθεί και οδηγηθεί κατά μήκος του αγγειακού συστήματος τότε ονομάζεται έμβολο. Οι θρομβώσεις ποικίλουν ανάλογα με το μέγεθος και από το αν βρίσκονται στο φλεβικό ή στο αρτηριακό δίκτυο. Οι παράγοντες πήξης και τα αιμοπετάλια προκαλούν την έναρξη της πήξης, ενώ η πλασμίνη και τα ενδοθηλιακά

κύτταρα την αναστέλλουν. Όταν ξεκινά η διαδικασία της πήξης ο ένας παράγοντας ενεργοποιεί τον επόμενο και το τελευταίο βήμα της συμβαίνει όταν η προθρομβίνη ενεργοποιείται μέσω της θρομβίνης, και ενεργοποιεί την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Το αίμα επίσης περιέχει πλασμινογόνο που μπορεί να ενεργοποιηθεί σε πλασμίνη. Η ενεργοποιημένη πλασμίνη έχει την ιδιότητα να αποσυνθέτει το ινώδες και να διαλύει την μάζα του θρόμβου, αυτή η διαδικασία ονομάζεται θρομβόλυση. Η δημιουργία αρτηριακού θρόμβου ξεκινά από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια λόγω βλάβης του αρτηριακού τοιχώματος. Τέτοια βλάβη μπορεί να προκληθεί σταδιακά μέσα σε δεκαετίες (αθηροσκλήρυνση) ή μέσα σε λίγες ώρες, ως αποτέλεσμα οξείας βλάβης του αγγειακού τοιχώματος. Ο σχηματισμός του θρόμβου ολοκληρώνεται σε μικρό χρονικό διάστημα. Οι αρτηριακοί θρόμβοι αποτελούνται από μεγάλο αριθμό αιμοπεταλίων καθώς και από λεμφοκύτταρα και δίκτυο ινώδους. Όσον αφορά τους φλεβικούς θρόμβους, αναπτύσσονται από την ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης σε μικρό χρονικό διάστημα και συχνά μετά από βλάβη στο φλεβικό τοίχωμα, επίσης εκτός από το ινώδες, ο φλεβικός κόμβος αποτελείται από αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα. Όταν το έμβολο αποκόπτεται από ένα τμήμα του θρόμβου, η βλάβη που προκαλείται είναι ανάλογη του μεγέθους του εμβόλου και την περιοχή που αποφράσσει. Η βλάβη σχετίζεται με την ανεπαρκή παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών (ισχαιμία), αλλά και την συσσώρευση βλαβερών υποπροϊόντων του αναερόβιου μεταβολισμού στους παρακείμενους ιστούς. Οι οξείοι θρόμβοι είναι πολύ πιο εύκολο να διαλυθούν με την βοήθεια φαρμάκων, σε σύγκριση με αυτούς που σχηματίζονται μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα (Μαρία Τσιρώνη και συν., 2009).

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των θρομβοεμβολικών νόσων αποσκοπούν στην πρόληψη της θρόμβωσης ή στην διάλυση υπαρχόντων θρόμβων. Αυτή η θεραπεία έχει τρεις στόχους:

- Αντιπηκτικά-μειώνουν την πήκτικότητα του αίματος.
- Αναστολείς αιμοπεταλίων-μειώνουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την προσκόλληση τους.
- Ινωδολυτικά-αυξάνουν την διάσπαση του ινώδους και διαλύουν τους φλεβικούς και αρτηριακούς θρόμβους (Μαρία Τσιρώνη και συν., 2009).

Θρομβολυτικά

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θρομβόλυση ονομάζονται θρομβολυτικά. Τα θρομβολυτικά προκαλούν την αποδόμηση του ινώδους από τον θρόμβο. Η διαδικασία ενεργοποιείται από την πλασμίνη η οποία μεταβολίζεται από την ανενεργή μορφή της, και το πλασμινογόνο, με την επίδραση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Το πλασμινογόνο κυκλοφορεί στο αίμα, αλλά βρίσκεται και συνδεδεμένο στο δίκτυο ινώδους μέσα στον θρόμβο. Οι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου που κυκλοφορούν στο αίμα συνδέονται στο πλασμινογόνο και το ενεργοποιούν σε μία συγκεκριμένη περιοχή, με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση πλασμίνης. Η πλασμίνη αποδομεί το ινώδες, το ινωδογόνο και κάποιους άλλους παράγοντες πήξης. Η αποδόμηση του ινώδους προκαλεί την παραγωγή προϊόντων αποδόμησης του ινωδογόνου (FDPs). Η αυξημένη ινωδόλυση προκαλεί αύξηση των επιπέδων των FDP. Η θεραπεία είναι αποτελεσματική για την αποδόμηση του ινώδους από τους θρόμβους. Οι υψηλές δόσεις θρομβολυτικών αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (Μαρία Τσιρώνη και συν., 2009).

Τα θρομβολυτικά είναι ιδιαίτερα ωφέλιμα στην θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Όταν η θεραπεία χορηγείται πρώιμα μετά την απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών, επαναγγείωση συμβαίνει περίπου στο 70% των ασθενών. Η θνησιμότητα που συνδέεται με το έμφραγμα του μυοκαρδίου μειώνεται κατά 25% εάν η θεραπεία αρχίσει στις πρώτες 6 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η όψιμη θεραπεία παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα εάν υπάρχουν κλινικά ή ηλεκτροκαρδιογραφικά σημεία ισχαιμίας. Τα θρομβολυτικά χρησιμοποιούνται σε μερικές περιπτώσεις εν τω βάθη φλεβοθρόμβωσης σε μεγάλες φλέβες.

Τα θρομβολυτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στις παρακάτω ομάδες ασθενών

- Σε ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικής αιμορραγίας
- Σε υπερτασικούς που χρήζουν θεραπείας ή όπου δεν υπάρχει ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης
- Σε ασθενείς με εγκεφαλικούς όγκους
- Σε ασθενείς με πρόσφατη ρήξη μεγάλης αρτηρίας
- Σε χειρουργική επέμβαση κατά τις τελευταίες 10 μέρες

- Σε αιμορραγία γαστρεντερικού κατά τους τελευταίους 2 μήνες
- Σε γνωστή αιμορραγική διάθεση
- Σε πολυτραυματίες (Μαρία Τσιρώνη και συν., 2009).

1.3 Κατηγορίες αντιπηκτικών και ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα αντιπηκτικά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

1. Τις ηπαρίνες
2. Τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Η κλασσική ηπαρίνη είναι μία γλυκοζαμινογλυκάνη η οποία απαντάται στα μαστοκύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στο πλάσμα. Είναι ένα μεγαλομόριο με μοριακό βάρος που εξαρτάται από την μοριακή του σύσταση, και συνήθως κυμαίνεται στα 40.000 Dalton. Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΧΜΒ), οι οποίες είναι Δαλτεπαρίνη, Ενοξαπαρίνη και Τινζαπαρίνη, αποτελούν θραύσματα ηπαρίνης οι οποίες έχουν μοριακό βάρος 4.000-15.000 και διαθέτουν επίσης αντιπηκτικές ιδιότητες. Η διεθνοποίηση της ηπαρίνης αποκάλυψε και αύξησε τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Τέτοιες είναι η αντίσταση στην θεραπεία με ηπαρίνη με ή χωρίς υποτροπές θρομβώσεων, οι αιμορραγίες από τα διάφορα όργανα και συστήματα και η παράδοση αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων από αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες αποδόθηκαν κυρίως στα μεγάλα ΜΒ τμήματα της ετερογενούς ηπαρίνης. Ακόμη, η αναγκαία καθημερινή εργασιακή παρακολούθηση, η εμφάνιση θρομβοπενίας και η ανακάλυψη ότι στο μόριο της ηπαρίνης υπήρχαν τμήματα με μη αντιπηκτικές ιδιότητες (όπως είναι οι αγγειογενετικές), οδήγησαν στην κλασματοποίησή της με δραστική μείωση του ΜΒ της. Έτσι προέκυψαν οι μΜΒΗ. Η ηπαρίνη δρα μέσω της φυσιολογικής σύνδεσής της με την αντιθρομβίνη ΙΙΙ. Με αυτό τον τρόπο ενισχύει την δράση της τελευταίας στην αποδόμηση της θρομβίνης, μειώνοντας την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Παράλληλα, μειώνει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η παρατεταμένη χρήση της ηπαρίνης μειώνει την παραγωγή της αντιθρομβίνης ΙΙΙ, γεγονός που οδηγεί μακροπρόθεσμα σε αυξημένο κίνδυνο θρομβογένεσης, ενώ οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους δεν φαίνεται να προκαλούν

αυτό το αποτέλεσμα. Λόγω της ικανότητας της ηπαρίνης να αποδομεί την θρομβίνη, μειώνεται ο κίνδυνος θρομβογένεσης ή ανάπτυξης θρόμβου, προληπτικά χρησιμοποιείται σε επείγουσα ανάγκη αντιπηκτικής δράσης και σε θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών μέχρι να εκδηλωθεί η φαρμακευτική δράση άλλων αντιπηκτικών (Μαρία Τσιρώνη και συν., 2009).

Η βαρφαρίνη, ένας ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ, χρησιμοποιείται όταν χρειαζόμαστε μακροπρόθεσμο αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Η σύνθεση των παραγόντων πήξης II, VII, IX και X (πρωτεΐνες) λαμβάνει χώρα στο ήπαρ και εξαρτάται από τη βιταμίνη Κ. Η βαρφαρίνη αναστέλλει την δράση της βιταμίνης Κ με αποτέλεσμα να μειώνεται η σύνθεση των παραγόντων πήξης καθώς και των πρωτεϊνών C και S που έχουν αντιπηκτική δράση. Επειδή αναστέλλει την παραγωγή των παραγόντων πήξης, χρειάζεται χρόνο μέχρι να εμφανιστεί το αντιπηκτικό της αποτέλεσμα. Στη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος καταναλώνονται οι παράγοντες που έχουν ήδη συντεθεί. Ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι την εκδήλωση των φαρμακευτικών αποτελεσμάτων εξαρτάται από τον χρόνο ημίσειας ζωής των παραγόντων πήξης. Το πλήρες θεραπευτικό αποτέλεσμα εκδηλώνεται σε 5-7 ημέρες. Από τη στιγμή που η σύνθεση των πρωτεϊνών C και S αναστέλλεται μέσα σε μικρότερο χρονικό διάστημα (5-7 ώρες) από τους παράγοντες πήξης, υπάρχει υψηλός κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας με βαρφαρίνη. Για αυτόν τον λόγο συνηθίζεται να χορηγείται μαζί με τη βαρφαρίνη και ηπαρίνη για 2-3 ημέρες, έως ότου να εκδηλωθεί το αποτέλεσμα της βαρφαρίνης, ώστε να αποφευχθεί ο σχηματισμός θρόμβων (Μαρία Τσιρώνη και συν., 2009).

Κεφάλαιο 2

2.1 Τρόποι χορήγησης αντιπηκτικών και ανεπιθύμητες ενέργειες

Ηπαρίνη

Η ποσότητα της ηπαρίνης που είναι αναγκαία για την αναστολή του παράγοντα Χα είναι μικρότερη από την ποσότητα που είναι ικανή να αδρανοποιήσει τη θρομβίνη. Η αντί-Χα δράση, χρησιμοποιείται για την πρόληψη των θρομβώσεων με χορήγηση μικρών δόσεων ηπαρίνης (διαφύλαξη της δράσης της θρομβίνης). Η αντιθρομβωτική δράση (κατά της ήδη σχηματισθείσας θρομβίνης) χρησιμοποιείται για την πρόληψη της επέκτασης της θρόμβωσης. Με αυτόν τον τρόπο η ηπαρίνη αναστέλλει άμεσα την πήξη (αληθές αντιπηκτικό με δράση *in vitro* και *in vivo*). Η αντιπηκτική της δράση εκφράζεται σε διεθνείς μονάδες (UI) και η αναγραφή των δόσεων πρέπει να γίνεται σε UI επειδή το φιαλίδιο μπορεί να περιέχει διαφορετική ποσότητα ηπαρίνης ανά κυβικό εκατοστόμετρο. (Μελέτης Γ. 2009)

Η χορήγηση της ηπαρίνης γίνεται μόνο παρεντερικά: ενδοφλέβια υπό μορφή νατριούχου άλατος, υποδόρια υπό μορφή άλατος με νάτριο, ασβέστιο ή μαγνήσιο. Στην κυκλοφορία η ηπαρίνη συνδέεται με τα λευκώματα του πλάσματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι βραχύς για την ενδοφλέβια χορηγούμενη ηπαρίνη (60-90 λεπτά ανάλογα με τη δόση), ενώ με την υποδόρια χορήγηση η στάθμη στο αίμα είναι ικανή μέχρι και 8 ώρες μετά τη χορήγηση επειδή η ηπαρίνη απορροφάται προοδευτικά. Η ενδομυϊκή χορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου πρόκλησης αιμορραγίας στο εσωτερικό του μυός. Η ηπαρίνη απομακρύνεται από την κυκλοφορία με το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα το οποίο διαθέτει λειτουργικά μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Η ηπαρίνη δεν περνάει το φραγμό του πλακούντα (δεν υπάρχει κίνδυνος για το έμβρυο). Ένα μέρος της χορηγούμενης ηπαρίνης αδρανοποιείται από το ήπαρ και ένα ποσοστό της αποβάλλεται από τα ούρα είτε αυτούσιο είτε υπό τη μορφή μεταβολιτών. (Μελέτης Γ. 2009)

Ενδοφλέβια χορήγηση

Νατριούχος ηπαρίνη γίνεται με : 1 ml = 50 mg = 5.000 UI

- σε συνεχή έγχυση (με ηλεκτρική σύριγγα). Είναι η καλύτερη μέθοδος επειδή το αποτέλεσμα είναι άμεσο και η δράση συνεχής και κανονική
- σε διακοπτόμενη χορήγηση (flash): Κίνδυνος αιμορραγίας λόγω των δημιουργούμενων ψηλών επιπέδων ηπαρίνης. (Γιάννης Μ. 2009)

Υποδόρια χορήγηση

Ασβεστούχος ηπαρίνη , calciparine γίνεται με : 1 ml = 250 mg = 25.000 UI.

Οι ενέσεις γίνονται στο κοιλιακό τοίχωμα, πάνω από τις λαγόνιες άκανθες (εναλλάξ δεξιά και αριστερά) ανά 12ωρο. Πρώιμη και προοδευτική απορρόφηση που έχει σαν αποτέλεσμα συνεχή ελάττωση της πήκτικότητας (0.2 ml καλσιπαρίνης = 50 mg νατριούχου ηπαρίνης). (Μελέτης Γ. 2009)

Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (μΜΒΗ), εκδηλώνουν μικρότερη ικανότητα σύνθεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και των ενδοθηλιακών κυττάρων, έχουν καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, περισσότερο προβλέψιμη αντιπηκτική δράση, μικρότερη ικανότητα σύνδεσης με τα αιμοπετάλια και , τέλος προκαλούν μικρότερες ενδοαγγειακές αιμορραγίες. Οι ιδιότητες αυτές αποδίδονται στην ανάπτυξη μηχανισμού κάθαρσης ανεξάρτητου από την δοσολογία τους. Οι μΜΒΗ αναστέλλουν κυρίως τον ενεργοποιημένο παράγοντα Χ (αντι-Χα) και σε μικρότερο βαθμό τη βρομβίνη (αντι-IIa). Έχουν, δηλαδή, κυρίως αντιθρομβωτικές (μη αιμορραγικές) παρά υποπηκτικές (αιμορραγικές) ικανότητες. Αυτός ο μηχανισμός δράσης συμπληρώθηκε πρόσφατα με την ανακάλυψη ότι απελευθερώνουν τους ανασταλτές της οδού του ιστικού παράγοντα (tissue path-way inhiditor ,TFPI) από το τοίχωμα των αγγείων και ασκούν, επίσης, άμεση αντι-VIIa δράση. Οι ιδιότητες αυτές επιβεβαιώθηκαν με τις πρώτες κλινικές μελέτες προφυλακτικής χορήγησης των μΜΒΗ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικές ή βαριές χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλία. Σαυτούς η εμφάνιση εν τω

βάθει φλεβικής θρόμβωσης (deep vein thrombosis , DVT) ελαττώθηκε κατά 70%, ενώ η προφύλαξη από την ΠΕ ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη σωστά χορηγούμενη ηπαρίνη. (Μακρής, 1999)

Βραχύχρονη θεραπευτική χορήγηση μΜΒΗ

Η συνιστώμενη δόση έναρξης στην αντιμετώπιση της DVT και του μεταφλεβτικού συνδρόμου είναι 175-200 IU/kg (ή 1.7-2 mg/kg) επί 5 μέρες, που συνεχίζεται με αντιβιταμίνες K τουλάχιστον για 5 μήνες (η ασπιρίνη δεν είναι επαρκής). Η δόση αυτή, μετρούμενες ως αντι-Χα δράση, αντιστοιχεί σε επίπεδα κυμαινόμενα από 0.5-1 IU/mL πλάσματος. Οι μΜΒΗ χορηγούμενες υποδορίως σε εφάπαξ ημερήσια δόση, είναι εξίσου ασφαλείς και αποτελεσματικές με τη δις ή τρις της ημέρας χορηγούμενη δόση τους. Ο τρόπος αυτός προτιμάται από ασθενείς και νοσηλευτικό προσωπικό, ενώ συχνά εφαρμόζεται σε κατ' οίκων θεραπεία της DVT. (Μακρής, 1999)

Μακροχρόνια θεραπευτική χορήγηση μΜΒΗ

Χορηγούνται με τον ίδιο δασολογικό σχήμα σε ασθενείς με DVT και βεβαιωμένη θρομβοφιλική διάθεση, που παρουσιάζουν μείζονες αντενδείξεις στην χορήγηση αντιβιταμινών K, είναι το ίδιο αποτελεσματικές με την ηπαρίνη και έχουν τον ίδιο σχετικό κίνδυνο εξέλιξης της θρόμβωσης και τον ίδιο κίνδυνο μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών. Έτσι, η εμφάνιση νέων θρομβωτικών επιπλοκών ή ΠΕ είναι παρόμοια και στα δύο είδη θεραπείας (0.6% με τις μΜΒΗ και 1.1% με την ηπαρίνη), ενώ η εργαστηριακή παρακολούθηση με την μέτρηση της αντι-Χα δράσης κρίνεται απαραίτητη με την έναρξη των αιμορραγιών. (Μακρής, 1999)

Τέλος, μελετήθηκε συγκριτικά η δραστηριότητα των διαφόρων σκευασμάτων μΜΒΗ που κυκλοφορούν. Έτσι, η Dalteparin και η Nadroparin έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα. Εξάλλου, η σύγκριση της Enoxaparin, της Delteparin, της Tinzaparin και της κλασικής ηπαρίνης, μετρούμενης ως αντι-Χα και αντι-IIa δραστηριότητα, αποκάλυψε μεγαλύτερη αντι-Χα για τις Enoxaparin και Delteparin και μικρότερη για την Tinzaparin, ενώ η Dalteparin έχει τη μεγαλύτερη αντι-IIa δραστηριότητα. (Μακρής, 1999)

Πίνακας 1: Σύγκριση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους

	Μη κλασματοποιημένη	Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
Δράση	Αντι-ΧIIa, ΧIa, IXa, VII, αντιθρομβίνη	Αντι- Χa
Οδός χορήγησης	Υποδόρια- Ενδοφλέβια	Υποδόρια
Απορρόφηση από υποδόριο	Αργή	Αυξημένη
Βιοδιαθεσιμότητα	Υποδόρια: 10-30% σε χαμηλές δόσεις, 90% σε υψηλότερες δόσεις. Ενδοφλέβια: 100% εξορισμού.	>90%
Χρόνος ημιζωής	Υποδόρια: 1.5 ώρες Ενδοφλέβια: 30 λεπτά.	4 ώρες
Μεταβολισμός	Ήπαρ και νεφροί	Νεφροί

Εικόνα 2: Μαρία Χουντή και συν. (2014)

Ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ

Μεταβολισμός

Χορηγούνται από το στόμα (π.χ. βαρφαρίνη) , η απορρόφηση γίνεται παθητικά (στόμαχος, δωδεκαδάχτυλο) και είναι ταχεία (1-2 ώρες) και πλήρης, στο αίμα το μεγαλύτερο μέρος συνδεέται αναστρεπτά με την λευκωματίνη (μη δραστικό, χρησιμοποιείται σαν αποθήκη του φαρμάκου, μπορεί να αντικατασταθεί από την σύνδεση άλλων φαρμάκων στις θέσεις σύνδεσης με τη λευκωματίνη). Η διάρκεια ζωής στο πλάσμα ποικίλει ανάλογα με τον άρρωστο και το σκεύασμα κυμαίνεται απο 2-48 ώρες. Γίνεται ηπατική πρόσληψη ανάλογα με το φάρμακο ότι εισέρχεται από το ηπατικό κύτταρο και ασκεί την δράση του. Όμως γίνεται απέκκριση των μη δραστικών μεταβολιτών από τη χολή

με την ύπαρξη εντεροηπατικού κύκλου (η νικουμαλόνη, sintrom[®] αποβάλλεται αυτούσια στα ούρα). Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ περνούν το φραγμό του πλακούντα (αντένδειξη στην εγκυμοσύνη) και εκκρίνονται στο γάλα. (Μελέτης Γ. 2009)

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μετά από χορήγηση διάφορων φαρμάκων περιγράφονται διαταραχές του αριθμού και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, καθώς και του παράγοντα πήξης. Όλες οι εν λόγω διαταραχές, μεμονωμένες ή σε συνδυασμό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως πιθανές ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής σε όλες τις περιπτώσεις των ασθενών.

Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στην χορήγηση με ηπαρίνη είναι η αιμορραγία όπου εμφανίζει βαριά υποπηκτικότητα λόγω υπερβολικής δόσης από λάθος.

Οι αιμορραγίες χωρίζονται σε δυο κατηγορίες:

- Ελαφριές: επίσταξη, ουλορραγία, μηνορραγία.
- Βαριές: κεντρικό νευρικό σύστημα (μηνιγγική, εγκεφαλική, πίεση νεύρων από αιμάτωμα), πεπτικού(αιματέμεση, μέλαινα, εντερορραγία αιμάτωμα μεσεντερίου), αιμάτωμα ψοΐτη.

Για την άμεση αντιμετώπιση των βαριών αιμορραγιών γίνεται διακοπή της χορήγησης ηπαρίνης, γενική αίματος και έλεγχος πήξης, όμως μερικές φορές η αιμορραγία απαιτεί τη λήψη τοπικών μέτρων, χειρουργική επέμβαση ή χορήγηση μεταγγίσεων. Ως αντίδοτο μετά από υπερβολική δόση ηπαρίνης χορηγείται θειική πρωταμίνη, η οποία αναστέλλει το φαρμακευτικό αποτέλεσμα της πρώτης, δημιουργώντας με την ηπαρίνη ένα ανενεργό σύμπλεγμα. (Μελέτης Γ. 2009)

Η θρομβοπενία τύπου II:

Αποτελεί επίσης μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές της χορήγησης με ηπαρίνη, καθότι ακολουθείται από σημαντικά θρομβοεβολικά επεισόδια, που θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή των ασθενών. Η διάγνωσή της από μόνη της επιβάλλει την άμεση έναρξη ορθής εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής, η οποία αποτελεί βασική προϋπόθεση της καλής πρόγνωσης των ασθενών. (Φ. Γκιρτοβίτης, 2002)

Δύο κατηγορίες θρομβοπενίας:

- Καλοήθης μορφή: εμφανίζεται την 1^η εβδομάδα, είναι μέτριας βαρύτητας (αιμοπετάλια πάνω από 100×10^9) χωρίς να εμφανίζονται αιμορραγικά σημεία. Συνήθως η υποχώρηση γίνεται αυτόματα εντός μερικών ημερών και δεν απαιτείται η διακοπή της θεραπείας με ηπαρίνη.
- Βαριά μορφή: εμφανίζεται την 2^η εβδομάδα και είναι οξείας και βαριάς μορφής θρομβοπενίας (αιμοπετάλια κάτω από 50×10^9) που απαιτεί διακοπή της ηπαρίνης.

Για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας λόγω ηπαρίνης θα πρέπει να γίνει η άμεση διακοπή της ηπαρίνης, η χορήγηση αντισυγκολλητικών των αιμοπεταλίων και χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους. (Μελέτης Γ. 2009)

Τέλος μπορεί επίσης και προκαλέσει:

- Θρόμβωση: λόγω ανεπαρκούς δοσολογίας ή οξείας διακοπής της και μη αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ηπαρίνη που οφείλεται στην κατανάλωση της αντιθρομβίνης III σε περίπτωση κληρονομικών ανεπαρειών.
- Αλλεργία: είναι σπάνιο φαινόμενο αυτό όπου έχει εκδηλώσεις όπως πυρετός, εξάνθημα με την ενδοφλέβια χορήγηση ή τοπικά συμπτώματα με την υποδόρια χορήγηση.
- Κακή υποδόρια χορήγηση: έχει σαν αποτέλεσμα κακή απορρόφηση του φαρμάκου και διακύμανση του αντιπηκτικού αποτελέσματος.
- Οστεοπόρωση: Κυρίως μετά απο παρατεταμένη χορήγηση ψηλών δόσεων (πάνω από 15.000UI/24ωρο για διάστημα πάνω από 6 μήνες). (Μελέτης Γ. 2009)

Στην περίπτωση των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ υπάρχει σοβαρός κίνδυνος αιμορραγίας από την μύτη, τα ούλα, το γαστρεντερικό, το ουροποιητικό και το δέρμα. Βαριές αιμορραγίες συμβαίνουν στο 2-5% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης και της εγκεφαλικής αιμορραγίας. Κλινικά έχει αποδειχθεί πως οι περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίζονται στους ηλικιωμένους ασθενείς. Για τον λόγο αυτό είναι σημαντικό οι ασθενείς να έχουν κατανοήσει την δοσολογία των φαρμάκων και να συνεργάζονται στην θεραπεία. Ο συνδυασμός με φάρμακα τα οποία αναστέλλουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, και για αυτό θα πρέπει να

χρησιμοποιούνται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις (π.χ. Αλλοπουρινόλη, Αμινοπυρίνη) (Μελέτης Γ. 2009)

2.2 Ενδείξεις και Αντενδείξεις στην χορήγηση με ηπαρίνη

Αντενδείξεις

Χωρίζονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες, τις Απόλυτες και τις Σχετικές.

➤ **ΑΠΟΛΥΤΕΣ:**

- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο του τύπου της εγκεφαλικής αιμορραγίας.
- Αμφιβληστροειδοπάθεια (διαβητική ή υπερτασική)
- Οξεία περικαρδίτιδα, νόσος του Osler, ανεπάρκεια αορτής, βαριά και κακά ελεγχόμενη υπέρταση.
- Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος σε εξέλιξη, πρόσφατη αιμορραγία του πεπτικού.
- Ηπατική ανεπάρκεια και βαριά νεφρική ανεπάρκεια.
- Κληρονομικό ή επίκτητο αιμορραγικό σύνδρομο (πλην της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης). Πρέπει πριν από κάθε χορήγηση ηπαρίνης να γίνεται συστηματικός έλεγχος(Ιστορικό: Συμβάματα αιμορραγίας, παθολογικές καταστάσεις στις οποίες αντενδείκνυται η χορήγηση. Έλεγχος αιμόστασης: αιμοπετάλια, χρόνος κεφαλίνης-καολίνης, χρόνος προθρομβίνης, χρόνος θρομβίνης, ινωδογόνο).
- Νοσήματα του αίματος με συνοδές διαταραχές της αιμόστασης.
- Ιστορικό θρομβοπενίας λόγω της ηπαρίνης.
- Μεγάλα ανοικτά τραύματα, ενδοκρανιακές κακώσεις. (Μελέτης Γ. 2009)

➤ **ΣΧΕΤΙΚΕΣ**

- Ιστορικό πεπτικού έλκους (διαφραγματοκήλη, παλαιό έλκος),αιματοουρία.
- Ηπία ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

- Ηλικιωμένα άτομα.
- Συνδυασμός με φάρμακα που εμφανίζουν συνέργεια (κορτικοειδή, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ασπιρίνη κλπ.).
- Κακή συνεργασία του αρρώστου
- Ανεπάρκεια εργαστηριακού ελέγχου και παρακολούθησης. (Μελέτης Γ. 2009)

Ως προφύλαξη στην χορήγηση της ηπαρίνης θα πρέπει να αποφεύγονται οι ενδομυϊκές ενέσεις και παρακεντήσεις λόγω κινδύνου αιματωμάτων, αποφυγή χορήγησης επικίνδυνων φαρμάκων σε συνέργεια με ηπαρίνη, και τέλος όχι σύγχρονη χορήγηση στη φιάλη έγχυσης της ηπαρίνης ουσιών όπως μορφίνη, αντιβιοτικά και ψυχοφάρμακα. (Μελέτης Γ. 2009)

Ενδείξεις

Χωρίζονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες:

➤ **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ**

Θρομβοεμβολικά νοσήματα:

- Πρόσφατη φλεβική θρόμβωση
- Πρόσφατη πνευμονική εμβολή
- Αρτηριακή εμβολή των άκρων
- Ισχαιμικές καρδιοπάθειες
- Οξεία φάση εμφράγματος του μυοκαρδίου
- Ασταθής στηθάγχη
- Εγκεφαλικά επεισόδια από εμβολή ή ισχαιμικά επεισόδια λόγω αρτηριοσκλήρωσης (ένδειξη εφόσον είναι παροδικά και επιβεβαιωθεί ότι δεν πρόκειται περί αιμορραγίας). (Μελέτης Γ. 2009)

➤ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ

- Αμέσως μετά την εμφάνιση θρόμβωση: Χορήγηση μικρών δόσεων.
- Σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο (ιστορικό φλεβίτιδας, καρδιοπάθεια)
- Σε άτομα που νοσηλεύονται σε χειρουργική κλινική. (Μελέτης Γ. 2009)

Θα πρέπει να γίνεται και εργαστηριακός έλεγχος για τις δοκιμασίες της αιμόστασης που χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης θεραπείας (υποπηκτικότητα) και τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ο έλεγχος γίνεται σε συνδυασμό, πραγματοποιείται ένας σφαιρικός έλεγχος της πήξης για να ελεγχθεί η υποπηκτικότητα όπου δείχνετε ο χρόνος Howell (χρόνος πήξης ενός πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια και απασβέστωση), και ο χρόνος ενεργοποιημένης καολίνης. Επιπλέον θα πρέπει να ελέγχει και η στάθμη της ηπαρίνης στο αίμα του αρρώστου που δείχνει το βαθμό που επηρεάζει την πήξη του. Στην συγκεκριμένη φάση γίνεται μέτρηση της δραστηριότητας του αντί-IIa (με το χρόνο της θρομβίνης με προσθήκη ασβεστίου) ή της δραστηριότητας αντί-Χα. (Μελέτης Γ. 2009)

2.3 Η ασφάλεια των νοσηλευτών στην χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής.

Η φαρμακευτική αγωγή είναι μια πρωταρχική λειτουργία των νοσηλευτών και συχνά τους προκαλεί άγχος εξαιτίας της πολυπλοκότητας και της πιθανής βλάβης που μπορεί να προκληθεί στον ασθενή. Σε μια κοινή βάρδια, οι νοσηλευτές μπορεί να χρειαστεί να χορηγήσουν και 50 φάρμακα στην νοσηλεία τους εκ των οποίων αυτά οποσούνται και διακόπτονται. Αυτό αυξάνει τον κίνδυνο ενός ακούσιου λάθους φαρμακευτικής αγωγής. Η ασφαλή χορήγηση της ηπαρίνης είναι ιδιαίτερα σημαντική λόγω του στενού θεραπευτικού εύρους, των εξαιρετικά πολύπλοκων δοσολογιών, στην συχνή ρύθμιση της δοσολογίας και του υψηλού δυναμικού που σχετίζεται με τυχόν λάθους της θεραπευτικής πορείας του ασθενή με ηπαρίνη. Οι νοσηλευτές έχουν εκπαιδευτεί για 5 “rights” στην χορήγηση φαρμάκων: το σωστό φάρμακο, ο σωστός ασθενής, η σωστή δόση, ο σωστός χρόνος και η σωστή οδός. Αυτά τα “rights” έχουν εξελιχθεί σε 7 όπου συμπληρώνονται με

την σωστή φαρμακευτική οδηγία και την σωστή τεκμηρίωση. Κάθως όμως εφαρμόζονται με συνέπεια τα παραπάνω αναφερόμενα, υπάρχουν επιπλέον 6 “rights” που πρέπει να πληρούνται. Η ένωση των νοσηλευτών της Massachusetts δημοσίευσε “ Nurses’ Six Rights for Medication Administration” ως κατευθυντήριες οδηγίες για την παροχή βοήθειας σε νοσηλευτές.

Αυτά περιλαμβάνουν:

1. Πλήρη και σαφή γραπτή εντολή.
2. Σωστή χορηγούμενη δόση και σωστό φάρμακο προς χορήγηση.
3. Τρέχουσες πληροφορίες και πόρους για τα φάρμακα.
4. Πρόσβαση στην πολιτική διαχείριση των φαρμάκων.
5. Διαχείριση των φαρμάκων με ασφάλεια και ο εντοπισμός του λάθους από το σύστημα.
6. Κατά την χορήγηση των φαρμάκων οι νοσηλευτές πρέπει να σταματούν, και σκέφτονται και να είναι προσεκτικοί.

Τόσο τα 7 όσο και τα 6 “rights” των νοσηλευτών επιτυγχάνονται προς το συμφέρον της ασφάλειας των ασθενών. Όπου ισχύει ιδιαίτερα όσο αναφορά την ηπαρίνη.

Τα 6 που έγιναν 8:

Τα 8 σωστά:

1. Σωστός άρρωστος.
2. Σωστό φάρμακο.
3. Σωστή οδός χορήγησης
4. Σωστή δόση φαρμάκου.
5. Σωστή ώρα χορήγησης.
6. Σωστή καταγραφή.

7. Σωστή αιτία.
8. Σωστή αντίδραση.

Κεφάλαιο 3

3.1 Η έννοια του λάθους

Λάθος είναι οτιδήποτε αποκλίνει από τον κανόνα, κάτι που δε λέγεται ή δε γίνεται με το σωστό τρόπο, ατυχής επιλογή, πράξη, εκτίμηση κατάστασης, ότι απέχει από την πραγματικότητα ή την αλήθεια, οτιδήποτε αποκλίνει από το ορθό σε όλα τα επίπεδα (πρακτικό, θεωρητικό, ηθικό, κοινωνικό κ.λ.π.), αυτό που διαφεύγει τη προσοχή.

Ως σφάλμα ορίζεται κάτι που δε γίνεται σωστά, το να παραβιάζει κανείς έναν ηθικό κανόνα. (Μπαμπινιώτης, 2002)

Το πρόβλημα του ανθρώπινου σφάλματος μπορεί να αντιμετωπιστεί με δύο τρόπους:

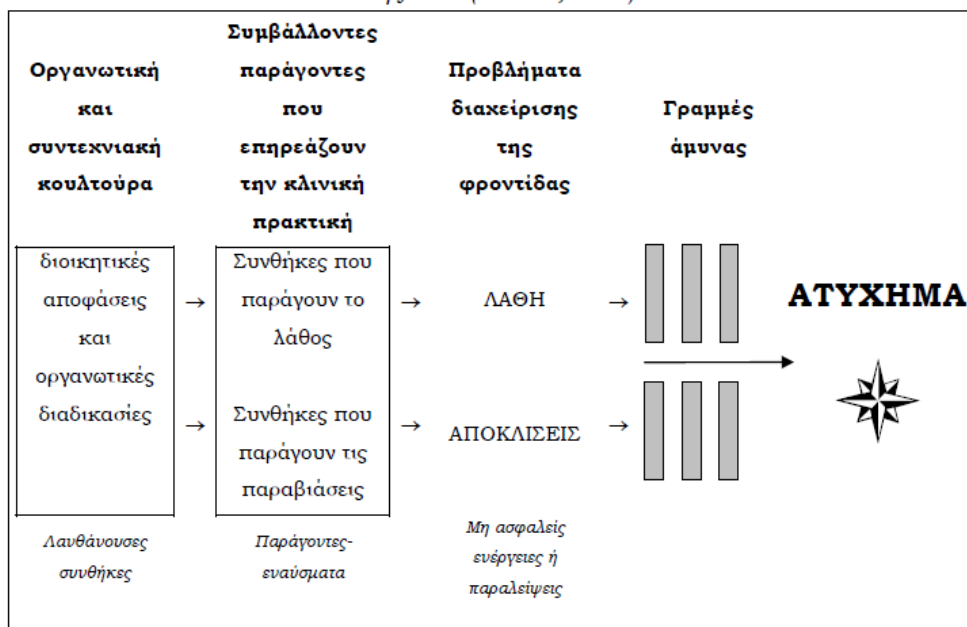
- την προσέγγιση του ατόμου
- την προσέγγιση του συστήματος (Reason ,2000).

Κάθε ένα έχει το μοντέλο της αιτιώδους συνάφειας και κάθε μοντέλο δημιουργεί αρκετά διαφορετικές φιλοσοφίες διαχείρισης σφαλμάτων. Η κατανόηση αυτών των διαφορών έχει σημαντικές πρακτικές συνέπειες για την αντιμετώπιση του υπάρχοντος κινδύνου ατυχημάτων στην κλινική πρακτική (Reason ,2000).

Η μακρόχρονη και ευρέως διαδεδομένη παράδοση της προσέγγισης του ατόμου επικεντρώνεται στις επικίνδυνες πράξεις - σφάλματα και διαδικαστικές παραβιάσεις ανθρώπων στο αιχμηρό άκρο: νοσηλευτές, γιατροί, χειρουργοί, αναισθησιολόγοι, φαρμακοποιοί και παρόμοια. Θεωρεί ότι αυτές οι επικίνδυνες πράξεις προέρχονται κυρίως από παρεκκλίνουμε διανοητικές διαδικασίες όπως η ξεχασιά, η απροσεξία, η κακή κινητοποίηση, η αμέλεια και η απερισκεψία. Φυσικά, τα συναφή αντίμετρα κατευθύνονται κυρίως στη μείωση της ανεπιθύμητης μεταβλητότητας της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Αυτές οι μέθοδοι περιλαμβάνουν καμπάνιες αφίσας που προσελκύουν το νόημα των ανθρώπων, γράφοντας μια άλλη διαδικασία (ή προσθέτοντας σε υπάρχουσες), πειθαρχικά μέτρα, απειλή εξολόθρευσης, επανεκπαίδευση, ονομασία, κατηγορητήριο και αποδιοργάνωση. Οι ακόλουθοι της προσέγγισης αυτής τείνουν να αντιμετωπίζουν τα σφάλματα ως ηθικά ζητήματα, υποθέτοντας ότι τα κακά πράγματα συμβαίνουν σε κακούς ανθρώπους - που οι ψυχολόγοι έχουν ονομάσει την δίκαιη παγκόσμια υπόθεση (Reason, 2000).

Η βασική προϋπόθεση στην προσέγγιση του συστήματος είναι ότι οι άνθρωποι λανθάνουν και πρέπει να αναμένονται λάθη, ακόμη και στις καλύτερες οργανώσεις. Τα σφάλματα θεωρούνται ως συνέπειες και όχι ως αίτια, έχοντας την προέλευσή τους όχι τόσο διεστραμμένη στην ανθρώπινη φύση όσο και στους "ανάντη" συστημικούς παράγοντες. Αυτά περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες παγίδες σφαλμάτων στον χώρο εργασίας και τις οργανωτικές διαδικασίες που τους προκαλούν. Τα αντίμετρα βασίζονται στην υπόθεση ότι αν και δεν γίνεται να αλλάξει η ανθρώπινη κατάσταση, μπορούν να αλλάξουν οι συνθήκες υπό τις οποίες εργάζονται οι άνθρωποι. Μια κεντρική ιδέα είναι αυτή των συστημάτων άμυνας. Όλες οι επικίνδυνες τεχνολογίες έχουν εμπόδια και διασφαλίσεις. Όταν ένα δυσμενές γεγονός έρχεται, το σημαντικό ζήτημα δεν είναι ποιος έκανε λάθος, αλλά πώς και γιατί απέτυχαν οι άμυνες (Reason, 2000)

Σχήμα 1. Το Μοντέλο Reason για τα οργανωτικά ατυχήματα εφαρμοσμένο στα κλινικά συμβάντα (Reason, 1995)



Πηγή: (Reason, 1990), επιμέλεια σχήματος στα ελληνικά: Δρ. Μαρία Κάργα, 2009

3.2 Θεωρία ελβετικού τυριού

Οι άμυνες, τα εμπόδια και οι διασφαλίσεις κατέχουν κεντρική θέση στην προσέγγιση του συστήματος. Τα συστήματα υψηλής τεχνολογίας έχουν πολλές αμυντικές στρώσεις: μερικές είναι κατασκευασμένες (συναγερμοί, φυσικά εμπόδια, αυτόματο τερματισμό λειτουργίας κ.λπ.), άλλες βασίζονται σε ανθρώπους (χειρουργούς, αναισθησιολόγους, πιλότους, χειριστές χειρουργείου κλπ.), ενώ άλλες εξαρτώνται από διαδικασίες και διοικητικούς ελέγχους. Η λειτουργία τους είναι να προστατεύουν τα πιθανά θύματα και περιουσιακά στοιχεία από τους τοπικούς κινδύνους. Αυτό το κάνουν πολύ αποτελεσματικά, αλλά υπάρχουν πάντα αδυναμίες. Σε έναν ιδανικό κόσμο κάθε αμυντικό στρώμα θα ήταν άθικτο. Στην πραγματικότητα, πάντως, μοιάζουν περισσότερο με φέτες ελβετικού τυριού, με πολλές τρύπες, αντίθετα από το τυρί, αυτές οι τρύπες ανοίγουν συνεχώς, κλείνουν και μετατοπίζουν τη θέση τους. Η παρουσία τρυπών σε οποιαδήποτε "φέτα" δεν προκαλεί κανονικά ένα κακό αποτέλεσμα. Συνήθως, αυτό μπορεί να συμβεί μόνο όταν οι τρύπες σε πολλά στρώματα σύντομα ευθυγραμμιστούν για να επιτρέψουν μια τροχιά ατυχήματος να φέρει σε κίνδυνο την επαφή με τα θύματα. Οι οπές στις άμυνες προκύπτουν για δύο λόγους: ενεργές βλάβες και λανθάνουσες συνθήκες. Σχεδόν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τη συνδυασμένη συσχέτιση αυτών των δύο συνόλων των παραγόντων. Οι ενεργές αποτυχίες είναι οι επικίνδυνες πράξεις που διαπράττονται από άτομα που βρίσκονται σε άμεση επαφή με τον ασθενή ή το σύστημα. Λαμβάνουν ποικίλες μορφές: παραλείψεις, ανατροπές, λάθη και διαδικαστικές παραβιάσεις. Οι ενεργές αποτυχίες έχουν άμεσο και συνήθως βραχύ αντίκτυπο στην ακεραιότητα των αμυντικών. Οι υποστηρικτές της προσέγγισης του ατόμου συχνά δεν εξετάζουν περαιτέρω τις αιτίες ενός ανεπιθύμητου συμβάντος αφού έχουν εντοπίσει αυτές τις εγγύτερες ανασφαλείς πράξεις. Αλλά, όπως συζητείται παρακάτω, σχεδόν όλες αυτές οι πράξεις έχουν μια αιτιακή ιστορία που εκτείνεται πίσω στο χρόνο και επάνω στα επίπεδα του συστήματος. Οι λανθάνουσες συνθήκες είναι οι αναπόφευκτοι «παθογόνοι κάτοικοι» στο σύστημα. Προκύπτουν από αποφάσεις σχεδιαστών, κατασκευαστών, συγγραφέων διαδικασιών και ανώτατης διοίκησης. Τέτοιες αποφάσεις μπορεί να είναι λανθασμένες, αλλά δεν πρέπει. Όλες αυτές οι στρατηγικές αποφάσεις έχουν τη δυνατότητα εισαγωγής παθογόνων στο σύστημα. Οι συνθήκες λανθάνουσας διάρκειας έχουν δύο είδη δυσμενών επιπτώσεων:

- ✓ Μπορούν να μεταφράζονται σε συνθήκες που προκαλούν λάθη στο τοπικό εργασιακό περιβάλλον (π.χ. πίεση χρόνου, έλλειψη προσωπικού, ανεπαρκής εξοπλισμός, κόπωση και απειρία)
- ✓ Μπορούν να δημιουργήσουν μακροχρόνιες τρύπες ή αδυναμίες στις αμυντικές (αναξιόπιστες ενδείξεις και δείκτες, ανεπαρκείς διαδικασίες, έλλειψη σχεδιασμού και κατασκευής κ.λπ.) (Reason, 2000).

Οι λανθάνουσες συνθήκες (όπως υποδηλώνει ο όρος) μπορεί να βρίσκονται αδρανείς στο σύστημα για πολλά χρόνια πριν συνδυαστούν με ενεργές αποτυχίες και τοπικούς παράγοντες που προκαλούν ατύχημα. Σε αντίθεση με τις ενεργές αποτυχίες, των οποίων οι ιδιαίτερες μορφές είναι συχνά δύσκολο να προβλεφθούν, οι λανθάνουσες συνθήκες μπορούν να εντοπιστούν και να αποκατασταθούν πριν συμβεί ένα ανεπιθύμητο συμβάν. Η κατανόηση αυτή οδηγεί σε προληπτική και όχι αντιδραστική διαχείριση κινδύνου (Reason, 2000)

3.3 Λάθη κατά τη φαρμακευτική αγωγή

Η Καλιανίδου (2017) αναφέρει ως ορισμό του λάθους «κάθε ανεπιθύμητο συμβάν που μπορεί να προκαλέσει παράταση της νοσηλείας και ανικανότητα, μέχρι και θάνατο και το οποίο προήλθε από αμέλεια στη θεραπευτική αντιμετώπιση και όχι την ίδια την πορεία της νόσου».

Το Εθνικό Συντονιστικό Συμβούλιο για τα Φαρμακευτικά Λάθη και την Πρόληψή τους (National Coordinating Council for Medication Error and Prevention, NCCMERP) ορίζει το φαρμακευτικό λάθος ως:

«Κάθε αποτρέψιμο γεγονός το οποίο μπορεί να προκαλέσει ή να οδηγήσει σε ακατάλληλη χρήση φαρμάκων ή σε βλάβη ασθενή, κατά τη διάρκεια που η φαρμακευτική αγωγή είναι υπό τον έλεγχο επαγγελματία υγείας, ασθενή ή χρήστη υπηρεσιών υγείας. Τέτοια συμβάντα μπορούν να σχετίζονται με επαγγελματικές πρακτικές, προϊόντα φροντίδας υγείας, διαδικασίες και συστήματα τα οποία περιλαμβάνουν: συνταγογράφηση, επικοινωνία μέσω οδηγιών, ονοματοδοσία προϊόντων (product labeling), συσκευασία και

ονοματολογία, ανασύνθεση, διάλυση, διανομή, χορήγηση, εκπαίδευση, παρακολούθηση και χρήση» (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, 2015).

Τα λάθη στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής αποτελούν συχνό φαινόμενο στην καθημερινή πρακτική στους χώρους των νοσοκομείων. Τις περισσότερες φορές τα φαρμακευτικά λάθη έχουν ελάχιστες επιπτώσεις στη ζωή των ασθενών, αλλά αρκετά συχνά παρατείνουν το χρόνο θεραπείας των ασθενών. Επιπρόσθετα οι οικονομικές συνέπειες των φαρμακευτικών λαθών αποτελούν βραχιά για τα συστήματα υγείας, αφού το κόστος νοσηλείας αυξάνεται δραματικά λόγω παράτασης στη νοσηλεία των ασθενών εξαιτίας νοσηλευτικών λαθών (Μήτσης, Κελέση, Καπάδοχος 2012).

Τα φαρμακευτικά λάθη αποτελούν το πιο συχνό ανεπιθύμητο συμβάν στη νοσηλεία. (HARVARD: 19% Leape et al, 1991)

Έχουν καταγραφεί κυρίως 13 κατηγορίες φαρμάκων:

Αντιβιοτικά, ογκολογικά, αντιπηκτικά, καρδιαγγειακά, αντιεπιληπτικά, διαβητικά, αντιυπερτασικά, αναλγητικά, αντιασθματικά, υπνωτικά, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, και φάρμακα για την αντιμετώπιση του πεπτικού έλκους.

Το 1% των ανεπιθύμητων φαρμακευτικών συμβάντων ήταν θανατηφόρα και δεν μπορούσαν να προληφθούν. (Bates et al, 1995)

Υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις για την ταξινόμηση των σφαλμάτων φαρμακευτικής αγωγής. Μια προσέγγιση είναι να βασιστεί η ταξινόμηση στην ακολουθία της διαδικασίας χρήσης φαρμάκων, όπως η συνταγογράφηση, η μεταγραφή, η χορήγηση ή η παρακολούθηση. Μια άλλη προσέγγιση είναι να ληφθούν υπόψη οι τύποι σφαλμάτων που εμφανίζονται, όπως λάθος φάρμακο, δόση, συχνότητα, οδός χορήγησης ή ασθενής. Μια περαιτέρω προσέγγιση ταξινομεί τα σφάλματα ανάλογα με το αν προκύπτουν από λάθη που έγιναν κατά την προγραμματισμένη δράση (λάθη βασισμένα στη γνώση ή βασισμένα σε κανόνες) ή από λάθη στην εκτέλεση κατάλληλα προγραμματισμένων ενεργειών (σφάλματα που βασίζονται στη δράση, γνωστά ως "slips" ή βασισμένα στη μνήμη σφάλματα, γνωστά ως "σφάλματα"). Τα σφάλματα μπορούν επίσης να ταξινομηθούν ανάλογα με το επίπεδο σοβαρότητάς τους. Αυτές οι προσεγγίσεις δεν

αλληλοαποκλείονται και δεν υπάρχουν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία που να υποστηρίζουν συγκεκριμένες μεθόδους καθορισμού ή ταξινόμησης σφαλμάτων ειδικά στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Η προσέγγιση που θα ακολουθηθεί θα εξαρτηθεί από τον καθορισμό και το σκοπό της ταξινόμησης (Ferner RE & Aronson JK. ,2006)

Πολλές μελέτες έχουν περιγράψει τα ποσοστά σφαλμάτων φαρμάκων σε νοσοκομειακούς χώρους, αλλά τα δεδομένα για την πρωτοβάθμια περίθαλψη είναι σχετικά σπάνια. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, παρά την αυξανόμενη χρήση φαρμάκων (IMS Institute for Healthcare Informatics, 2012).

Η εκτίμηση του επιπολασμού των σφαλμάτων φαρμακευτικής αγωγής είναι δύσκολη λόγω των διαφορετικών ορισμών και των συστημάτων ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται. Οι τιμές μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο παρονομαστή (π.χ. ασθενή, συνταγή ή συγκεκριμένο φάρμακο). Η πρόκληση εντείνεται από τις διακυμάνσεις της οργάνωσης του συστήματος υγείας και τη διαθεσιμότητα και τη χρήση συστημάτων αναφοράς περιστατικών (Inch J, Watson et al , 2012).

Τα ζητήματα αυτά αντικατοπτρίζονται στα πολύ διαφορετικά ποσοστά επικράτησης σφάλματος που αναφέρθηκαν σε διάφορα μέρη του κόσμου (Gandhi et al, 2003).

Για παράδειγμα, μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο διαπίστωσε ότι το 12% όλων των ασθενών με πρωτοβάθμια περίθαλψη μπορεί να επηρεαστεί από ένα σφάλμα συνταγογράφησης ή παρακολούθησης κατά τη διάρκεια ενός έτους, αυξάνοντας το 38% σε αυτά τα 75 έτη και άνω και το 30% περισσότερα φάρμακα κατά τη διάρκεια περιόδου 12 μηνών. Συνολικά, το 5% των συνταγών είχε συνταγογραφεί σφάλματα (Avery et al, 2012).

Μια σουηδική μελέτη βρήκε ποσοστό σφάλματος φαρμάκων 42%. Ωστόσο, τα δύο τρίτα σχετίζονται με την αποτυχία δήλωσης του σκοπού της θεραπείας με συνταγές και μόνο το 1% των σφαλμάτων οδήγησε σε εσφαλμένη δόση (Claesson et al, 1995).

Μια μελέτη από τη Σαουδική Αραβία ανέφερε ότι μόλις το ένα πέμπτο των συνταγών πρωτοβάθμιας περίθαλψης περιείχε λάθη, αλλά μόνο μια μικρή μειοψηφία θεωρήθηκαν σοβαρά (Khoja et al, 2011). Μια άλλη μελέτη στο Μεξικό παρατήρησε ότι το 58% των συνταγών περιείχε σφάλματα, ενώ η δοσολογία αντιστοιχούσε στις περισσότερες

περιπτώσεις (27,6%). Αυτά τα παραδείγματα παρέχονται για να δείξουν ότι τα σφάλματα φαρμακευτικής αγωγής είναι παγκόσμιο ζήτημα (Zavaleta et al, 2008)

Η ανάλυση του προβλήματος των νοσηλευτικών λαθών επιπλέον προέρχεται και στηρίζεται και σε μελέτες προερχόμενες από χώρες της Ευρώπης, τις ΗΠΑ, και την Αυστραλία. Στις ΗΠΑ με βάση στοιχεία μελέτης του institute of medicine που δημοσιεύτηκε το 2000 οι θάνατοι που πιθανόν να σχετίζονται με νοσηλευτικά και ιατρικά λάθη υπολογίζονται σε 44.00098.000 ετησίως, ενώ προκαλούνται βλάβες σε 1.000.000 ασθενείς, καθιστώντας τα σφάλματα την 8η πιο κοινή αιτία θανάτου. Η αναφορά του ίδιου οργανισμού κατέδειξε ότι το 90% των λαθών προκαλούνται από λάθη στο σύστημα υγείας και δεν αποτελούν ευθύνη μεμονωμένων ατόμων (Koch et al, 2000) (Μήτσης, Κελέση & Καπάδοχος 2012).

Στην Ελλάδα, είτε λόγω έλλειψης επαγγελματισμού, είτε υπό τον φόβο τιμωρίας ή χλευασμού, οι νοσηλευτές, σε μεγάλο ποσοστό, αποκρύπτουν τα λάθη στα οποία υποπίπτουν. Αυτή η νοοτροπία κυριαρχεί στα ελληνικά νοσοκομεία και δυστυχώς, η πολιτεία δεν λαμβάνει καμία μέριμνα προς την κατεύθυνση της συστηματικής καταγραφής των νοσηλευτικών λαθών. Η ανεπαρκής ανάπτυξη συστημάτων τεκμηρίωσης και αναφοράς νοσηλευτικών λαθών καθιστά επιτακτική την ανάγκη της διερεύνησης των νοσηλευτικών λαθών και τη συσχέτισή τους με αρνητικά αποτελέσματα στη φροντίδα υγείας των ασθενών. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία και αποτελέσματα ερευνητικών μελετών οι κυριότεροι παράγοντες, οι οποίοι συμβάλουν στη δημιουργία λάθους στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής είναι: η ανεπαρκής νοσηλευτική στελέχωση, η έλλειψη συνεχιζόμενης εκπαίδευσης των εργαζόμενων, η βαρύτητα της κατάστασης των νοσηλευόμενων ασθενών, η επαγγελματική εξουθένωση, γενικά και ειδικά προβλήματα των εργαζόμενων, η συνεργασία μεταξύ του προσωπικού, η έλλειψη τεχνολογικών μέσων, η έλλειψη νοσηλευτικών πρωτοκόλλων, το ακατάλληλο ωράριο με βάρδιες 8-11 (Μήτσης, Κελέση & Καπάδοχος 2012).

Η πλειονότητα του νοσηλευτικού προσωπικού των ελληνικών νοσοκομείων αναγνωρίζει τα λάθη που γίνονται στα πλαίσια της κλινικής άσκησης, τα αναφέρει στον προϊστάμενο,

τον ιατρό και τα συζητά με συναδέλφους. Το 78,4% του νοσηλευτικού προσωπικού ανακάλυψε στην μνήμη του ότι έχει κάνει κάποιο λάθος κατά την κλινική πρακτική εκ των οποίων τα 366 ήταν φαρμακευτικά. Το 56,3% των λαθών έλαβε χώρα κατά τα 3 πρώτα χρόνια εργασίας των νοσηλευτών. Μετά το λάθος, 39,8% του νοσηλευτικού προσωπικού ενημέρωσε τον προϊστάμενο και 60,6% κάποιον ιατρό. Μόνο το 8,3% δεν ενημέρωσε κανέναν, το 34,6% παρακολούθησαν τον ασθενή για την εκδήλωση πιθανού συμβάντος και 17,6% δεν προέβη σε καμία ενέργεια γιατί θεώρησε ότι το λάθος δεν θα είχε συνέπειες για τον ασθενή. Ωστόσο, πολύ λίγες είναι οι αλλαγές που προκύπτουν στα νοσηλευτικά τμήματα μετά την εκδήλωση ενός λάθους (Κάργα Μ, 2009).

3.4 Λάθη κατά την αντιπηκτική θεραπεία

Συνολικά φαρμακευτικά λάθη έναντι των αντιπηκτικών λαθών.

Στους καρδιαγγειακούς ασθενείς όπου εξετάστηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν την ίδια συχνότητα με τα σφάλματα της φαρμακευτικής αγωγής (σε ποσοστό 51,1% και 49,1% αντίστοιχα). Τα αντιπηκτικά φάρμακα είναι η κύρια κατηγορία φαρμάκων που σχετίζονται με πολλαπλές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένου, τον αυξημένο αριθμό των εργαστηριακών εξετάσεων παρακολούθησης, θρομβοπενία και αιμορραγία. Αποτελούν δηλαδή την δεύτερη πιο συχνή πηγή σφαλμάτων φαρμακευτικής αγωγής (Fanikos J. et al, 2007).

Μια ανασκόπηση κατά των σφαλμάτων στην αντιπηκτική αγωγή έδειξε ότι τα αντιπηκτικά αντιστοιχούσαν σε σφάλματα 1.72 φαρμάκων ανά 10.000 νοσηλευόμενες ημέρες. Η αντιπηκτική θεραπεία αντιπροσωπεύει το 67% των σφαλμάτων ,ενώ το 33% σχετίζεται με την προφύλαξή της (Fanikos J. et al, 2004).

Λάθη φαρμάκων που περιλαμβάνουν αντιπηκτικά, ειδικά ηπαρίνη, γίνονται συχνά. Η ηπαρίνη είναι ένα από τα πιο συχνά αναφερόμενα προϊόντα που ενέχουν σφάλματα συνολικά και ένα από τα κορυφαία φάρμακα που εμπλέκονται σε επιβλαβή σφάλματα, σύμφωνα με προηγούμενες εκθέσεις MEDMARX που δημοσιεύτηκαν από την Αμερικανική Φαρμακοποιία των Η.Π.Α. (Hicks et al. 2005-08)

Οι αναφορές για τυχαίους θανάτους και υπερβολική δόση λόγω της ακατάλληλης χρήσης αντιπηκτικών φαρμάκων έχουν λάβει σημαντική δημόσια προσοχή. Τα αντιπηκτικά έχουν εντοπιστεί ως ένας από τους πέντε πρώτους τύπους φαρμάκων που σχετίζονται με

περιστατικά ασφάλειας ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες (The Joint Commission, November 1999). Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα αντιπηκτικά είναι μία από τις κατηγορίες φαρμάκων που συνήθως συνδέονται με θανατηφόρα λάθη φαρμακευτικής αγωγής (Cousin et al, 2006). Ενώ η ηπαρίνη παρέχει πολλά οφέλη, μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνη και τα λάθη που σχετίζονται με αυτήν έχουν αυξημένο κίνδυνο σημαντικής βλάβης του ασθενούς. Για το λόγο αυτό, η ηπαρίνη θεωρείται φάρμακο υψηλού κινδύνου που απαιτεί ειδικές διασφαλίσεις για τη μείωση του κινδύνου λαθών. Τα λάθη που σχετίζονται με τη χρήση ηπαρίνης είναι τόσο πολύπλευρα όσο και οι ενδείξεις. Οι συνηθισμένοι τύποι λαθών, με αιτιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνουν λανθασμένα σφάλματα φαρμάκων λόγω εμφάνισης όμοιων συσκευασιών και ονομάτων, εσφαλμένων δόσεων σφαλμάτων και της ταυτόχρονης χορήγησης ηπαρίνης με άλλα φάρμακα που έχουν αντιπηκτικά ή αντιθρομβωτικά αποτελέσματα (Institute for Safe Medication Practices, 2003).

Σύμφωνα με το MEDMARX και μια νοσοκομειακή μελέτη, τα αντιπηκτικά που αναφέρθηκαν πιο συχνά στις αναφορές σφαλμάτων φαρμάκων είναι η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, βαρφαρίνη και ενοξαπαρίνη (ταξινομημένη ως ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, LMWH). Σύμφωνα με το MEDMARX, το 2005, τα σφάλματα ενοξαπαρίνης συνδέθηκαν με τέσσερις θανάτους ασθενών και δύο περιπτώσεις μόνιμης βλάβης (Fanikos J. et al, 2004).

Περισσότερα από 17.000 σφάλματα φαρμακευτικής αγωγής με ηπαρίνη αναφέρθηκαν στο πρόγραμμα MEDMARX των Η.Π.Α για μια πενταετή περίοδο από το 2003 έως το 2007. Από αυτά, 556 σφάλματα (3,1%) οδήγησαν σε βλάβη σε ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων επτά θανάτων. Το μέσο ποσοστό βλάβης για τις αναφορές σφαλμάτων που υποβλήθηκαν στο MEDMARX ήταν περίπου 1,5%, γεγονός που υποδηλώνει ότι, όταν η ηπαρίνη εμπλέκεται, μπορεί να είναι δυο φορές πιο πιθανό να προκαλέσει βλάβη. Η ανάλυση των αναφερόμενων σφαλμάτων ηπαρίνης παρείχε πληροφορίες σχετικά με το πού προέκυψαν στη διαδικασία χρήσης φαρμάκων και τους πιο συνηθισμένους τύπους και αιτίες που σχετίζονται με αυτά τα συμβάντα. Η πλειοψηφία (47,6%) των σφαλμάτων ηπαρίνης προήλθε από τη χορήγηση του φαρμάκου, ακολουθούμενη από 18,8% τη μεταγραφή της παραγγελίας, 14,1% τη συνταγογράφηση του προϊόντος, 13,9% τις λειτουργίες διανομής και 5,4% τις δραστηριότητες παρακολούθησης ασθενούς / εργαστηρίου. Το νοσηλευτικό προσωπικό ήταν πιο συχνά εμπλεκόμενο με σφάλματα ηπαρίνης (60%), ακολουθούμενο

από το προσωπικό του φαρμακείου (14%) και τους συνταγογράφους (13%). Οι τρεις πιο συχνά αναφερόμενοι τύποι σφαλμάτων ήταν λανθασμένες δόσεις, παραλείψεις και σφάλματα συνταγογράφησης, που περιλάμβαναν σχεδόν το 70% όλων των επιλογών τύπου λάθους. Αυτοί οι τύποι σφαλμάτων είναι επίσης συχνά μεταξύ των κύριων τύπων σφαλμάτων στο γενικό σύνολο δεδομένων MEDMARX. Υπήρχαν, ωστόσο, διαφορές μεταξύ του γενικού συνόλου δεδομένων σφάλματος και του υποσυνόλου των σφαλμάτων ηπαρίνης για διάφορους τύπους, συμπεριλαμβανομένης λανθασμένης δόσης (21,7% έναντι 36,5% για σφάλματα ηπαρίνης) σφάλματος συνταγογράφησης (18,4% έναντι 12,7% για σφάλματα ηπαρίνης) και λανθασμένη τεχνική χορήγησης (1,4% έναντι 3,5% για σφάλματα ηπαρίνης). Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχουν λιγότερα προβλήματα με τη συνταγογράφηση της θεραπείας με ηπαρίνη, αλλά περισσότερα προβλήματα στο φαρμακείο ή στο νοσηλευτικό προσωπικό με τη προετοιμασία χορήγησης ή τη χορήγηση της σωστής δόσης. Πολλά από τα λανθασμένα σφάλματα της τεχνικής χορήγησης περιλάμβαναν προβλήματα με τον προγραμματισμό και τη χρήση μιας ενδοφλέβιας αντλίας έγχυσης (IV) (Santel JP, Hicks RW & Cousins DD, 2000-04)

Παράλληλα, η βάση δεδομένων ISMP του Καναδά εντόπισε πως οι αναφορές περιστατικών φαρμάκων στα αντιπηκτικά προκαλούν βλάβη από σφάλμα της φαρμακευτικής αγωγής. Από τον Δεκέμβριο του 2007, η βάση δεδομένων περιείχε 789 αναφορές που αφορούσαν μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, 60 από τις οποίες προκάλεσαν βλάβη στον ασθενή ή θάνατο. Από τα 60 αυτά περιστατικά:

- 38 (63%) αφορούσαν το στάδιο χορήγησης του συστήματος χρήσης φαρμάκων
- 12 (20%) αφορούσαν το στάδιο παρακολούθησης
- 9 (15%) αφορούσαν το στάδιο της εισαγωγής ή της μεταγραφής. (ISMP Canada, 2007 December 11)

Οι ακόλουθοι παράγοντες συμβάλλουν σε σφάλματα φαρμακευτικής αγωγής που περιλαμβάνουν αντιπηκτικά :

- Η έλλειψη τυποποίησης για την ονομασία, την επισήμανση και την συσκευασία αντιπηκτικών δημιουργεί σύγχυση (για παράδειγμα οι σύριγγες έκλυσης ηπαρίνης έχουν αναμειχθεί με σύριγγες ηπαρίνης LMW).
- Υπάρχουν λιγότερο γνωστά ονόματα αντιπηκτικών φαρμάκων (π.χ. ενοξαπαρίνη) και χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε διπλές εντολές φαρμακευτικής αγωγής και εσφαλμένη δοσολογία.
- Το σωματικό βάρος του ασθενούς εκτιμάται λανθασμένα με αποτέλεσμα την υπερδοσολογία στην χορήγηση της ηπαρίνης.
- Λανθασμένη συνταγογράφηση και αδυναμία να ληφθούν υπόψη ευάλωτες ομάδες (π.χ. περιορισμένη νεφρική λειτουργία) ή λανθασμένη διάρκεια θεραπείας με ηπαρίνη.
- Τα σφάλματα αποθεματοποίησης είναι αρκετά συνηθισμένα με τα προϊόντα ηπαρίνης, καθώς πολλά από τα φιαλίδια που κατασκευάζονται είναι πολύ παρόμοια στην εμφάνιση, έρχονται σε μια ποικιλία συγκεντρώσεων και συχνά αποθηκεύονται σε κοντινή απόσταση στο φαρμακείο, καθιστώντας εύκολη την λήψη ενός λανθασμένου φιαλιδίου (Dager et al, 2007).

Με την χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας υπάρχουν, τουλάχιστον 51 ευκαιρίες για αποτυχία. Η αποτυχία σε οποιαδήποτε από τα βήματα αυτά μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή βλάβη του ασθενή.

Τα σφάλματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

Εκτίμηση:

1. Ανεπαρκής ενημέρωση με άλλα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενείς.
2. Ανεπαρκής πληροφορίες σχετικά με πιθανές αντιδράσεις από άλλα φάρμακα.
3. Ανεπαρκής πληροφορίες για λήψη ναρκωτικών.
4. Ανεπαρκής εργαστηριακή πληροφόρηση.
5. Ανεπαρκής ενημέρωση για τυχόν αλλεργείες, εγκυμοσύνη ή άλλες πληροφορίες για τον ασθενή.
6. Εσφαλμένη διάγνωση.

7. Δεν παραδίδονται σωστά οι λίστες φαρμάκων για το σπίτι

Απόφαση

1. Επιλεγμένο εσφαλμένο φάρμακο.
2. Έχει επιλεγεί εσφαλμένη δόση.
3. Επιλέχθηκε εσφαλμένη οδός.
4. Λανθασμένες παράμετροι για πολύ απότομα προγράμματα.
5. Η ρύθμιση του φαρμάκου είναι περίπλοκη.

Παραγγελία

1. Παράνομο χειρόγραφο.
2. Η παραγγελία δεν διαβιβάζεται στο φαρμακείο.
3. Υπερβολικές βαθμίδες κλιμάκων.
4. Απουσία ενημέρωσης για μεταβαλλόμενες συνθήκες διατροφής, όπως ολική παρεντερική διατροφή (TPN) ή εντερική τροφή.
5. Καθορισμένη λάθος οδός.
6. Χρήση του U ή άλλων μην ασφαλών δηλώσεων.
7. Άμεσες εντολές (π.χ. η νοσηλεύτρια πρέπει να καλεί τον γιατρό για παραγγελίες αλλά υπάρχει χρονική καθυστέρηση).
8. Κακή συνταγογραφούμενη εντολή.

Μεταγραφή:

1. Παραπλανητική παραγγελία.
2. Λανθασμένη είσοδο σε ηλεκτρονικό φαρμακείο ή ηλεκτρονικό σύστημα εισαγωγής παραγγελιών (CPOE).
3. Ακατάλληλη μεταγραφή.

Διανομή:

1. Εσφαλμένο φάρμακο.
2. Οι πληροφορίες του ασθενή δεν είναι διαθέσιμες.
3. Φάρμακα που φαίνονται ή ακούγονται ομοίως.
4. Λάθος ετικέτα φαρμάκου.
5. Λανθασμένη έγχυση.

6. Εσφαλμένη ποσότητα αναρροφάται από την σύριγγα.
7. Λανθασμένη χαρτογράφηση στην αυτόματη καταγραφή οδού.
8. Λανθασμένο υπόλειμμα.

Διαχείριση:

1. Ακατάλληλος φωτισμός ή τοποθέτηση του ασθενή.
2. Δεν ελέγχεται η ετικέτα του φαρμάκου πριν δοθεί.
3. Λανθασμένη σύριγγα.
4. Λάθος οδός χορήγησης.
5. Αποτυχία στην σωστή οριοθέτηση.
6. Λανθασμένη ανάγνωση φαρμακευτικών προϊόντων.
7. Θέματα αντλίας IV:
 - a) Μεταβαλλόμενες συγκεντρώσεις.
 - b) Μη τυπική συγκέντρωση.
 - c) Σφάλμα προγραμματισμού αντλίας.
 - d) Θήκη μέσα σε λανθασμένο σημείο.
 - e) Υπερβολική εξάρτηση από την έξυπνη τεχνολογία.
 - f) Ανταλλαγές γραμμών.
 - g) Αντλία ελεύθερης ροής.

Παρακολούθηση:

1. Ελλιπής ή ανεπαρκής παρακολούθηση σε ασθενή που δεν παρατηρήθηκε για αιμορραγία.
2. Δεν έχουν γίνει αιματολογικές εξετάσεις.
3. Οι εξετάσεις αίματος δεν ταξινομήθηκαν σωστά.
4. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων δεν είναι διαθέσιμα.
5. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων δεν κοινοποιήθηκαν σωστά.
6. Μην επισημασμένα δείγματα.
7. Κατακερματισμένη φροντίδα (Nolan, 2000).

3.5 Παρεμβάσεις για τη μείωση των αντιπηκτικών λαθών

Το σύστημα χρήσης φαρμάκων αποτελείται από μια σειρά κρίσιμων βημάτων, συμπεριλαμβανομένης της επιλογής και της αποθήκευσης φαρμάκων, της παραγγελίας, της μεταγραφής, της παρασκευής, της προετοιμασίας και της χορήγησης φαρμάκων στους ασθενείς και την παρακολούθηση της απόκρισης των ασθενών. Παρόλο που η προσοχή στη λεπτομέρεια αναμένεται από όλους όσους εμπλέκονται στη χρήση φαρμάκων, απαιτούνται επιπλέον προσπάθειες για τη βελτίωση της ασφάλειας των ασθενών με φάρμακα υψηλού κινδύνου όπως τα αντιπηκτικά (Patricia, 2008).

Οι ασθενείς που εξετάζονται για τη λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά για αντενδείξεις και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Ενώ λαμβάνουν αντιπηκτικά, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να εξασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα και να αποφευχθούν παρενέργειες ή υπερβολική δόση. Η ηπαρίνη και η βαρφαρίνη ειδικότερα έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και υψηλό δυναμικό για επιπλοκές, οπότε υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος βλάβης του ασθενούς (Lohr, 2004).

Οι οργανώσεις υγειονομικής περίθαλψης που χορηγούν αντιπηκτικά φάρμακα μπορούν να αποτρέψουν τα σφάλματα που σχετίζονται με τα αντιπηκτικά εφαρμόζοντας συγκεκριμένες στρατηγικές μείωσης κινδύνου. Δεδομένου ότι η διαχείριση των αντιπηκτικών είναι διεπιστημονική, οι στρατηγικές κινδύνου θα πρέπει να εφαρμόζονται από όλο το προσωπικό που διαχειρίζεται αντιπηκτικά, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν ιατρούς, νοσηλευτές, φαρμακοποιούς, διαιτολόγους και διευθυντές περιπτώσεων. Ειδικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη διαχείριση του αντιπηκτικού έχουν αναπτυχθεί από την Εθνική Υπηρεσία Ασφάλειας Ασθενών του Ηνωμένου Βασιλείου από το Ινστιτούτο Ασφαλών Φαρμακευτικών Πρακτικών και από το Ινστιτούτο για τη Βελτίωση της Υγείας (Cousins et al, 2006) (Cohen et al, 2007) (Institute for Healthcare Improvement, 2006)

Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές τονίζουν τη βελτίωση της επικοινωνίας του προσωπικού και της πρόσβασης στις πληροφορίες: Εφαρμογή στενής εποπτείας και συμμετοχής φαρμακοποιών και την ενίσχυση της εκπαίδευσης των ασθενών. Οι έρευνες δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική μείωση του κινδύνου θρομβοεμβολικών συμβάντων και θανάτου μεταξύ των ασθενών που διαχειρίζονται την αντιπηκτική θεραπεία τους σε σύγκριση με εκείνους που στηρίζονται αποκλειστικά στον γιατρό τους για να παρακολουθήσουν τη θεραπεία τους (Heneghan et al, 2006) (Couris et al, 2000)

Επιπλέον, οι οργανισμοί μπορούν να εξετάσουν:

1. Την εφαρμογή υπηρεσίας αντιπηκτικών από φαρμακοποιό. Εκτός από την παροχή βοήθειας στους αποφορτισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαρφαρίνη, η υπηρεσία αυτή μπορεί να βοηθήσει το προσωπικό που φροντίζει τους ασθενείς για όλους τους τύπους αντιπηκτικών (Hartis et al, 2005) (Locke et al, 2005) (Witt et al, 2005).
2. Εφαρμογή ή χρήση, όταν είναι διαθέσιμη, ηλεκτρονικής καταχώρησης παραγγελιών φορέα (CPOE) ή και τεχνολογίας κωδικοποίησης γραμμών. Το φαρμακείο μπορεί να χρησιμοποιήσει την κωδικοποίηση των γραμμών για την αναπλήρωση τακτικού αντιπηκτικού φαρμάκου ή αυτοματοποιημένων καταψυκτών (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, March 1999).

Άλλη κοινή επιτροπή πρότεινε ενέργειες για όλα τα αντιπηκτικά:

- Εκτέλεση μιας οργανωτικής αξιολόγησης κινδύνου για την αντιπηκτική θεραπεία (Institute for Safe Medication Practices, 2005)
- Χρήση βέλτιστων πρακτικών ή βασισμένων σε αποδεικτικά στοιχεία οδηγιών σχετικά με τη χρήση αντιπηκτικών (Vats et al, 2007)
- Καθορισμός όριων δόσεων σε ολόκληρο τον οργανισμό για τα αντιπηκτικά και έλεγχος όλων τις παραγγελιών εξαιρέσεων (δηλ. απαιτήστε επιβεβαίωση της αντικατάστασης από τον γιατρό).
- Σαφείς ετικέτες ή διαφοροποιημένες σύριγγες και άλλα δοχεία που χρησιμοποιούνται για αντιπηκτικά φάρμακα.
- Αποσαφήνιση όλων των δόσεων αντιπηκτικών για παιδιατρικούς ασθενείς
- Επαναξιολόγηση των ασθενών των οποίων έχει χορηγηθεί αντιπηκτικό για μια διαδικασία. Η επαναξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση της ανάγκης αναδιάταξης της αντιπηκτικής θεραπείας.
- Τα νοσοκομεία και οι περιπατητικές εγκαταστάσεις (τόσο νοσηλευόμενοι όσο και ανεξάρτητοι παροχές περιπατητικής περίθαλψης) πρέπει να

παρέχουν έγκαιρη επικοινωνία όλων των εργαστηριακών τιμών που σχετίζονται με αντιπηκτικά στον πάροχο ή στο άτομο που διαχειρίζεται την αντιπηκτική θεραπεία.

- Υπό την επίβλεψη του κλινικού προσωπικού, εκπαιδεύουν και βοηθούν τους ασθενείς που χρειάζονται αντιπηκτικά φάρμακα για να τους εξασκήσουν στη χορήγηση των δικών τους φαρμάκων. Αυτό θα βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου σφαλμάτων μετά την απόρριψη.

Για την ηπαρίνη:

- Να εδραιωθεί και να περιοριστεί ο αριθμός των θεσμικών μη κυκλοφορόντων ονομαστικών δόσεων ηπαρίνης (Oyen et al, 2005) (Oertal et al, 2004). Για όλες τις εντολές φαρμάκων ηπαρίνης (νοσηλευόμενοι και εξωτερικοί ασθενείς), απαιτείται από τους συνταγογράφους να συμπεριλάβουν την υπολογισμένη δόση και τη δόση ανά βάρος (π.χ. χιλιοστόγραμμα ανά χιλιόγραμμο) ή την επιφάνεια του σώματος, ώστε να διευκολυνθεί ένας ανεξάρτητος διπλός έλεγχος του υπολογισμού από τον φαρμακοποιό, τη νοσοκόμα ή και τους δύο. Σημειώνεται ότι για τους παθολογικά παχύσαρκους ασθενείς, τα τυποποιημένα νομαγράμματα μπορεί να μην είναι ακριβή.
- Πριν από την έναρξη της έγχυσης ηπαρίνης και με κάθε αλλαγή του δοχείου ή του ρυθμού έγχυσης, απαιτείται ανεξάρτητος διπλός έλεγχος του φαρμάκου, της συγκέντρωσης, του υπολογισμού δόσης, του ρυθμού έγχυσης, τις ρυθμίσεις αντλίας, της σύνδεσης γραμμής και της ταυτότητας του ασθενούς.
- Χρήση διαλύματος ηπαρίνης μόνο για κεντρικές γραμμές και αποφυγή έκπλυσης ηπαρίνης των περιφερικών ενδοφλέβιων γραμμών (American Society of Health-System Pharmacists, 2006). Αποθήκευση και χρήση μόνο προ γεμισμένων συριγγίων που παρασκευάζονται εμπορικά σε καθορισμένες δόσεις μονάδας για διαλύματα έκπλυσης.
- Προσδιορισμός των ασθενών με αντισώματα που προκαλούνται από ηπαρίνη και προκαλούμενη από ηπαρίνη θρομβοκυτταροπενία (HIT) για την αποφυγή απειλητικών συμβάντων για τη ζωή από την έκθεση σε ηπαρίνη.

- Παροχή ηπαρίνης χωρίς συντηρητικά σε νεογνά και προειδοποίηση στους φαρμακοποιούς με αυτή την οδηγία σε συστήματα εισόδου για παραγγελία (Mims et al, 2004).

Οι στρατηγικές που εξετάζονται για τη βελτίωση της ασφάλειας της θεραπείας με ηπαρίνη περιλαμβάνουν:

1. Συλλογή

- Προσδιορισμός και αξιολόγηση όλων των αποθεμάτων χρησιμοποιούμενης ηπαρίνης, συμπεριλαμβανομένων των φιαλιδίων, των προγεμισμένων εγχύσεων και των συστατικών των προετοιμασμένων δίσκων.
- Μόνο τα φαρμακεία πρέπει να επιλέγουν τα προϊόντα ηπαρίνης για θεραπευτική χρήση.
- Εάν τα τμήματα όπως η διαχείριση υλικών ή η αιμοδιάλυση ζητήσουν ηπαρίνη σε οποιαδήποτε μορφή για την έκπλυση του καθετήρα (όπως σε ένα προετοιμασμένο δίσκο), το φαρμακείο πρέπει να παρέχει εποπτεία στην επιλογή και την αποθήκευση των προμηθειών.
- Πρέπει να επιλέγονται μόνο συγκεντρώσεις και μεγέθη φιαλιδίων και σύριγγας κατάλληλα για τις ενδείξεις και τον πληθυσμό των ασθενών.

2. Αποθήκευση

- Το φαρμακείο θα πρέπει να εγκρίνει όλες τις τοποθεσίες αποθήκευσης.
- Η αποθήκευση εκτός του τμήματος φαρμακείου πρέπει να είναι περιορισμένη.

- Προφανή προειδοποιητικές ετικέτες και άλλα οπτικά μηνύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιλογής λανθασμένης μονάδας δοσολογίας.
- Πρέπει να αποφεύγεται η διαθεσιμότητα της ηπαρίνης πριν από την αναθεώρηση της παραγγελίας από φαρμακοποιό.
- Φιαλίδια συγκέντρωσης 10.000 μονάδων / ml δεν πρέπει να φυλάσσονται έξω από το φαρμακείο.

3. Συνταγογράφηση

- Τα πρωτόκολλα που έχουν εγκριθεί από το ιατρικό προσωπικό θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όποτε είναι δυνατόν.
- Το φύλλο της συνταγής που περιέχει το εγκεκριμένο πρωτόκολλο θα πρέπει να εξετάζεται από το φαρμακείο, τα ιατρικά αρχεία και άλλα κατάλληλα τμήματα για να διασφαλίζεται η τήρηση των νοσοκομειακών πολιτικών, οι απαγορευμένες συντομογραφίες δεν χρησιμοποιούνται, παρατίθενται μόνο τυποποιημένες συγκεντρώσεις και ακολουθούνται πολιτικές για το κάθε νοσοκομείο.
- Κάθε πρωτόκολλο θα πρέπει να αναθεωρείται ετησίως και η αξιολόγηση να τεκμηριώνεται.

4. Διανομή

- Το φαρμακείο θα πρέπει να χορηγεί δόσεις μοναδιαίας δόσης, ειδικές για τον ασθενή. Ιδανικά, κάθε δόση θα πρέπει να είναι διαθέσιμη από ένα αυτοματοποιημένο θάλαμο διανομής με προφίλ, με τις κατάλληλες προειδοποιήσεις που παρέχονται από τη συσκευή με τον πιο πρόσφορο τρόπο.

5. Διαχείριση

- Η νοσηλεία θα πρέπει να λαμβάνει κάθε έτοιμη δόση για χορήγηση πριν από τον χρόνο διαχείρισης.

- Εάν σε επείγουσα κατάσταση χρειάζεται να ληφθεί μια δόση πριν από την αναθεώρηση του φαρμακοποιού (ανεξαρτησία), απαιτείται ένας διπλός έλεγχος από δύο εξειδικευμένα μέλη του προσωπικού.
- Τα κατάλληλα εργαστηριακά δεδομένα θα πρέπει να είναι διαθέσιμα στο νοσηλευτή ή σε άλλο επαγγελματία υγείας που χορηγεί τη δόση.

6. Παρακολούθηση

- Πρέπει να καθιερώνονται οι καθορισμένοι παράμετροι του νοσοκομείου (Patricia, 2008).

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 4. Σκοπός και Μεθοδολογία

4.1 Σκοπός

Σκοπός της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης, είναι η καταγραφή των λαθών που προκύπτουν κατά την αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη και συναφή αντιπηκτικά φάρμακα, αλλά και η πρόληψη των λαθών αυτών. Τη μείωση των ήδη υφιστάμενων προβλημάτων στο σύστημα υγείας, στην χορήγηση φαρμάκων και ειδικότερα των αντιπηκτικών.

Για το σκοπό αυτό, αρχικά στο θεωρητικό μέρος αναλύθηκε ο μηχανισμός δράσης της πήξης του αίματος, ο ρόλος της ηπαρίνης στην αντιπηκτική αγωγή, τα λάθη που προκύπτουν σε αυτή τη θεραπεία και τα λάθη που γίνονται από μέρους του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και τέλος τους τρόπους μείωσης των λαθών αυτών.

4.2 Ερευνητικά Ερωτήματα

Το κύριο ερευνητικό ερώτημα (PICO) είναι:

Για τους ασθενείς που κάνουν θεραπεία με ηπαρίνη, η λανθασμένη φαρμακευτική διαχείριση επηρεάζει την θνητότητα, την αιμόσταση τους, τη διάρκεια νοσηλείας και γενικότερα την κατάσταση υγείας τους;

Τα επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα που έχουν απαντηθεί από την προτεινόμενη έρευνα είναι:

- Ποια είναι τα λάθη που προκύπτουν κατά την αντιπηκτική θεραπεία;
- Ποια είναι η σοβαρότητα των λαθών αυτών;
- Σε τι βαθμό επηρεάζει την ζωή του ασθενή και ποιες είναι οι επιπτώσεις για την υγεία του;
- Πως μπορούν να αποφευχθούν τα λάθη;
- Ποιος είναι ο ορθός τρόπος χορήγησης της αντιπηκτικής θεραπείας;

4.3 Υλικό και Μεθοδολογία

Πρόκειται για συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, στην οποία μελετήθηκαν περιπτώσεις και καταγραφές λαθών στον τρόπο χορήγησης ηπαρίνης και άλλων αντιπηκτικών φαρμάκων. Αναζητήθηκαν επιστημονικά άρθρα και μελέτες των τελευταίων 10 ετών. Για τα δείγματα διεξήχθη εκτεταμένη αναζήτηση στη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία ακολουθώντας βασικές πηγές αναζήτησης και συγκεκριμένα:

- Στην ηλεκτρονική βάση PubMed που αποδελτιώνονται έγκριτα επιστημονικά περιοδικά.

Λέξεις κλειδιά:

- Heparin AND anticoagulant therapy, errors AND therapeutic use.

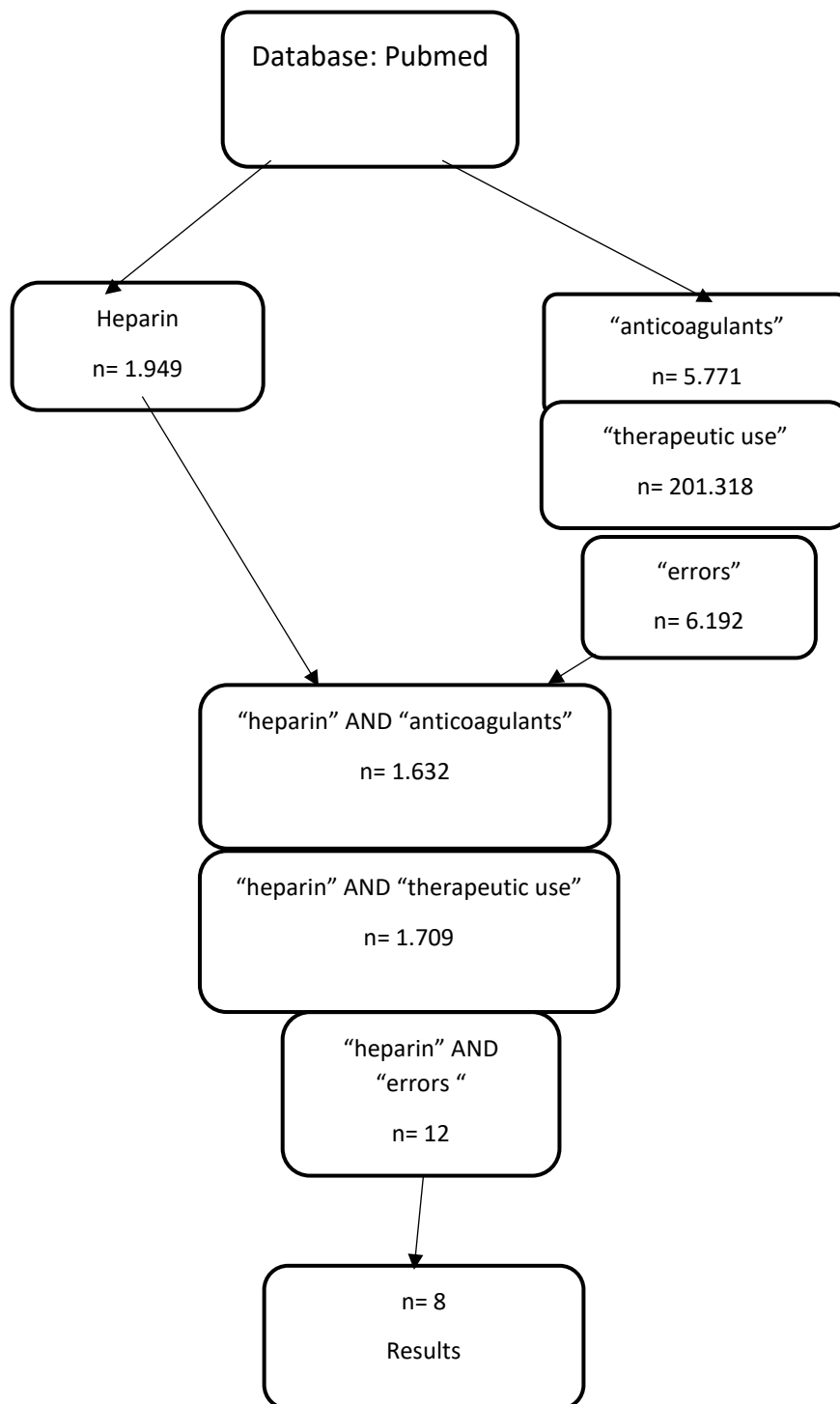
Η επιλογή των παρακάτω 8 άρθρων βασίστηκε σε κάποια βασικά κριτήρια, τα οποία περιλάμβαναν:

- την προϋπόθεση τα άρθρα να σχετίζονται άμεσα με το θέμα της παρούσας εργασίας,
- να είναι γραμμένα στην αγγλική γλώσσα,
- να έχουν δημοσιευθεί την τελευταία δεκαετία,

ενώ οι αναφορές περιστατικών, οι ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις αυτομάτως αποκλείονταν από την παρούσα ανασκόπηση.

Κεφάλαιο 5. Αποτελέσματα

5.1 Διάγραμμα ροής επιλογής άρθρων



5.2 Τελικά άρθρα προς ανάλυση

Βάσει της παραπάνω διαδικασίας συγκεντρώθηκαν και επιλέχθηκαν 8 άρθρα προκειμένου να αναλυθούν στην παρούσα ανασκόπηση.

Τα άρθρα αυτά, με χρονολογική σειρά από το πιο πρόσφατο προς το πιο παλιό είναι τα ακόλουθα:

1. Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D., Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D. et al. (2018) The New England Journal of Medicine: Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism.
2. Malin S. E. Skagerlind & Bernd G. Stegmayr (2017) European Journal of Clinical Pharmacology: An evaluation of four modes of low-dose anticoagulation during intermittent haemodialysis,74:267–274.
3. James D. Douketis, M.D., Alex C. Spyropoulos, M.D., Scott Kaatz, D.O., Richard C. Becker, M.D., Joseph A. Caprini, M.D., Andrew S. Dunn, M.D. (2015) The New England Journal of Medicine: Perioperative Bridging Anticoagulation In Patients with Atrial Fibrillation ;373(9): 823–833
4. Harry R. Büller, M.D., Hervé Décousus, M.D., Michael A. Grosso, M.D., Michele Mercuri, M.D., Saskia Middeldorp, M.D., Martin H. Prins, M.D. et al. (2013) The New England Journal of Medicine: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism.
5. David H. Birnie, M.D., Jeff S. Healey, M.D., George A. Wells, Ph.D., Atul Verma, M.D., Anthony S. Tang, M.D., Andrew D. Krahn, M.D. et al. (2013) The New England

Journal of Medicine: Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation.

6. Christopher J. Kirwan, Zahid F. Baig, Sean Platton, Peter K. MacCullum, Neil Ashman (2013) Nephron Clin Pract: Anti-Xa activity supports using a simple dosing algorithm for tinzaparin for anticoagulation in hemodialysis ;123:7–12
7. Ebru Deniz Karalı, DDS, PhD, Özgür Erdogan, DDS, PhD, Emin Esen, DDS, PhD, & Esmeray Acartürk, MDÇukurova (2011) University Scientific Research Projects Center: Comparison of the effects of warfarin and heparin on bleeding caused by dental extraction: a clinical study.
8. The PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (2011) The New England Journal of Medicine: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients

Συγγραφέας	Είδος μελέτης	Αντικείμενο μελέτης	Δείγμα	Αποτελέσματα	Συμπέρασμα
Ebru Deniz Karsli et al.	Κλινική μελέτη	Η ασφάλεια της οδοντικής εξαγωγής χωρίς να αλλάξει το σχήμα της βαρφαρίνης σε ασθενείς με διεθνή ομαλοποιημένη αναλογία που κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 ομάδες.	40 ενήλικες ασθενείς.	Η μέση τιμή των ποσοτήτων αιμορραγίας ήταν 2.486 ± 1.408 , 999 ± 425 , 1.288 ± 982 και 1.736 ± 876 mg για τις ομάδες 1, 2, 3 και 4. Δεν υπήρχε σοβαρή μετεγχειρητική αιμορραγία σε κανέναν ασθενή.	Με τη βοήθεια τοπικών αιμοστατικών παραγόντων, η οδοντική εξαγωγή σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη που έχουν διεθνή ομαλοποιημένη αναλογία από 1 έως 4 μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς σημαντικό κίνδυνο για αιμορραγία και χωρίς αλλαγή του αντιπηκτικού σχήματος.
Malin S. E. Skagerlind et al.	Κλινική μελέτη	Να διευκρινίσει ποιους από τους 4 διαφορετικούς τρόπους χαμηλής δόσης αντιπηκτικών (1.ηπαρίνη σε αλατούχο διάλυμα, 2.ηπαρίνη και αλβουμίνη σε αλατούχο διάλυμα, 3.ηπαρίνη και αλβουμίνη σε συνδυασμό με διάλυμα που περιέχει κιτρικό, 4.αλατούχο διάλυμα με τη χρήση ηπαρκινωμένων φίλτρων) είναι προτιμότερος στη μείωση έκθεσης IV μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και τη διατήρηση της ακεραιότητας του κυκλώματος αιμοκάθαρσης	23 ασθενείς	Οι αλλαγές στις συγκεντρώσεις των κυττάρων του αίματος και τα τριγλυκερίδια διέφεραν μεταξύ των 4 διαφορετικών τρόπων χαμηλής δόσης αντιπηκτικών.	Οι 4 τρόποι χαμηλής δόσης ηπαρίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ασθενείς που χρειάζονται διαλείπουσα αιμοκάθαρση, ενώ έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Εάν η διαλείπουσα αιμοκάθαρση είναι απαραίτητη σε ασθενείς που κινδυνεύουν από αιμορραγία, είναι προτιμότερη η αντιπηκτική χρήση του HAC (4) και Evodial γιατί επιφέρει μικρότερη αύξηση ΑΡΤΤ και μικρότερο ρίσκο για πρόωρη πήξη διαλυτών σε αντίθεση με την λιγότερη πιθανή λειτουργία της Η (1).

Christopher J. Kirwan et al.	Κλινική δοκιμή	Να επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία με Τινζαπαρίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι ασφαλής και αποτελεσματική με υγιή φαρμακοδυναμική σε συσχέτιση με το προφίλ του anti-Xa.	52 ασθενείς	Απ' τους 52 ασθενείς οι 43 υποβλήθηκαν σε ανάλυση αντι-Xa (9 σφάλματα δειγματοληψίας). Το πρωτόκολλο της σταθερής δόσης αποδείχθηκε ικανοποιητικό και ασφαλές σε όλους τους ασθενείς που εξετάστηκαν. Από 260 συνεδρίες HD, οι 10 (4%) είχαν μειωμένη αποτελεσματικότητα της τινζαπαρίνης. Κατά τη διάρκεια 105 συνεδριών αιμοκάθαρσης (21 ασθενείς) χρησιμοποιούσαν φίστουλα, 4 ασθενείς είχαν έναν επεισόδιο μικρής αιμορραγίας και υπήρχαν 6 επεισόδια (2 ασθενείς) όπου μετά την αφαίρεση της βελόνας ο χρόνος συμπίεσης ήταν <15 mins.	Η τινζαπαρίνη χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, ως σταθερή δόση, έχει καλή αποτελεσματικότητα και είναι ανεκτή ως αντιπηκτικό κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (HD) όταν χρησιμοποιείται με βάση το συγκεκριμένο πρωτόκολλο.
------------------------------	----------------	---	-------------	---	--

David H. Birnie et al.	Κλινική δοκιμή	Να επιβεβαιώσει και να υποστηρίξει ότι μπορεί να εκτελεστεί χειρουργική επέμβαση χωρίς την διακοπή της θεραπείας με βαρφαρίνη, έναντι της γεφύρωσης με ηπαρίνη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.	681 ασθενείς	Κλινικά σημαντικό αιμάτωμα εμφανίστηκε στον βηματοδότη σε 12 από 343 ασθενείς (3,5%) στην ομάδα συνεχιζόμενης βαρφαρίνης, σε σύγκριση με 54 από 338 ασθενείς (16,0%) στην ομάδα γεφύρωσης ηπαρίνης. Σημαντικές χειρουργικές και θρομβοεμβολικές επιπλοκές ήταν σπάνιες και δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων μελέτης, περιλάμβαναν ένα επεισόδιο καρδιακού επιπωματισμού, ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου στην ομάδα γεφύρωσης της ηπαρίνης, ένα εγκεφαλικό επεισόδιο και μια παροδική ισχαιμική προσβολή στην ομάδα συνεχιζόμενης βαρφαρίνης.	Σε σύγκριση με τη θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνη, μια συνεχιζόμενη θεραπεία με βαρφαρίνη κατά την διάρκεια τοποθέτησης του βηματοδότη ή την τοποθέτηση απινιδωτή (ICD) μείωσε σημαντικά την περίπτωση αιματώματος στις δυο συσκευές αντίστοιχα.
------------------------	----------------	---	--------------	---	--

Gary E. Raskob et al.	Κλινική δοκιμή	Σε αυτήν την ανοιχτή δοκιμή, ανατέθηκε τυχαία σε ασθενείς με καρκίνο, οι οποίοι είχαν οξεία συμπτωματική ή παρεπόμενη φλεβική θρομβοεμβολή, να λάβουν είτε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με εδοξαμπάνη pegos σε δόση 60 mg εφάπαξ ημερησίως ή υποδόρια δαλτεπαρίνη σε δόση 200 IU ανά κιλού σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα για 1 μήνα σε συνδυασμό με δαλτεπαρίνη σε δόση 150 IU ανά χιλιόγραμμο μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία δόθηκε από 6 έως 12 μήνες.	1050 ασθενείς	Από τους 1050 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτή την έρευνα, οι 1046 πήραν μέρος στην ανάλυση αυτής της θεραπείας. Ένα πρωταρχικό αποτέλεσμα εκδηλώθηκε σε 67 από τους 522 ασθενείς (12,8%) στην ομάδα της εδοξαμπάνης σε σύγκριση με 71 από τους 524 ασθενείς (13,5%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης. Επαναλαμβανόμενος φλεβικός θρομβοεμβολισμός εμφανίστηκε σε 41 ασθενείς (7,9%) στην ομάδα της εδοξαμπάνης σε αντίθεση με 59 ασθενείς (11,3%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης. Σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε σε 36 ασθενείς (6,9%) στην ομάδα εδοξαμπάνης ενώ σε 21 ασθενείς (4,0%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης.	Η χορήγηση εδοξαμπάνης από το στόμα δεν ήταν κατώτερη από την υποδόρια χορήγηση της δαλτεπαρίνης σε σχέση με τα μικτά αποτελέσματα επαναλαμβανόμενου φλεβικού θρομβοεμβολισμού ή μείζονος αιμορραγία. Ο ρυθμός του υποτροπιάζοντος φλεβικού θρομβοεμβολισμού ήταν χαμηλότερος, αλλά το ποσοστό μείζονος αιμορραγίας ήταν υψηλότερο στην ομάδα εδοξαμπάνης από την ομάδα της δαλτεπαρίνης.
-----------------------	----------------	---	---------------	---	---

Deborah Cook et al.	Κλινική δοκιμή	Η συγκεκριμένη δοκιμή έχει ως στόχο να ελέγξει την ανωτερότητα της δαλτεπαρίνης έναντι της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς που νοσηλεύονται στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).	3764 ασθενείς	Υπήρξαν δύο ομάδες όπου: α ομάδα (1873 ασθενείς) τους χορηγήθηκε δαλτεπαρίνη και β ομάδα (1873 ασθενείς) τους χορηγήθηκε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, συγκεκριμένα στην α ομάδα οι 96 ασθενείς, δηλ. το 5,1% εμφάνισε φλεβική θρόμβωση ενώ στην β ομάδα 109 ασθενείς δηλ. το 5.8% παρουσίασε φλεβική θρόμβωση. Το ποσοστό των ασθενών με πνευμονική εμβολή ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα α (24 ασθενείς, 1,3%) έναντι της ομάδας β (43 ασθενείς, 2,3%). Τέλος δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας ή θανάτου στις δύο ομάδες, ενώ μερικοί ασθενείς που έλαβαν δελταπαρίνη εμφάνισαν θρομβοκυτταροπενία.	Μεταξύ των ασθενών, η δαλτεπαρίνη δεν αποδείχτηκε ανώτερη από την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη όσον αφορά τη μείωση της επίπτωσης φλεβικής θρόμβωσης.
---------------------	----------------	--	---------------	--	--

<p>Harry R. Büller et al.</p>	<p>Κλινική δοκιμή</p>	<p>Σε αυτήν δοκιμή, συγκρίνεται η ηπαρίνη(ενοξαπαρίνη ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη) σε συνδυασμό με εδοξαμπάνη και η ηπαρίνη σε συνδυασμό με βαρφαρίνη για να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε ασθενείς με βαθιά φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή ή και τα δύο.</p>	<p>8240 ασθενείς</p>	<p>Συνολικά 4921 ασθενείς παρουσίασαν βαθιά φλεβική θρόμβωση και 3319 πνευμονική εμβολή. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν βαρφαρίνη, ο χρόνος του θεραπευτικού εύρους ήταν 63,5%. Η εδοξαμπάνη δεν αποδείχθηκε κατώτερη από τη βαρφαρίνη σε σχέση με την πρωτογενή έκβαση αποτελεσματικότητας, η οποία εμφανίστηκε σε 130 ασθενείς στην ομάδα της εδοξαμπάνης (3,2%) ενώ σε 146 ασθενείς στην ομάδα της βαρφαρίνης (3,5%). Το αποτέλεσμα της ασφάλειας εμφανίστηκε σε 349 ασθενείς στην ομάδα εδοξαμπάνης (8,5%) και σε 423 ασθενείς στην ομάδα βαρφαρίνης (10,3%). Τα ποσοστά άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Συνολικά 938 ασθενείς με πνευμονική εμβολή είχαν δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, ενώ το ποσοστό υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής σε αυτήν την υποομάδα</p>	<p>Η εδοξαμπάνη που χορηγήθηκε μία φορά την ημέρα μετά την αρχική θεραπεία με ηπαρίνη ήταν μη κατώτερη σε υψηλής ποιότητας θεραπεία και προκάλεσε σημαντικά λιγότερη αιμορραγία σε ένα υψηλό ποσοστό ασθενών με φλεβικό θρομβοεμβολισμό, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με σοβαρή πνευμονική εμβολή.</p>
-------------------------------	-----------------------	--	----------------------	--	---

				εδοξαμπάνης ήταν 3,3% και 6,2% στην ομάδα της βαρφαρίνης.	
James D. Douketis et al.	Κλινική δοκιμή	Σε αυτή την κλινική δοκιμή εξετάστηκε για το πόσο αποτελεσματική ή μη είναι η γεφύρωση της αντιπηκτικής θεραπείας με βαρφαρίνη σε συνδυασμό με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης ή χωρίς γεφύρωση σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.	1884 ασθενείς	Συνολικά, εγγράφηκαν 1884 ασθενείς, με 950 άτομα να μην έχουν λάβει θεραπεία γεφύρωσης και 934 ανατέθηκαν να λάβουν θεραπεία γεφύρωσης. Η συχνότητα εμφάνισης αρτηριακού θρομβοεμβολισμού ήταν 0,4% στην ομάδα χωρίς γεφύρωση και 0,3% στην ομάδα γεφύρωσης. Ως επίπτωση υπήρξε μεγάλη αιμορραγία 1,3% στην ομάδα χωρίς γεφύρωση και 3,2% στην ομάδα γεφύρωσης.	Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που διέκοψαν τη θεραπεία με βαρφαρίνη για μια επιλεκτική επέμβαση ή άλλη επεμβατική διαδικασία, είχε ως αποτέλεσμα η αντιπηκτική γεφύρωση να μην είναι κατώτερη από την περιεγχειρητική γεφύρωση με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, για την πρόληψη του αρτηριακού θρομβοεμβολισμού και μείωση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας.

5.3 Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία, αναλύθηκαν συνολικά 8 μελέτες οι οποίες εστίασαν σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αντιπηκτική θεραπεία. Τα βασικά θέματα που προκύπτουν ύστερα από μία θεραπεία αντιπηκτικής αγωγή είναι 12:

1. Αιμορραγία
2. Αλλαγές στις συγκεντρώσεις κυττάρων και τριγλυκερίδιων του αίματος
3. Κλινικώς σημαντικά αιματώματα
4. Επεισόδια καρδιακού επιπωματισμού
5. Έμφραγμα του μυοκαρδίου
6. Εγκεφαλικά επεισόδια
7. Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
8. Φλεβικός θρομβοεμβολισμός
9. Θρομβοκυτταροπενία
10. Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας
11. Αρτηριακός θρομβοεμβολισμός
12. Θάνατος

Η πρώτη μελέτη αξιολόγησε την αιμορραγική τάση και τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα των οδοντικών εκχυλίσεων σε ασθενείς με μακροχρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη (που είχαν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων) που έλαβαν θεραπεία με διαφορετικά περιεγχειρητικά αντιπηκτικά πρωτόκολλα. Σαράντα ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξαγωγή δοντιών και χωρίστηκαν σε 4 ομάδες: συνέχιση της βαρφαρίνης χωρίς διακοπή (ομάδα 1), η βαρφαρίνη σε συνδυασμό με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (ομάδα 2), βαρφαρίνη σε συνδυασμό με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ομάδα 3) και ομάδα με υγιή άτομα (ομάδα 4). Η συνολική ποσότητα αιμορραγίας (χιλιοστόγραμμα) μετρήθηκε για 20 λεπτά μετά εξαγωγή δοντιού. Η Διεθνής Κανονικοποιημένη Αναλογία (INR) την ημέρα της εξαγωγής και η χρήση επιπλέον γαζών χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της αιμορραγίας τις πρώτες 48 ώρες σε κάθε ασθενή. Η μέση τιμή των ποσοτήτων αιμορραγίας ήταν 2.486 ± 1.408 , 999 ± 425 ,

1.288 ± 982 και 1.736 ± 876 mg για τις ομάδες 1, 2, 3 και 4. Δεν υπήρχε σοβαρή μετεγχειρητική αιμορραγία σε κανέναν ασθενή (Ebru Deniz Karsli et al, 2011).

Η δεύτερη μελέτη διερεύνησε τους συμμετέχοντες στην εντατική θεραπεία που χρειάζονται αιμοκάθαρση συχνά και υποφέρουν από αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η τυπική διαλείπουσα αιμοκάθαρση (SHD) περιλαμβάνει αντιπηκτική αγωγή για να αποφευχθεί η πήξη του συστήματος αιμοκάθαρσης. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διευκρινίσει ποια από τους τέσσερις διαφορετικούς τρόπους χαμηλής δόσης αντιπηκτικών ήταν προτιμότερη στη μείωση της έκθεσης σε μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ενδοφλεβίως και διατηρώντας την ευρυχωρία του κυκλώματος αιμοκάθαρσης. Οι 4 τρόποι ήταν: (1.ηπαρίνη σε αλατούχο διάλυμα, 2.ηπαρίνη και αλβουμίνη σε αλατούχο διάλυμα, 3.ηπαρίνη και αλβουμίνη σε συνδυασμό με διάλυμα που περιέχει κιτρικό, 4.αλατούχο διάλυμα με τη χρήση ηπαρκινωμένων φίλτρων). Αυτή η μελέτη περιέλαβε τους παραπάνω τέσσερις τρόπους χαμηλής δόσης ηπαρίνης που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για ασθενείς που χρειάζονται διαλείπουσα HD ενώ έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η λιγότερη ανάγκη επιπρόσθετης ηπαρίνης και αλλαγής στο APTT (Χρόνος Ενεργοποιημένης Μερικής Θρομβοπλαστίνης) βρέθηκαν χρησιμοποιώντας HAC και Evodial. Η χρήση του Evodial είχε ως αποτέλεσμα υπερευαισθησία στους ασθενείς. Η προετοιμασία κεντρικού καθετήρα αιμοκάθαρσης με ένα διάλυμα κλειδώματος που περιέχει ηπαρίνη μπορεί να προκαλέσει πολύ μεγαλύτερη αύξηση του APTT από ένα μικρό bolus ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Επομένως εάν η διαλείπουσα αιμοκάθαρση είναι απαραίτητη σε ασθενείς που κινδυνεύουν από αιμορραγία, είναι προτιμότερη η αντιπηκτική χρήση του HAC (4) και Evodial γιατί επιφέρει μικρότερη αύξηση APTT και μικρότερο ρίσκο για πρόωρη πήξη διαλυτών σε αντίθεση με την λιγότερη πιθανή λειτουργία της Η (1). (Malin S. Skagerlind & Bernd G. Stegmayr 2017).

Στην συνέχεια η κλινική μελέτη των Christopher J. Kirwan et al (2013) εξέτασε αν η θεραπεία με Τινζαπαρίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι ασφαλής και αποτελεσματική με υγιή φαρμακοδυναμική σε συσχέτιση με το προφίλ του anti-Χα. Πραγματοποιήθηκε ένας έλεγχος σε μία μονάδα αιμοκάθαρσης. Όλοι οι ασθενείς καθορίστηκαν σε ένα απλό αντιπηκτικό πρωτόκολλο για τουλάχιστον 1 μήνα πριν από τον

έλεγχο. Η δράση κατά του Χα στο αίμα μετρήθηκε σε χρόνο 0, 30, 60 και 120 λεπτά κατά τη διάρκεια και στο τέλος της HD (αιμοκάθαρσης). Συγκεντρώθηκαν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια κατά την ημέρα της μελέτης αλλά και στις δύο συνεδρίες πριν και μετά από αυτήν. Απ' τους 52 συνολικά ασθενείς οι 43 υποβλήθηκαν σε ανάλυση αντι-Χα (9 σφάλματα δειγματοληψίας). Το πρωτόκολλο της σταθερής δόσης αποδείχθηκε ικανοποιητικό και ασφαλές σε όλους τους ασθενείς που εξετάστηκαν. Από 260 συνεδρίες HD, οι 10 (4%) είχαν μειωμένη αποτελεσματικότητα της τινζαπαρίνης. Κατά τη διάρκεια 105 συνεδριών αιμοκάθαρσης (21 ασθενείς) χρησιμοποιούσαν φίστουλα, 4 ασθενείς είχαν έναν επεισόδιο μικρής αιμορραγίας και υπήρχαν 6 επεισόδια (2 ασθενείς) όπου μετά την αφαίρεση της βελόνας ο χρόνος συμπίεσης ήταν <15 mins.

Οι David H. Birnie, M.D. et al (2013) διερεύνησαν αν μπορεί να εκτελεστεί χειρουργική επέμβαση χωρίς την διακοπή της θεραπείας με βαρφαρίνη, έναντι της γεφύρωσης με ηπαρίνη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Στην συγκεκριμένη κλινική δοκιμή πήραν μέρος 681 ασθενείς. Κλινικά σημαντικό αιμάτωμα εμφανίστηκε στον βηματοδότη σε 12 από 343 ασθενείς (3,5%) στην ομάδα συνεχιζόμενης βαρφαρίνης, σε σύγκριση με 54 από 338 ασθενείς (16,0%) στην ομάδα γεφύρωσης ηπαρίνης. Σημαντικές χειρουργικές και θρομβοεμβολικές επιπλοκές ήταν σπάνιες και δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων μελέτης, περιλάμβαναν ένα επεισόδιο καρδιακού επιπωματισμού, ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου στην ομάδα γεφύρωσης της ηπαρίνης, ένα εγκεφαλικό επεισόδιο και μια παροδική ισχαιμική προσβολή στην ομάδα συνεχιζόμενης βαρφαρίνης. Σε σύγκριση με τη θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνη, μια συνεχιζόμενη θεραπεία με βαρφαρίνης κατά την διάρκεια τοποθέτησης του βηματοδότη ή την τοποθέτηση απινιδωτή (ICD) μείωσε σημαντικά την περίπτωση αιματώματος στις δυο συσκευές αντίστοιχα.

Η επόμενη μελέτη είναι μία ανοιχτή δοκιμή, όπου ανατέθηκε τυχαία σε ασθενείς με καρκίνο, οι οποίοι είχαν οξεία συμπτωματική ή παρεπόμενη φλεβική θρομβοεμβολή, να λάβουν είτε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη για τουλάχιστον 5 ημέρες σε συνδυασμό με εδοξαμπάνη *per os* σε δόση 60 mg εφάπαξ ημερησίως ή υποδόρια δαλτεπαρίνη σε δόση 200 IU ανά κιλού σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα για 1 μήνα σε συνδυασμό

με δαλτεπαρίνη σε δόση 150 IU ανά χιλιόγραμμο μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία δόθηκε από 6 έως 12 μήνες. 1050 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αυτή την έρευνα αλλά 1046 πήραν μέρος στην ανάλυση αυτής της θεραπείας. Ένα πρωταρχικό αποτέλεσμα εκδηλώθηκε σε 67 από τους 522 ασθενείς (12,8%) στην ομάδα της εδοξαμπάνης σε σύγκριση με 71 από τους 524 ασθενείς (13,5%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης. Επαναλαμβανόμενος φλεβικός θρομβοεμβολισμός εμφανίστηκε σε 41 ασθενείς (7,9%) στην ομάδα της εδοξαμπάνης σε αντίθεση με 59 ασθενείς (11,3%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης. Σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε σε 36 ασθενείς (6,9%) στην ομάδα εδοξαμπάνης ενώ σε 21 ασθενείς (4,0%) στην ομάδα της δαλτεπαρίνης (Gary E. Raskob et al, 2018).

Η επόμενη δοκιμή έχει ως στόχο να ελέγξει την ανωτερότητα της δαλτεπαρίνης έναντι της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε ασθενείς που νοσηλεύονται στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Υπήρξαν δύο ομάδες όπου: α ομάδα (1873 ασθενείς) τους χορηγήθηκε δαλτεπαρίνη και β ομάδα (1873 ασθενείς) τους χορηγήθηκε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, συγκεκριμένα στην α ομάδα οι 96 ασθενείς, δηλ. το 5,1% εμφάνισε φλεβική θρόμβωση ενώ στην β ομάδα 109 ασθενείς δηλ. το 5,8% παρουσίασε φλεβική θρόμβωση. Το ποσοστό των ασθενών με πνευμονική εμβολή ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα α (24 ασθενείς, 1,3%) έναντι της ομάδας β (43 ασθενείς, 2,3%). Τέλος δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας ή θανάτου στις δύο ομάδες, ενώ μερικοί ασθενείς που έλαβαν δελταπαρίνη εμφάνισαν θρομβοκυτταροπενία (Deborah Cook, M.D. et al, 2011).

Η επόμενη κλινική δοκιμή σύγκρινε την ηπαρίνη(ενοξαπαρίνη ή μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη) σε συνδυασμό με εδοξαμπάνη και την ηπαρίνη σε συνδυασμό με βαρφαρίνη για να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των ασθενών με βαθιά φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή ή και τα δύο.

Συνολικά 4921 ασθενείς παρουσίασαν βαθιά φλεβική θρόμβωση και 3319 πνευμονική εμβολή. Κλινικά σχετική αιμορραγία (σοβαρή ή μη σημαντική) εμφανίστηκε σε 349 από

4118 ασθενείς (8,5%) στην ομάδα της εδοξαμπάνης και σε 423 από 4122 ασθενείς (10,3%) στην ομάδα της βαρφαρίνης . Σοβαρή αιμορραγία εμφανίστηκε σε 56 ασθενείς (1,4%) στην ομάδα της εδοξαμπάνης και σε 66 ασθενείς (1,6%) στην ομάδα της βαρφαρίνης. Τα ποσοστά άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Συνολικά 938 ασθενείς με πνευμονική εμβολή είχαν δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, ενώ το ποσοστό υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής σε αυτήν την υποομάδα εδοξαμπάνης ήταν 3,3% και 6,2% στην ομάδα της βαρφαρίνης (Harry R. Büller, M.D et al, 2013).

Στην τελευταία κλινική δοκιμή εξετάστηκε πόσο αποτελεσματική ή μη είναι η γεφύρωση της αντιπηκτικής θεραπείας με βαρφαρίνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Συνολικά, εγγράφηκαν 1884 ασθενείς, με 950 άτομα να μην έχουν λάβει θεραπεία γεφύρωσης και 934 ανατέθηκαν να λάβουν θεραπεία γεφύρωσης. Η συχνότητα εμφάνισης αρτηριακού θρομβοεμβολισμού ήταν 0,4% στην ομάδα χωρίς γεφύρωση και 0,3% στην ομάδα γεφύρωσης. Ως επίπτωση υπήρξε μεγάλη αιμορραγία 1,3% στην ομάδα χωρίς γεφύρωση και 3,2% στην ομάδα γεφύρωσης. Καμία από τις περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας δεν ήταν θανατηφόρα (James D. Douketis, M.D. et al, 2015).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την ανάλυση των παραπάνω πηγών συμπεραίνεται ότι το βασικότερο θέμα που προκύπτει από τη χορήγηση των αντιπηκτικών είναι η αιμορραγία. Συγκεκριμένα παρουσιάζεται ως πρόβλημα στα 7 συνολικά από τα 8 άρθρα (Ebru Deniz Karsli et al, 2011), (Christopher J. Kirwan et al 2013), (David H. Birnie, M.D. et al 2013), (Gary E. Raskob et al, 2018), (Deborah Cook, M.D. et al, 2011), (Harry R. Büller, M.D et al, 2013), (James D. Douketis, M.D. et al, 2015), είτε ως μείζον και σοβαρή αιμορραγία ή μη. Στη συνέχεια το δεύτερο συχνότερο θέμα που προκύπτει είναι οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές και ειδικότερα η φλεβική θρόμβωση και ο αρτηριακός θρομβοεμβολισμός όπου εμφανίζεται στα 5 από τα 8 άρθρα (David H. Birnie, M.D. et al 2013), (Gary E. Raskob et al, 2018), (Deborah Cook, M.D. et al, 2011), (Harry R. Büller, M.D et al, 2013), (James D. Douketis, M.D. et al, 2015). Επιπλέον ως δευτερεύοντα θέματα προκύπτουν η θρομβοκυτταροπενία σε ένα άρθρο (Deborah Cook, M.D. et al, 2011). , η πνευμονική εμβολή (Harry R. Büller, M.D et al, 2013) και οι αλλαγές στις συγκεντρώσεις των κυττάρων και των τριγλυκερίδιων του αίματος (Malin S. Skagerlind & Bernd G.

Stegmayr 2017). Τέλος κρίνεται αναγκαίο να δοθεί έμφαση στην ύπαρξη θανάτου που παρουσιάστηκε σε ένα από τα άρθρα (Deborah Cook, M.D. et al, 2011) .

Από την άλλη πλευρά αναφέρεται πως για να αποφευχθούν τα παραπάνω πρέπει να προηγηθούν ορισμένες διαδικασίες. Στο άρθρο των (Ebru Deniz Karsli et al, 2011) αναφέρεται πως με τη βοήθεια τοπικών αιμοστατικών παραγόντων, η οδοντική εξαγωγή σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς σημαντικό κίνδυνο για αιμορραγία και χωρίς να χρειαστεί αλλαγή του αντιπηκτικού σχήματος. Σε άλλο άρθρο (Christopher J. Kirwan et al 2013) αναφέρεται πως όταν η ηπαρίνη και συγκεκριμένα η τινζαπαρίνη χορηγείται με βάση το συγκεκριμένο πρωτόκολλο που αφορά τους ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση είναι απόλυτα ασφαλής και αποτελεσματική χωρίς να δημιουργεί επιπλοκές. Επιπλέον στο άρθρο των (David H. Birnie, M.D. et al 2013) υποστηρίζεται πως μια συνεχιζόμενη θεραπεία με βαρφαρίνη κατά την διάρκεια τοποθέτησης του βηματοδότη ή την τοποθέτηση απινιδωτή (ICD) μειώνει σημαντικά την περίπτωση αιματώματος στις δυο συσκευές σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι η διαδικασία χορήγησης της ηπαρίνης κρίνεται σημαντική και απαιτεί προσοχή καθώς τα θέματα που μπορούν να προκύψουν από λάθη καθορίζονται ζωτικής σημασίας, αφού προκαλούν επιπλοκές όπως αιμορραγία, θρομβώσεις ακόμη και θάνατο. Ταυτόχρονα αν ληφθούν υπόψη όλοι οι παράμετροι που προαπετούνται και τα πρωτόκολλα τότε δεν υπάρχει φόβος για επιπλοκές και η διαδικασία γίνεται ασφαλής και αποτελεσματική.

5.4 Δυνατά Σημεία και Περιορισμοί της Παρούσας Έρευνας, και Προτάσεις Για Μελλοντική Έρευνα

Η συγκεκριμένη έρευνα αποτελεί μια αξιόπιστη πηγή έγκυρων και πρόσφατων πηγών σχετικά με τα θέματα που προκύπτουν κατά την αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη και άλλα αντιπηκτικά διότι πραγματοποιήθηκε μια συστηματική μελέτη, με ποιητική ανάλυση των ερευνών, που εστίασε σε 8 πρόσφατα άρθρα, μετά από προσεχτική επιλογή τους. Ένα από τα βασικά κριτήρια για την εύρεση των άρθρων ήταν η δημοσίευσή τους από το 2010 και ύστερα ώστε να είναι πρόσφατα τα ευρήματα, ενώ για την επιλογή των άρθρων που

αξιοποιήθηκαν στην ανασκόπηση, κύριο ρόλο είχε το μέγεθος του δείγματος και ο τρόπος ανάλυσης των δεδομένων.

Ωστόσο μερικές από τις έρευνες που επιλέχθηκαν λόγω της ποιοτικής ανάλυσης των ευρημάτων, είχαν σχετικά μικρό δείγμα συμμετεχόντων με γεγονός να μην μπορούν σίγουρα αυτά τα αποτελέσματα να γενικευτούν στο γενικό πληθυσμό.

Για τον παραπάνω λόγο συνιστάται η πραγματοποίηση περισσότερων ποιοτικών μελετών με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, ώστε να μπορούν τα ευρήματα αυτά να είναι απολύτως αξιόπιστα αλλά και να αναλύονται επαρκώς τα προβλήματα που προκύπτουν σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία.

Βιβλιογραφία

ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

American Society of Health-System Pharmacists: ASHP Therapeutic Position Statement on the Institutional Use of 0.9% Sodium Chloride Injection to Maintain Patency of Peripheral Indwelling Intermittent Infusion Devices (2006): American Journal of Health-System Pharmacy, 63:1273–5.

Available online: http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/BP07/TPS_NaCl.pdf

Avery A., Barber N., Ghaleb M., Franklin BD., Armstrong S., Crowe S. et al. (2012): Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: the practice study. London: General Medical Council;

Bates D.W., Cullen D.J., Laird N., Petersen L.A., Small S.D., Servi D., et al. for the ADE Prevention Study Group. (1995): *Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention* 274(1):29-34

Bombeli, T., & Spahn, D. (2004): Updates in perioperative coagulation: physiology and management. *British Journal of Anaesthesia*, 93 (2): 275-87

Claesson CB., Burman K., Nilsson JLG., Vinge E. (1995): *Prescription errors detected by Swedish pharmacists*. Int J Pharm Pract. 3:151-6.

Cohen MR., Smetzer JL., Tuohy NR., Kilo MC. (2007): High-alert medications: safeguarding against errors. Part IV, Chapter 14, Medication Errors, Washington DC, American Pharmacists Association.

Couris R., Tataronis GR., Booth SL., Dallal GE., Blumberg JB., Dwyer JT.(2000): Development of a self-assessment instrument to determine daily intake and variability of dietary vitamin K. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(6):801-806

Cousins D, et al. (January 2006): Risk assessment of anticoagulation therapy. National Patient Safety Agency.

Charles, A.F. & Scott, D.A. (1933): Studies on heparin I the preparation of heparin. Journal of Biological Chemistry, 102, 425–448.

Christopher J. Kirwan, Zahid F. Baig, Sean Platton, Peter K. MacCullum, Neil Ashman (2013): Nephron Clin Pract: Anti-Xa activity supports using a simple dosing algorithm for tinzaparin for anticoagulation in hemodialysis ;123:7–12

David H. Birnie, M.D., Jeff S. Healey, M.D., George A. Wells, Ph.D., Atul Verma, M.D., Anthony S. Tang, M.D., Andrew D. Krahn, M.D. et al. (2013): The New England Journal of Medicine: Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation.

Fanikos J, Cina JL, Baroletti S, et al. (2007): *Adverse events in hospitalized cardiac patients.* Am J Cardiol 20:1465-9.

Fanikos J, Stapinski C, Kucher N, et al. (2004): *Medication errors associated with anticoagulant therapy in the hospital.* Am J Cardiol 94:532-5.

Ferner RE, Aronson JK. (2006): *Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification.* Drug Saf. 29:1011-22.

Furie, B. F. (2008): Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*, 359:938-949.

Ebru Deniz Karsli, DDS, PhD, Özgür Erdogan, DDS, PhD, Emin Esen, DDS, PhD, & Esmeray Acartürk, MDÇukurova (2011): University Scientific Research Projects Center: Comparison of the effects of warfarin and heparin on bleeding caused by dental extraction: a clinical study.

Gandhi TK., Weingart SN., Borus J., Seger AC., Peterson J., Burdick E. et al. (2003): *Adverse drug events in ambulatory care.* N Engl J Med. 348:1556-64.

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D., Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D. et al. (2018): The New England Journal of Medicine: Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism.

Hartis CE, et al (2005): Use of specific indicators to detect warfarin-related adverse events. American Journal of Health-System Pharmacy, 62(16):1683-1688

Harry R. Büller, M.D., Hervé Décousus, M.D., Michael A. Grosso, M.D., Michele Mercuri, M.D., Saskia Middeldorp, M.D., Martin H. Prins, M.D. et al. (2013): The New England Journal of Medicine: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism

Heneghan, C, et al (2006): Self-monitoring of oral anticoagulation: A systematic review and metal-analysis. The Lancet, 367(9508): 412

Hicks RW, Becker SC, Cousins DD. MEDMARX® data report (2008): A report on the relationship of drug names and medication errors in response to the Institute of Medicine's call for action. Rockville, MD: Center for the Advancement of Patient Safety, US Pharmacopeia.

Hicks RW, Becker SC, Cousins DD. MEDMARX® data report (2006): A Chartbook of Medication Error Findings from the Perioperative Settings from 1998-2005. Rockville, MD: Center for the Advancement of Patient Safety, US Pharmacopeia.

Howell, W.H. & MacDonald, C.H. (1930): Note on the effect of repeated intravascular injections of heparin. Bulletin of Johns Hopkins Hospital, 46, 365–368.

Howell, W.H. (1925): The purification of heparin and its presence in blood. American Journal of Physiology, 17, 553–562.

Howell, W.H. (1912): The factors concerned in the process of the clotting of blood. Therapeutic Gazette, 36, 95–98.

Howell, W.H. & Holt, E. (1918): Two new factors in blood coagulation – heparin and pro-antithrombin. American Journal of Physiology, 47, 328–341.

IMS Institute for Healthcare Informatics (2016): *The global use of medicines: outlook through*. Parsipanny, NJ: IMS; 2012.

Inch J, Watson MC, Anakwe-Umeh S. (2012): *Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting: a systematic review*. Drug Saf. 35:807-18.

Institute for Healthcare Improvement (2006): Reduce adverse drug events involving anticoagulants.

Institute for Safe Medication Practices (2005): ISMP Medication Safety Self-Assessment® for Antithrombotic Therapy in Hospitals.

Institute for Safe Medication Practices Canada. (2007, December 11): Medication incident database.

Institute for Safe Medication Practices (ISMP) (2003 Dec 18): ISMP's list of high alert medications. Medication Safety Alert.

<http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf> .

James D. Douketis, M.D., Alex C. Spyropoulos, M.D., Scott Kaatz, D.O., Richard C. Becker, M.D., Joseph A. Caprini, M.D., Andrew S. Dunn, M.D. (2015): The New England Journal of Medicine: Perioperative Bridging Anticoagulation In Patients with Atrial Fibrillation ;373(9): 823–833

Khoja T, Neyaz Y, Qureshi NA, Magzoub MA, Haycox A, Walley T. (2012): *Medication errors in primary care in Riyadh City, Saudi Arabia*. East Mediterr Health J. 17:156-9.

Koch LT, Corrigan J, Donaldson MS. (2000): *To error is human: building a safer health system*. Washington, D.C.: National Academy Press.

Lange, K., Boyd, L.J. & Loewe, L. (1945): The functional pathology of frostbite and the prevention of gangrene in experimental animals and humans. *Science*, 102, 151–152

Locke C, et al (2005): Reduction in warfarin adverse events requiring patient hospitalization after implementation of a pharmacist-managed anticoagulation service. *Pharmacotherapy*, 25:685-689.

Lohr, LK (April,2004): Improving the safety of heparin therapy. *Orthopedics*, 27(4): 384-385.

Lucian L. Leape, M.D., Troyen A. Brennan, M.D., J.D., M.P.H., Nan Laird, Ph.D., Ann G. Lawthers, Sc.D., A. Russell Localio, J.D., M.P.H., Benjamin A. Barnes, M.D., Liesi Hebert, Sc.D., Joseph P. Newhouse, Ph.D., Paul C. Weiler, LL.M., and Howard Hiatt, M.D. (1991): *The Nature of Adverse Events in Hospitalized Patients — Results of the Harvard Medical Practice Study II* 324:377-384

Malin S. E. Skagerlind & Bernd G. Stegmayr (2017): *European Journal of Clinical Pharmacology: An evaluation of four modes of low-dose anticoagulation during intermittent haemodialysis*,74:267–274.

Marcum, J.A. (1990): William Henry Howell and Jay McLean: the experimental context for the discovery of heparin. *Perspectives in Biology and Medicine*, 33, 214–230.

Marcum, J.A. (1997): The development of heparin in Toronto. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 52, 310–337.

Marcum, J.A. (2000): The origin of the dispute over the discovery of heparin. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 55,37–66.

Mason, M.C. (1924): A note on the use of heparin in blood transfusion. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 10, 203–206.

Messmore HL, Wehrmacher WH, Coyne E, and Fareed J. (2004): Heparin to pentasaccharide and beyond: the end is not in sight. *Semin Thromb Hemost* 30 (Suppl1): 81–88.

Murray, D.W.G., Jaques, L.B., Perrett, T.S. & Best, C.H. (1937): Heparin and the thrombosis of veins following injury. *Surgery*, 2, 163– 187.

McLean, J., Meyer, B.B.M. & Griffith, J.M. (1941): Heparin in subacute bacterial endocarditis. Reproduction of cases and critical review of the literature. *Journal of the American Medical Association*, 117, 1870–1875.

McLean, J. & Johnson, A.B. (1946): Gangrene following fracture treated with heparin, papaverine, and intermittent venous occlusion. *Surgery*, 20, 324–336.

Mims MP, et al (2004): Acute cardiorespiratory collapse from heparin: a consequence of heparin-induced thrombocytopenia. *European Journal of Haematology*, 72:366-369

National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (2015): What is a medication error? New York, NY: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (<http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>, accessed 19 September 2016).

National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention: Recommendations to Enhance Accuracy of Dispensing Medications, March 19, (1999):

Nolan TW. System changes to improve patient safety *Brit Med J* 2000 Mar 18; 320(7237):771-3.

Oertal L, et al (2004): Unfractionated heparin: a nursing dilemma. *Pharmacotherapy*, 24:156S-160S

Oyen LJ, et al (2005): Effectiveness of a computerized system for intravenous heparin administration: using information technology to improve patient care and patient safety. *American Heart Hospital Journal*, 3(2):75-81

Pallister CJ, W.M. (2010): Haematology Scion Publishing. (pp. 336-347).

Patricia C. Kienle, (2008): Proceedings from The Ninth Conference CareFusion Center for Safety and Clinical Excellence March 13-14, San Diego, CA Philip J. Schneider, MS, FASHP, Editor.

Reason, J., (2000): *British Medical Journal*: Human error 172(6): 393-396

Rutty, C.J. (2000): Miracle Blood Lubricant: Connaught and the Story of Heparin, 1928–1937, <http://www.healthheritageresearch.com/Heparin-Contact9608.html> accessed on 5 March 2008. Originally published in CONTACT August 1996, 9, (4)

Santell JP, Hicks RW, Cousins DD. MEDMARX® data report, (2005): A Chartbook of 2000-2004 Findings from Intensive Care Units and Radiological Services. Rockville, MD: Center for the Advancement of Patient Safety, US Pharmacopeia.

The Joint Commission: High-alert medications and patient safety. Sentinel Event Alert #11, November 19, (1999): Available online: http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/SentinelEventAlert/sea_11.htm

The PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (2011): The New England Journal of Medicine: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients.

Vats, V, et al: Survey of hospitals for guidelines, policies, and protocols for anticoagulants. *American Journal of Health System Pharmacy*, 1203-120. Available for purchase online: <http://www.aihp.org/cgi/con>

Witt DM, et al (2015): Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest*, 127(5):1515-22

Yorkgitis B.K., Ruggia-Check C. & Dujon J.E. (2014): Antiplatelet and anticoagulation medications and the surgical patient. *American Journal of Surgery*, 207: 95-101

Zavaleta-Bustos, Miriam, Lucila Isabel Castro-Pastrana, Ivette Reyes-Hernández, Maria Argelia López-Luna, and Isis Beatriz Bermúdez-Camps. (2008): *Prescription Errors in a Primary Care University Unit: Urgency of Pharmaceutical Care in Mexico*. Revista Brasileira De Ciências Farmacêuticas Rev. Bras. Cienc. Farm 44:115-25.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

Γκιροτσίτης Φώτης (2002): ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE σελίδες 568-572.

Καλλιανίδου Κ, Κιάκου Μ, Τσουκαλάς Ν.(2017): Φαρμακευτική αγωγή στο νοσοκομείο Δυσκολίες και λάθη. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 34(1): 123-126.

Κάργα Μ. (2009): Η διαχείριση των λαθών από τους νοσηλευτές στην κλινική πρακτική. Διδακτορική διατριβή. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Νοσηλευτικής, Αθήνα.

Μαρία Τσιρώνη κ.ά. (2009): Νοσηλευτική Φαρμακολογία: Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.

Μελέτης Γ. Από το Αιματολογικό Εύρημα στη διάγνωση, 7^η Έκδοση, Εκδόσεις Νηρέας.

Μήτσης Δημήτριος, Κελέση Μάρθα και Καπάδοχος Θεόδωρος (2012): *Το Βήμα του Ασκληπιού* 11^{ος} τόμος: 2^ο τεύχος, Απρίλιος-Ιούνιος 2012.

Μπαμπινιώτης (2002): Λεξικό Της Νέας Ελληνικής Γλώσσας: Έκδοση 2^η

Μακρής ΠΕ. (1999): Ηπαρίνες: Έκδοση 2^η