



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ"

υπό

ΤΖΙΟΒΑΝΑΚΗ ΘΕΟΛΟΓΙΑΣ

Ειδικευόμενης Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπουσα:

Ουρανία Κώτσιου, Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογικής Φυσιολογίας του Ανθρώπου, *Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Κώτσιου Ουρανία, Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογικής Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Ρούσας Νικόλαος, Αγγειοχειρουργός, Κοινός Διοικητής Γενικού Νοσοκομείου Σύρου «Βαρδάκειο και Πρώιο» και Γενικού Νοσοκομείου -Κ.Υ. Νάξου

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Primary prevention of pulmonary embolism in medical patients and complications of anticoagulation

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της. Πρωτίστως, ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κυρία Ουρανία Κώτσιου, για την επιστημονική καθοδήγηση, τις υποδείξεις της, τη συμπαράστασή της και τη συνεχή υποστήριξη που επέδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος. Παράλληλα, εκφράζω τις ευχαριστίες μου σε όλους τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος για τις πολύτιμες γνώσεις που μας μετέδωσαν καθόλη τη διάρκεια των σπουδών μας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω σε όλους τους συναδέλφους και το διευθυντή της Α Παθολογικής Κλινικής του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, κύριο Μεταλλίδη Συμεών για τη συμπαράσταση και τη πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση της ερευνητικής διαδικασίας. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράσταση και κατανόηση που επέδειξαν καθόλη τη διάρκεια συγγραφής της παρούσας εργασίας.

Περίληψη

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος είναι μια συχνή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Αποτελεί την τρίτη πιο συχνή καρδιαγγειακή νόσο, μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Παραμένει σημαντικό πρόβλημα υγείας με σημαντικά ποσοστά θνησιμότητας καθώς και μεταγενέστερων επιπλοκών. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι αυξημένη ιδιαίτερα στους νοσηλευόμενους ασθενείς, γεγονός που καθιστά σημαντική την πρόληψη. Από τις κατευθυντήριες γραμμές, προτείνεται η χρήση ποσοτικών μοντέλων εκτίμησης κινδύνου για την επιλογή των ασθενών που είναι πιθανότερο να επωφεληθούν από τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης. Η φαρμακολογική προφύλαξη περιλαμβάνει τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και το fondaparinux. Τα μηχανικά μέτρα συνίστανται σε κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης και συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε το ποσοστό των νοσηλευόμενων ασθενών σε Παθολογική Κλινική που έλαβαν θρομβοπροφύλαξη καθώς και η συχνότητα των θρομβωτικών ή αιμορραγικών επιπλοκών που εμφάνισαν οι ασθενείς κατά τη νοσηλεία. Διαπιστώθηκε πως το 98% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική Κλινική για ποικίλα αίτια έλαβαν προσαρμοσμένη θρομβοπροφύλαξη. Μόνο 8% εμφάνισαν επιπλοκές. Οι επιπλοκές που σημειώθηκαν ήταν πνευμονική εμβολή στο 4%, αιμορραγικό συμβάν στο 2% και θρομβοπενία στο 2%, χωρίς σημαντική διαφορά ως προς το φύλο. Η ηλικία των ασθενών δε φάνηκε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση επιπλοκών. Η νοσηλεία λόγω μικροβιαμίας ή λοίμωξης αναπνευστικού συσχετίστηκαν σημαντικά με την εμφάνιση επιπλοκών συγκριτικά με τη νοσηλεία άλλης αιτιολογίας.

Λέξεις- Κλειδιά: θρομβοπροφύλαξη, πνευμονική εμβολή, αιμορραγικά επεισόδια, θρομβωτικά επεισόδια, θρομβοπενία, HXMB

Abstract

Venous thromboembolic disease is a common and potentially life-threatening condition. It is the third most common cardiovascular disease, after myocardial infarction and stroke. It remains a major health problem with significant mortality rates as well as subsequent complications. According to epidemiological studies, the incidence of venous thromboembolic disease is increased especially in hospitalized patients, which makes prevention important. The guidelines recommend the use of quantitative risk assessment models to select patients most likely to benefit from thromboprophylaxis. Pharmacologic prophylaxis includes unfractionated heparin, low molecular weight heparin, fondaparinux. Mechanical measures consist of graduated compression stockings and intermittent pneumatic compression devices.

In the present study, the percentage of hospitalized patients in a Pathology Clinic who received thromboprophylaxis and the frequency of thrombotic or bleeding complications that occurred during hospitalization were studied. It was found that 98% of patients hospitalized in the Pathology Clinic for a variety of causes received customized thromboprophylaxis. Only 8% developed complications. The complications that occurred were pulmonary embolism in 4%, bleeding event in 2% and thrombocytopenia in 2%, with no significant difference by gender. Patient age did not appear to have a significant role in the occurrence of complications. Hospitalization due to bacteremia or respiratory infection were significantly associated with the occurrence of complications compared with hospitalization of other causes.

Key words: thromboprophylaxis, pulmonary embolism, DVT, bleeding events, thrombotic events, thrombocytopenia, LMWH

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος.....σελ.	8
1.1.1 Επιδημιολογία.....σελ.	9
1.1.2 Παράγοντες κινδύνου.....σελ.	10
1.1.3 Παθογένεση θρόμβωσης.....σελ.	13
1.1.4 Επιπλοκές θρομβοεμβολής.....σελ.	14
1.2 Φλεβική θρόμβωση σε νοσηλευόμενους.....σελ.	18
1.3 Μέθοδοι προφύλαξης.....σελ.	19
1.4 Επιπλοκές θρομβοπροφύλαξης.....σελ.	22
1.5 Δεδομένα από τη βιβλιογραφία.....σελ.	25
1.6 Κατευθυντήριες οδηγίες.....σελ.	27

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης.....σελ.	30
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....σελ.	30
2.3 Στατιστική ανάλυση.....σελ.	31

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών.....σελ.	31
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....σελ.	33

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....σελ.

34

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....σελ

37

Βιβλιογραφία.....σελ

38

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. - Εισαγωγή

1.1 Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αποτελεί μια συχνή, δυνητικά θανατηφόρα ασθένεια και αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας για νοσηλευόμενους και μη ασθενείς. Αποτελεί την τρίτη πιο συχνή καρδιαγγειακή νόσο, μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο.¹ Περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και την πνευμονική εμβολή.

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (Deep Vein Thrombosis, DVT) αναφέρεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος στις εν τω βάθει φλέβες κυρίως των κάτω άκρων, ωστόσο θρόμβωση μπορεί να εμφανιστεί, επίσης, σε εν τω βάθει φλέβες των ανω άκρων καθώς και σε σπλαχνικές ή εγκεφαλικές φλέβες. Περίπου το 10% όλων των περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης αφορούν τα άνω άκρα. Οι επιπλοκές είναι πιο συχνές μετά από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση στα άνω άκρα παρά στα κάτω.²

Η συνήθης κλινική εικόνα περιλαμβάνει ετερόπλευρο οίδημα, θερμότητα, ερυθρότητα ή πόνο στο πάσχον άκρο. Για τους περισσότερους ασθενείς, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι οξύ επεισόδιο και τα συμπτώματα υποχωρούν μόλις αντιμετωπιστεί επιτυχώς η νόσος. Τα άτομα που εμφανίζουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επακόλουθων επεισοδίων στην υπόλοιπη ζωή τους.³

Η πνευμονική εμβολή είναι μια σοβαρή, απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Προκύπτει όταν ένας θρόμβος αίματος που προέρχεται από τις φλέβες των κάτω άκρων προκαλεί απόφραξη κάποιου κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας. Εμφανίζεται σε ποσοστό μεταξύ 6% και 10% των περιπτώσεων μετά από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε άνω άκρο και σε ποσοστό μεταξύ 15% και 32% των περιπτώσεων μετά από θρόμβωση σε κάτω άκρο.² Εκδηλώνεται με δύσπνοια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, πόνο στο στήθος. Μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αιμόπτυση, αιμοδυναμική αστάθεια ή ακόμη και αιφνίδιο θάνατο.³

1.1.1 Επιδημιολογία

Η θρομβοεμβολική νόσος είναι η τρίτη πιο συχνή καρδιαγγειακή νόσος μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και το εγκεφαλικό επεισόδιο.¹ Εμφανίζεται με μέση ετήσια επίπτωση μεγαλύτερη από 1 ανά 1000 ενήλικες.⁴ Τα πιο αξιόπιστα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων προέρχονται από τις ΗΠΑ και την Ευρώπη. Υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 1 εκατομμύριο περιπτώσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο. Στις δυτικές χώρες περίπου 1 στα 12 άτομα θα διαγνωστούν με φλεβική θρομβοεμβολή κατά τη διάρκεια της ζωής τους.⁵ Στην Ασία τα ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολής θεωρούνται χαμηλότερα.⁶ Τα δεδομένα από άλλες περιοχές όπως η Νότια Αμερική, η Ωκεανία, η Αφρική είναι ελάχιστα. Δεδομένα από την Ελλάδα δείχνουν ανοδική τάση της ετήσιας επίπτωσης της πνευμονικής εμβολής από 14 ανά 100.000 το 1999 έως 30 ανά 100.000 κατοίκους το 2012.⁷

Η επίπτωση ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και το ιατρικό υπόβαθρο. Τα ποσοστά θρομβοεμβολής είναι ελαφρώς υψηλότερα στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες, ενώ αυξάνονται σημαντικά με την ηλικία και για τα δύο φύλα.⁴ Διαπιστώνεται φυλετική διαφορά στα ποσοστά της θρομβοεμβολικής νόσου με την υψηλότερη επίπτωση να σημειώνεται μεταξύ των Αφροαμερικανών. Ακολουθούν οι Καυκάσιοι ενώ η χαμηλότερη επίπτωση αφορά στους Ασιάτες.⁸

Τα δύο τρίτα των επεισοδίων εκδηλώνονται ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και το ένα τρίτο ως πνευμονική εμβολή.⁹ Περίπου τα μισά περιστατικά σημειώνονται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ή μετά από αυτή.¹⁰

Παρά την αντιπηκτική θεραπεία, η φλεβική θρομβοεμβολή υποτροπιάζει συχνά. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος τους πρώτους μήνες μετά το οξύ επεισόδιο, ενώ στο ένα τρίτο των ασθενών εμφανίζεται υποτροπή μέσα στην επόμενη δεκαετία.¹¹ Από τα δεδομένα μελετών προκύπτει ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες περίπου 60.000 έως 100.000 άνθρωποι πεθαίνουν από φλεβική θρομβοεμβολή κάθε χρόνο.¹⁰ Μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας προκύπτει έπειτα από περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής.¹² Συχνές είναι και οι επιπλοκές που εμφανίζονται μεταξύ των επιζώντων ασθενών.

1.1.2 Παράγοντες κινδύνου

Ο Virchow το 1860 ανέφερε για πρώτη φορά ότι οι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη φλεβικής θρόμβωσης περιλαμβάνουν την υπερπηκτικότητα, τον τραυματισμό του αγγειακού τοιχώματος και τη φλεβική στάση.¹³

Οι παράγοντες κινδύνου που έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου περιλαμβάνουν το τραύμα, τις μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, το κάταγμα οστών, την ενεργό κακοήθεια, τη βλάβη νωτιαίου μυελού, το έμφραγμα μυοκαρδίου, την καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια. Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η αυξημένη ηλικία, η παρατεταμένη ακινησία, το ιστορικό προηγούμενου επεισοδίου θρομβοεμβολής, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή η λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών, η κύηση-λοχεία, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, τα κληρονομικά σύνδρομα θρομβοφιλίας (ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή S, μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A), η παρουσία κεντρικών φλεβικών γραμμών.¹⁴ Υπάρχουν, επίσης, ορισμένοι γνωστοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που προδιαθέτουν σε φλεβική θρόμβωση και περιλαμβάνουν την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, το κάπνισμα και τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης.¹⁵

Η βαρύτητα των παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου δεν είναι ίδια. Για αυτό το λόγο, οι παράγοντες κινδύνου ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες χαμηλού, μετρίου και αυξημένου κινδύνου.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κλινοστατισμός > 3 ημέρες

Μεγάλη ηλικία

Ακινησία λόγω ταξιδιού

Παχυσαρκία

Κύηση

Κίρσοι

Λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση

Πίνακας 1: Παράγοντες χαμηλού κινδύνου για θρομβοεμβολή ¹⁴

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΤΡΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Αρθροσκόπηση άρθρωσης γόνατος
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας
Καρδιακή ανεπάρκεια / Αναπνευστική ανεπάρκεια
Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
Κακοήθεια
Λοίμωξη
Κύηση / λοχεία
Θρομβοφιλία
Από του στόματος αντισυλληπτικά
Παραλυτικό εγκεφαλικό επεισόδιο
Αυτοάνοσα νοσήματα

Πίνακας 2: Παράγοντες μετρίου κινδύνου για θρομβοεμβολή¹⁴

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κάταγμα
Μείζονα χειρουργική επέμβαση
Αρθροπλαστική ισχίου/γόνατος
Τραύμα
Τραυματισμός νωτιαίου μυελού
Προηγούμενο ιστορικό θρομβοεμβολής
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Πίνακας 3: Παράγοντες υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολή¹⁴

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου αυξάνεται εκθετικά με την ηλικία. Σύμφωνα με μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες, η επίπτωση της φλεβικής θρόμβωσης αυξάνεται από 143 ανά 100.000 στις ηλικίες 40 έως 49 ετών σε 1134 ανά 100.000 μεταξύ ηλικιών άνω των 80 ετών.¹⁶ Το γεγονός αυτό μπορεί να είναι εν μέρει αποτέλεσμα του υψηλότερου επιπολασμού επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου στα ηλικιωμένα άτομα, όπως η παχυσαρκία, ο καρκίνος, η νοσηλεία ή άλλες συνυπάρχουσες καταστάσεις.

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολής με βάση το φύλο ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο της ζωής. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης πιθανότατα ως συνέπεια της εγκυμοσύνης ή της έκθεσης σε από του στόματος αντισυλληπτικά. Ενώ μετά τη μέση ηλικία, οι άνδρες εμφανίζουν ελαφρώς μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβοεμβολής από ό,τι οι γυναίκες. Από μελέτες

αναδεικνύεται υψηλότερο ετήσιο ποσοστό προσαρμοσμένο στην ηλικία για τους άνδρες (165 ανά 100000) από ό,τι για τις γυναίκες (140 ανά 100000).⁴

Ο παράγοντας V Leiden είναι μια μετάλλαξη σε ένα από τα γονίδια που εμπλέκονται στην ενδογενή οδό πήξης και προκαλεί αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Είναι η πιο διαδεδομένη κληρονομική θρομβοφιλία στον γενικό πληθυσμό, προσβάλλει έως και το 5% των Ευρωπαίων¹⁴ και αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης έως και 7 φορές.¹⁷ Ο επιπολασμός αυξάνεται στο 19% σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και στο 28,4% σε εκείνους με υποτροπιάζουσα θρομβοεμβολή.¹⁴ Πρωτοπαθείς ή επίκτητες ανεπάρκειες της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S και της αντιθρομβίνης III αποτελούν άλλους παράγοντες κινδύνου.¹⁸ Παράλληλα, καταστάσεις που αυξάνουν τα επίπεδα των παραγόντων VII, VIII, IX, του παράγοντα von Willebrand και της προθρομβίνης προδιαθέτουν σε σχηματισμό θρόμβων.¹⁹

Ο καρκίνος αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη θρόμβωσης. Ο μηχανισμός της θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο σχετίζεται με τον τύπο του καρκίνου, με τη θεραπεία καθώς και τις επιπλοκές της θεραπείας του καρκίνου. Εκτιμάται ότι οι ασθενείς με κακοήθεια εμφανίζουν κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης 4 έως 6,5 φορές υψηλότερο από ό,τι άτομα χωρίς καρκίνο.¹⁴ Η ετήσια επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο κυμαίνεται από 0,5% έως 20% ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου και τη θεραπεία που χορηγείται.²⁰ Ο κίνδυνος εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης είναι υψηλότερος τους πρώτους 3 μήνες μετά τη διάγνωση του καρκίνου, ενώ συχνά ένα επεισόδιο θρόμβωσης είναι το πρώτο σημείο που οδηγεί στη διάγνωση της κακοήθειας.¹⁴

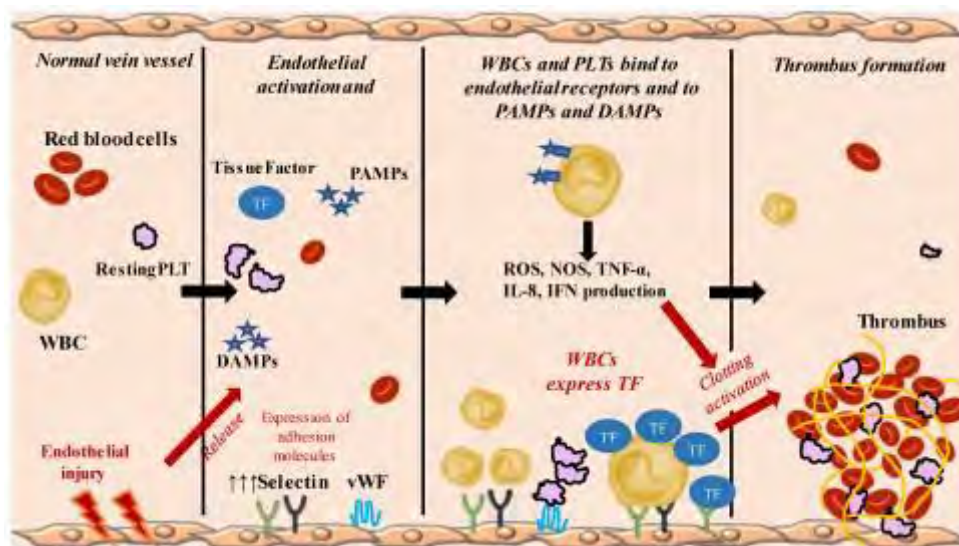
Η παχυσαρκία²¹ και η χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα²² αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση.

1.1.3 Παθολόγηση θρόμβωσης

Η φλεβική θρόμβωση τείνει να εμφανίζεται σε περιοχές με μειωμένη ροή αίματος όπως οι θύλακες δίπλα στις βαλβίδες στις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων. Ενώ αυτές οι βαλβίδες παίζουν σημαντικό ρόλο στην υποβοήθηση της κυκλοφορίας του αίματος στα κάτω άκρα, παράλληλα είναι περιοχές όπου μπορεί να εμφανιστεί στάση και υποξία.¹³ Καθώς η ροή του αίματος επιβραδύνεται, η τάση του οξυγόνου μειώνεται με αποτέλεσμα μια συμπτωματική αύξηση του αιματοκρίτη. Το υπερπηκτικό μικροπεριβάλλον που προκύπτει μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη ρύθμιση ορισμένων αντιπηκτικών πρωτεϊνών που εκφράζονται στις φλεβικές βαλβίδες, όπως η θρομβομοντουλίνη και ο υποδοχέας ενδοθηλιακής πρωτεΐνης C (Endothelial Protein C Receptor, EPCR).²³ Στη δημιουργία του θρόμβου φαίνεται να εμπλέκεται, επίσης, η P-σελεκτίνη, ένα μόριο προσκόλλησης που προσελκύει κύτταρα που περιέχουν ιστικό παράγοντα στο ενδοθήλιο. Ο ιστικός παράγοντας και η P-σελεκτίνη είναι και οι δύο απαραίτητοι για το σχηματισμό θρόμβου.²⁴

Η βλάβη ή ο τραυματισμός του ενδοθηλίου μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και της πήξης. Το ενδοθήλιο των αγγείων μπορεί να υποστεί βλάβη από άμεσο τραύμα, χαμηλή τάση οξυγόνου, έκθεση σε ενδοτοξίνες ή φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη I (IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων. Ειδικότερα, ο τραυματισμός του ενδοθηλίου οδηγεί σε καταστολή αντιπηκτικών παραγόντων, όπως η θρομβομοντουλίνη, ο υποδοχέας της ενδοθηλιακής πρωτεΐνης C, ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF) και παράλληλα ενεργοποίηση προθρομβωτικών πρωτεϊνών, όπως ο ιστικός παράγοντας (TF) και μορίων προσκόλλησης, όπως η P-σελεκτίνη, η E-σελεκτίνη και ο παράγοντας Von Willebrand (vWF) που παγιδεύουν τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια. Έτσι, πυροδοτείται η ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και ο σχηματισμός του θρόμβου.²⁵ Τα αυξημένα επίπεδα των παραγόντων πήξης, ιδίως του παράγοντα VIII, του παράγοντα von Willebrand, του παράγοντα VII και της προθρομβίνης, συνδέονται επίσης, με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.

Συνολικά, ο σχηματισμός θρόμβων είναι μια δυναμική, πολυπαραγοντική διαδικασία που εξαρτάται από μια λεπτή ισορροπία φυσικών και βιοχημικών παραγόντων.



Εικόνα 1: Μηχανισμοί φλεβικής θρόμβωσης¹⁴

1.1.4 Επιπλοκές θρομβοεμβολικής νόσου

Οι μακροχρόνιες επιπλοκές της θρομβοεμβολικής νόσου περιλαμβάνουν το μεταθρομβωτικό σύνδρομο (Post- Thrombotic Syndrome, PTS) και τη χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, CTEPH). Συνδέονται αμφότερα με σημαντική νοσηρότητα, ενώ επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής του ασθενή.

1.1.4.1 Μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS)

Το μεταθρομβωτικό σύνδρομο είναι συχνή επιπλοκή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 50% των ασθενών.²⁶ Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης μεταθρομβωτικού συνδρόμου στην εγγύς εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε σύγκριση με θρομβώσεις της γαστροκνημίας ή της κάτω γλουτιαίας φλέβας.²⁷

Το μεταθρομβωτικό σύνδρομο αναπτύσσεται μετά από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ως αποτέλεσμα των αυξημένων φλεβικών πιέσεων. Η φλεβική υπέρταση μειώνει την αιμάτωση των μυών της γαστροκνημίας, αυξάνει τη διαπερατότητα των ιστών και προάγει τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Στην ανάπτυξη φλεβικής υπέρτασης συμβάλλει η επίμονη φλεβική απόφραξη και η βαλβιδική παλινδρόμηση που προκαλείται από βλάβη στις φλεβικές βαλβίδες.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου περιλαμβάνουν: την εκτεταμένη εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, την υποτροπή ετερόπλευρης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, την προϋπάρχουσα φλεβική ανεπάρκεια, τα επίμονα συμπτώματα στο άκρο ένα μήνα μετά την οξεία θρόμβωση, την υπολειμματική θρόμβωση στο υπερηχογράφημα, την αύξηση d-dimers, την παχυσαρκία και τη μεγαλύτερη ηλικία.²⁸

Τα συχνότερα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο, αίσθημα βάρους, κράμπες και επίμονο οίδημα του πάσχοντος άκρου. Μπορεί να είναι επίμονα ή διαλείποντα, να επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της άσκησης και να βελτιώνονται κατά την ανάπαυση. Κλινικά μπορεί να εμφανιστούν οίδημα, ερυθρότητα, τελαγγειεκτασίες, υπερμελάγχρωση, λιποδερματοσκλήρυνση (πάχυνση δέρματος και υποδόριων ιστών), καθώς και εξέλκωση. Τα συμπτώματα συνήθως εκδηλώνονται εντός 3 έως 6 μηνών μετά το επεισόδιο θρόμβωσης, αλλά μπορεί να εμφανιστούν έως και 2 χρόνια αργότερα.²⁸

Η διάγνωση γίνεται κυρίως με κλινικά, με την παρουσία τυπικών συμπτωμάτων και σημείων σε ασθενή με ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Η κλίμακα Villalta χρησιμοποιείται από τη Διεθνή Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) ως πρότυπο για τη διάγνωση και τη διαβάθμιση της σοβαρότητας του μεταθρομβωτικού συνδρόμου. Στην Εικόνα 2. αναφέρονται τα συμπτώματα και σημεία που αξιολογούνται και βαθμολογούνται για την εκτίμηση παρούσας μεταθρομβωτικού συνδρόμου.²⁸

Villalta PTS scale

Assessment of:

- 5 symptoms (pain, cramps, heaviness, pruritus, paresthesia) by patient self-report
- 6 signs (edema, skin induration, hyperpigmentation, venous ectasia, redness, pain during calf compression) by clinician assessment

Severity of each symptom and sign is rated as 0 (absent), 1 (mild), 2 (moderate) or 3 (severe). In addition, ulcer is noted as present or absent.

Points are summed to yield the total Villalta score:

0-4:	No PTS
5-9:	Mild PTS
10-14:	Moderate PTS
≥15, or presence of ulcer	Severe PTS

Εικόνα 2.: Κλίμακα Villalta για την αξιολόγηση μεταθρομβωτικού συνδρόμου²⁸

1.1.4.2 Πνευμονική Υπέρταση

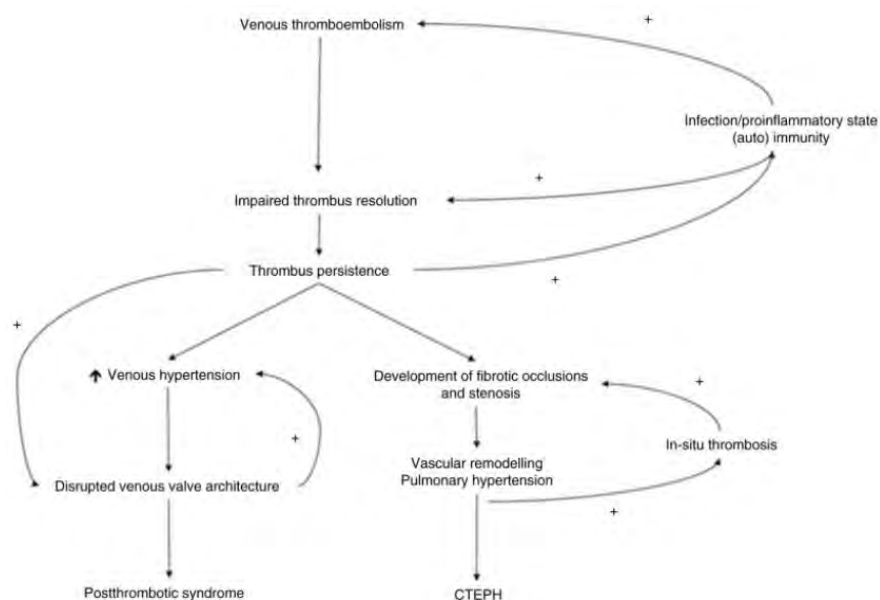
Οι ασθενείς με ιστορικό θρομβοεμβολής διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής υπέρτασης, η οποία αναφέρεται επίσης ως χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, CTEPH). Η πνευμονική υπέρταση μπορεί να εμφανιστεί όταν τα πνευμονικά έμβολα ή οι θρόμβοι δεν υποχωρούν και αποφράσσουν τις μείζονες πνευμονικές αρτηρίες, οδηγώντας σε αυξημένες πιέσεις στις πνευμονικές αρτηρίες. Η συνέπεια των αυξημένων πιέσεων στην πνευμονική αρτηρία είναι η καταπόνηση της δεξιάς κοιλίας με αποτέλεσμα την υπερτροφία και τη διάταση αυτής. Εάν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.²⁹

Η πραγματική επίπτωση της πνευμονικής υπέρτασης μετά από φλεβική θρομβοεμβολική νόσο δεν είναι γνωστή. Οι πληροφορίες από τις ανάλογες μελέτες σχετικά με την επίπτωση της πνευμονικής υπέρτασης μετά από οξεία πνευμονική εμβολή κυμαίνονται μεταξύ 0,4 και 9,1%, ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε.^{30,31}

Η προηγούμενη σπληνεκτομή, ο καρκίνος και οι χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή και χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση.²⁶

Το κυρίαρχο σύμπτωμα της πνευμονικής υπέρτασης είναι η δύσπνοια που προκαλείται από την άσκηση. Τα σημάδια χρόνιας δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας γίνονται εμφανή μόνο σε προχωρημένη νόσο. Υπάρχει μια μέση λανθάνουσα περίοδος 14 μηνών μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης στα εξειδικευμένα κέντρα.²⁹

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (European Society of Cardiology, ESC), εάν υπάρχουν ενδείξεις πνευμονικής υπέρτασης, συστήνεται αρχικά διενέργεια διαθωρακικού υπερηχογραφήματος καρδιάς και στη συνέχεια σε υψηλή πιθανότητα ύπαρξης πνευμονικής υπέρτασης, συστήνεται σπινθηρογράφημα πνευμόνων αερισμού/αιμάτωσης, (V/Q).²⁹



Εικόνα 3: Μηχανισμός χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης²⁹

1.2 Φλεβική θρόμβωση σε νοσηλευόμενους ασθενείς

Η φλεβική θρομβοεμβολή είναι μια συχνή επιπλοκή σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Μπορεί να διαδράμει υποκλινικά ή να εκδηλωθεί ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή.

Περίπου 40% - 60% όλων των περιστατικών θρομβοεμβολής συμβαίνουν κατά τη διάρκεια ή κατά τους 3 μήνες μετά τη νοσηλεία.^{10,20,32} Μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο, σημειώνεται αυξημένη επίπτωση οξέως επεισοδίου φλεβικής θρομβοεμβολής, έως και 100 φορές μεγαλύτερη από την κοινότητα.³³ Η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 10 % έως 26 % μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών, ενώ η πλειονότητα των περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης είναι ασυμπτωματική.³⁴

Ο κίνδυνος ενδοноσοκομειακής θρομβοεμβολής είναι συνάρτηση τόσο των υποκείμενων ιατρικών καταστάσεων όσο και της ακινησίας. Οι ιατρικές καταστάσεις, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, οι λοιμώξεις, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η ρευματική νόσος έχουν σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για φλεβική θρόμβωση.³⁵ Οι λοιμώξεις είναι μια συχνή κατάσταση σε οξέως πάσχοντες ιατρικούς ασθενείς και έχει αποδειχθεί παράγοντας κινδύνου για φλεβική θρόμβωση τόσο σε νοσηλευόμενους όσο και εξωτερικούς ασθενείς.^{35,36,37} Παράλληλα, οι ανωτέρω καταστάσεις οδηγούν τους ασθενείς σε παρατεταμένη ακινητοποίηση, η οποία από μόνη της αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση.³⁸ Σύμφωνα με μελέτες, η νοσηλεία από μόνης της αποτελεί κατάσταση υψηλού κινδύνου ακόμη και χωρίς ακινητοποίηση.^{39,40} Η μεγαλύτερη ηλικία και το ανδρικό φύλο φάνηκε να αποτελούν επιπλέον παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ενδοноσοκομειακής θρομβοεμβολής.⁴¹ Επιπλέον, ο κίνδυνος θρόμβωσης που σχετίζεται με το νοσοκομείο εξαρτάται κυρίως από τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο και όχι από τη συχνότητα των εισαγωγών.³⁹

Συνολικά, ο κίνδυνος θρομβοεμβολής που σχετίζεται με τη νοσηλεία εξαρτάται από την αιτία νοσηλείας καθώς και από τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή.

1.3 Μέθοδοι προφύλαξης

Η πρωτογενής προφύλαξη πραγματοποιείται είτε με φαρμακευτικές είτε με μηχανικές μέθοδοι. Η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη περιλαμβάνει την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Unfractionated Heparin, UFH), την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (Low Molecular Weight Heparin, LMWHs) και τον αναστολέα του ενεργοποιημένου παράγοντα X, fondaparinux. Επιπλέον, δύναται να χρησιμοποιηθούν οι από το στόματος αντιπηκτικοί παράγοντες (anti Xa αναστολείς και αναστολείς θρομβίνης). Οι μηχανικές μέθοδοι θρομβοπροφύλαξης εξετάζονται για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου στους οποίους τα αντιπηκτικά αντενδείκνυται λόγω ενεργού αιμορραγίας ή αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας π.χ. ιστορικό πρόσφατης αιμορραγίας. Οι μηχανικές μέθοδοι προφύλαξης περιλαμβάνουν κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης (Graduated Compression Stockings, GCS) και συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης (Intermittent Pneumatic Compression Devices, IPCD).

Τα χαρακτηριστικά μιας ιδανικής πρωτογενούς προφυλακτικής μεθόδου περιλαμβάνουν την ευκολία χορήγησης, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια – κυρίως όσον αφορά την αιμορραγία, καθώς και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

1.3.1 Φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη

1.3.1.1 Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Unfractionated Heparin, UFH)

Η ηπαρίνη είναι ένας θειούχος πολυσακχαρίτης με μοριακό βάρος που κυμαίνεται μεταξύ 3000 έως 30 000 Da (μέσος όρος 15 000 Da). Η αντιπηκτική της δράση προκύπτει από την αδρανοποίηση της θρομβίνης και του ενεργοποιημένου παράγοντα X (παράγοντας Xa) μέσω της αντιθρομβίνης (AT). Αδρανοποιώντας τη θρομβίνη, εμποδίζει το σχηματισμό ινώδους ενώ παράλληλα αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που επάγεται από τη δράση της θρομβίνης και των παραγόντων V και VIII. Οι αλυσίδες με μικρότερο μοριακό βάρος έχουν περισσότερη δράση έναντι του ενεργοποιημένου παράγοντα X, ενώ εκείνες με μεγαλύτερο μοριακό βάρος έχουν δράση έναντι τόσο του παράγοντα Xa όσο και έναντι της θρομβίνης.⁴²

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη χορηγείται με συνεχή έγχυση ή με υποδόριες ενέσεις. Η υποδόρια χορήγηση σχετίζεται με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα, συνεπώς η δόση της ηπαρίνης πρέπει να είναι υψηλότερη από τη συνήθη ενδοφλέβια δόση. Η επίδραση της ηπαρίνης παρακολουθείται με μέτρηση του χρόνου ενεργοποιημένης θρομβοπλαστίνης (APTT).⁴³

Η κλασική ηπαρίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε θρομβοπροφύλαξη σε χειρουργικούς και παθολογικούς ασθενείς σε χαμηλή δόση 5000 U υποδόρια κάθε 8-12 ώρες.⁴³

1.3.1.2 Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (Low Molecular Weight Heparin, LMWH)

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) προέρχονται από την κλασική ηπαρίνη μετά από κλασματοποίηση του μορίου της και διαχωρισμό των κλασμάτων που έχουν αντιπηκτική δράση. Αναστέλλουν την πήξη ενεργοποιώντας την αντιθρομβίνη ΙΙΙ, η οποία με τη σειρά της δεσμεύεται και αναστέλλει τον ενεργοποιημένο παράγοντα Χ (Xa). Με την αδρανοποίηση του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ, η προθρομβίνη δεν ενεργοποιείται σε θρομβίνη, με αποτέλεσμα να μην μετατρέπεται το ινωδογόνο σε ινική για τον σχηματισμό θρόμβου.⁴³

Έχουν μοριακό βάρος 4000-5000 D. Έχουν μεγαλύτερο χρόνο δράσης από τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.⁴⁴ Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 4-5 ώρες. Η χορήγηση των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους γίνεται υποδόρια σε 1 ή 2 δόσεις ημερησίως και η δόση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος. Παράλληλα, απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και σε ακραίες τιμές σωματικού βάρους.⁴³

Λόγω μειωμένης δέσμευσης στα αιμοπετάλια και τον αντι-αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 (Platelet Factor 4, PF4) σημειώνεται χαμηλότερη επίπτωση της θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη με σχέση με την κλασική ηπαρίνη⁴⁶ καθώς και μικρότερη οστική απώλεια.

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους που κυκλοφορούν στη χώρα μας είναι η ενοξαπαρίνη, η δαλτεπαρίνη, η τινζαπαρίνη και η βεμπαπαρίνη.

1.3.1.3 Fondaparinux

Το fondaparinux είναι ένα συνθετικό αντιπηκτικό και αποτελείται από έναν πεντασακχαρίτη που προέρχεται από την ελάχιστη περιοχή δέσμευσης της αντιθρομβίνης (AT) της ηπαρίνης. Είναι ένας έμμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa. Συνδέεται με την αντιθρομβίνη (AT) προκαλεί μια αλλαγή διαμόρφωσης στο μόριό της και με αυτό τον τρόπο ενισχύει την αλληλεπίδραση της με τον παράγοντα Xa. Έτσι, η αντιθρομβίνη σχηματίζει ένα σύμπλοκο με τον παράγοντα Xa, ενώ το fondaparinux απελευθερώνεται από την αντιθρομβίνη (AT) και είναι διαθέσιμο για να ενεργοποιήσει με τον ίδιο τρόπο επιπλέον μορία αντιθρομβίνης (AT).⁴³ Εμφανίζει υψηλότερη δραστικότητα κατά του Xa καθώς και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής μετά από υποδόρια χορήγηση συγκριτικά με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH).⁴³

Το fondaparinux δεν αλληλεπιδρά με τα αιμοπετάλια ή τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 4, οπότε δεν αναμένεται να προκαλέσει θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη (Heparin-induced thrombocytopenia - HIT).⁴⁷

Η δόση θρομβοπροφύλαξης είναι 2,5 mg ημερησίως, χορηγείται υποδορίως και δεν απαιτείται παρακολούθηση της πήξης. Καθώς το fondaparinux εξαρτάται από τη νεφρική κάθαρση, αντενδείκνυται η χρήση του σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$).⁴³

1.3.2 Μηχανικές μέθοδοι θρομβοπροφύλαξης

1.3.2.1 Κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης

Οι ελαστικές κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης λειτουργούν ασκώντας πίεση στις φλέβες και τους ιστούς των κάτω άκρων, με αποτέλεσμα τη βελτιστοποίηση της ροής του αίματος και της κυκλοφορίας. Από μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η βέλτιστη εφαρμογή πίεσης αποτελείται από 18 mm Hg στον αστράγαλο και 8 mm Hg στο μηρό.⁴⁸ Η χρησιμότητά τους στη θρομβοπροφύλαξη έχει αποδειχθεί σε αρκετές δοκιμές σε σύγκριση με τη μη προφύλαξη.⁴⁹

1.3.2.2 Συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης (IPC)

Οι συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης των ποδιών (IPC) αποτρέπουν τη φλεβοθρόμβωση με τη μείωση της φλεβικής στάσης και την ενεργοποίηση της ινωδόλυσης. Αυτό επιτυγχάνεται με μηχανική συμπίεση του άκρου ή της γαστροκνημίας μόνο, ή με διαδοχική συμπίεση είτε ολόκληρου του άκρου είτε της γαστροκνημίας. Υπάρχει ποικιλία συσκευών όπως συσκευές ενός θαλάμου ή πολλαπλών θαλάμων, συσκευές σταθερής πίεσης ή διαδοχικής πίεσης, συσκευές βραδείας ή ταχείας διόγκωσης και φορητές ή μη φορητές συσκευές. Αυτές οι συσκευές λειτουργούν με εφαρμογή πίεσης 35 έως 55 mmHg. Υπάρχουν κύκλοι συμπίεσης από 10 έως 35 δευτερόλεπτα και έπειτα ακολουθεί περίοδος αποσυμπίεσης 1 λεπτού για να επιτραπεί η επαναπλήρωση του άκρου.⁴⁸ Παράλληλα, οι συσκευές αυτές έχει φανεί ότι διεγείρουν την ινωδόλυση και τους φυσικούς ανασταλτές της πήξης.⁵¹

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται η χρήση των συσκευών σε βαρέως πάσχοντες νοσηλευόμενους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, οι οποίοι εμφανίζουν αιμορραγία ή διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.⁵²

1.4 Επιπλοκές θρομβοπροφύλαξης

1.4.1 Αιμορραγία

Η χρήση της φαρμακευτικής προφύλαξη, ενώ μείωσε σημαντικά την επίπτωση θρόμβωσης, συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά αιμορραγίας σε σχέση με τη μη προφύλαξη. Σε μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών που έδειξαν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα στην θρομβοπροφύλαξη κατά την άμεση σύγκριση της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH), η χρήση της LMWH μείωσε επίσης τον σχετικό κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας κατά 52% σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH).⁵³

Μια άλλη ανάλυση που συγκέντρωσε δεδομένα από τις μελέτες MEDENOX, THE-PRINCE και THE PRIME για να προσδιορίσει τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά από θρομβοπροφύλαξη με UFH ή ενοξαπαρίνη, έδειξε ότι ενώ η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοια στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ενοξαπαρίνη,

μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή εικονικό φάρμακο, η επίπτωση της ελάσσονος αιμορραγίας που σχετιζόταν με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη που σχετιζόταν με την ενοξαπαρίνη.⁵⁴

Η μελέτη ARTEMIS ανέφερε χαμηλό κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών όταν ηλικιωμένοι οξέως πάσχοντες ασθενείς έλαβαν θρομβοπροφύλαξη με fondaparinux σε ημερήσια δόση 2,5 mg.⁵⁵

Prophylaxis	Total Patients, No. (%) (N = 10,866)	Incidence of Bleeding		OR (95% CI)	P Value
		In Patients Receiving Prophylaxis, No. (%)	In Patients Not Receiving Prophylaxis, No. (%)		
Low-molecular-weight heparin	4,172 (38.4)	101 (2.4)	129 (1.9)	1.26 (0.97-1.64)	.09
Unfractionated heparin	1,204 (11.1)	41 (3.4)	189 (2.0)	1.77 (1.25-2.49)	.002
Elastic stockings	591 (5.4)	23 (3.9)	207 (2.0)	1.97 (1.27-3.06)	.005
Intermittent pneumatic compression	410 (3.8)	23 (5.6)	207 (2.0)	2.94 (1.89-4.58)	<.001
Aspirin	75 (0.7)	3 (4.0)	227 (2.1)	1.94 (0.61-6.20)	.21
Any pharmacologic prophylaxis	5,231 (48.1)	136 (2.6)	94 (1.7)	1.57 (1.21-2.05)	<.001
Any mechanical prophylaxis	980 (9.0)	44 (4.5)	186 (1.9)	2.45 (1.75-3.43)	<.001
Either mechanical or pharmacologic prophylaxis	5,686 (52.3)	159 (2.8)	71 (1.4)	2.08 (1.57-2.77)	<.001

^aN = 10,866 (230 with bleeding).

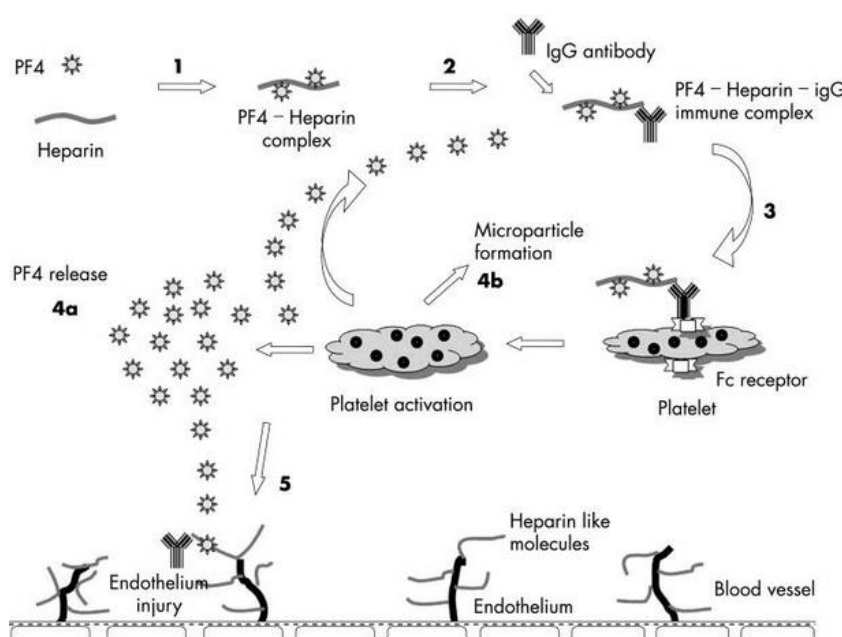
Εικόνα 4: Σύγκριση διάφορων μεθόδων θρομβοπροφύλαξης και αιμορραγικών συμβάντων ⁵⁶

Τα αιμορραγικά συμβάντα που καταγράφονται αφορούν αιμάτωμα, αιμορραγία πεπτικού, αιματουρία, επίσταξη.⁵⁷ Η ηλικία φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην συχνότητα των αιμορραγιών.

Οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αιμορραγίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι το ενεργό γαστρεντερικό έλκος, η αιμορραγία εντός τριών μηνών πριν από την εισαγωγή και ο αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από 50×10⁹/L. Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ηλικία άνω των 85 ετών, την ηπατική ανεπάρκεια, τη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και την εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας.⁵⁸ Επιπλέον, τα άτομα με τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, ρευματική νόσο, κακοήθεια και ανδρικό φύλο θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο.⁵⁶

1.4.2 Θρομβοπενία

Η θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη (Heparin-induced thrombocytopenia - HIT) σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Το HIT χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία που εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια 5-10 ημερών μετά την αρχική έκθεση στην ηπαρίνη, παρουσία αντι-αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF4)/αντισωμάτων ηπαρίνης που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια μαζί με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης. Ταξινομείται σε δύο μορφές, τύπου I και τύπου II. Η θρομβοπενία τύπου I είναι μια μη ανοσολογική απόκριση στη θεραπεία με ηπαρίνη, που προκαλείται από μια άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ της ηπαρίνης και των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων, προκαλώντας έτσι συσσώρευση ή δέσμευση αιμοπεταλίων. Εμφανίζεται συνήθως εντός των πρώτων 48-72 ωρών μετά την έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη και χαρακτηρίζεται από μια ήπια και παροδική θρομβοπενία (σπάνια $<100\,000/\text{mm}^3$), που συχνά επιστρέφει στο φυσιολογικό εντός 4 ημέρες μετά την απόσυρση της ηπαρίνης.⁴⁵ Η θρομβοπενία τύπου II χαρακτηρίζεται από μια σημαντική μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων, συνήθως 5 έως 10 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.⁵⁹ Ο επιπολασμός της θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη σε ενήλικες που λαμβάνουν ηπαρίνη είναι 0,5–5%. Ο κίνδυνος για εμφάνιση HIT με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι 0,2% και με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ο κίνδυνος είναι 2,6%.⁴⁶

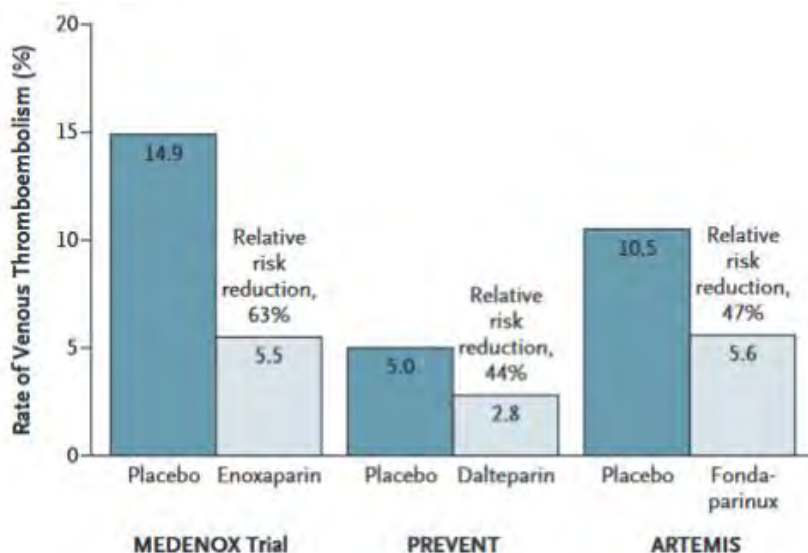


Εικόνα 5: Παθοφυσιολογία θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη⁴⁵

1.5 Δεδομένα από τη βιβλιογραφία

Τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες αναδεικνύουν την αξία της προφύλαξης σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Από τη μελέτη MEDENOX αποδείχθηκε ότι η χορήγηση 40 mg ενοξαπαρίνης υποδορίως την ημέρα μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με οξεία νόσο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας χωρίς να αυξηθεί ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας.⁶⁰ Η PREVENT συνέκρινε τη χορήγηση δαλτεπαρίνης με εικονικό φάρμακο σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Η θρομβοπροφύλαξη με δαλτεπαρίνη οδήγησε σε μείωση 45% ($P = 0,0015$) στην εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολής και αιφνίδιου θανάτου την ημέρα.⁶¹ Το fondaparinux αξιολογήθηκε ως θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους οξέως πάσχοντες ιατρικούς ασθενείς 60 ετών και άνω, με νοσηλεία για τουλάχιστον 4 ημέρες λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή οξείας αναπνευστικής νόσου, παρουσία χρόνιας πνευμονικής νόσου ή οξείας λοίμωξης στη μελέτη ARTEMIS (Rixtra for ThromboEmbolic Prevention in a Medical Indications Study) όπου σημειώθηκε σημαντική μείωση της VTE κατά 47% ($P = 0,029$).⁵⁵

Στην Εικόνα 5. παρατίθεται συνολικά τα αποτελέσματα των τριών μελετών ως προς τη μείωση του κινδύνου φλεβικής θρόμβωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.



Εικόνα 6 : Αποτελέσματα μελετών θρομβοπροφύλαξης σε νοσηλευόμενους ασθενείς υψηλού κινδύνου⁶²

Μια μετα-ανάλυση 20.000 ασθενών έδειξε ότι η φαρμακευτική προφύλαξη (LMWH, fondaparinux και UFH) μείωσε τον σχετικό κίνδυνο για κίνδυνο για συμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κατά 53%, για συμπτωματική πνευμονική εμβολή κατά 58% και τον σχετικό κίνδυνο για θανατηφόρο πνευμονική εμβολή κατά 64% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.⁶³ Μια μετα-ανάλυση που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους και της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σε χαμηλή δόση στην πρόληψη της θρομβοεμβολής σε ιατρικούς ασθενείς, έδειξε ότι και οι δύο μέθοδοι ήταν αποτελεσματικές στη μείωση του ποσοστού της εν τω βάθει φλεβική θρόμβωσης και είχαν επίσης παρόμοιο σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας.⁶⁴ Δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα των διάφορων μορφών φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης, ωστόσο η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι η πιο συχνή χρησιμοποιούμενη μορφή προφύλαξης, ακολουθούμενη από τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μπορεί να χορηγηθεί μία φορά την ημέρα και σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

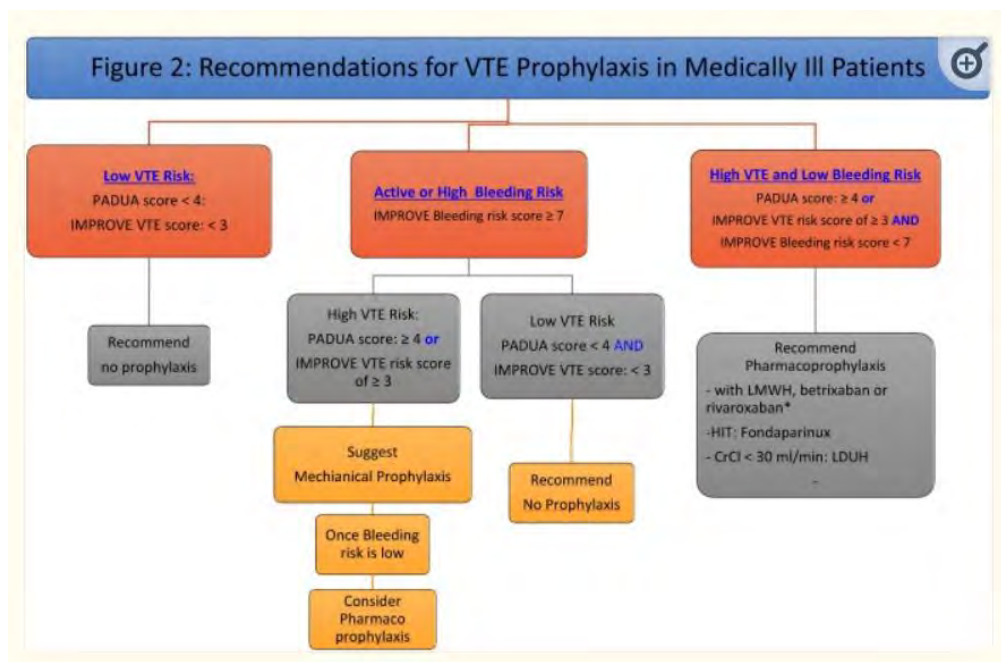
Τα δεδομένα για τις μηχανικές μεθόδους προφύλαξης προκύπτουν κυρίως από μελέτες σε χειρουργικούς ασθενείς. Δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε παθολογικούς ασθενείς και δεν συνιστώνται γενικά ως προφύλαξη ρουτίνας. Η χρήση των ελαστικών καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης έχει μελετηθεί κυρίως σε χειρουργικούς ασθενείς⁶⁵ και λιγότερο σε παθολογικούς ασθενείς.⁶⁶ Από διάφορες μελέτες και μετά αναλύσεις έχει αποδειχθεί σημαντική μείωση της επίπτωσης της μετεγχειρητικής θρόμβωσης έως και 68% σε σύγκριση με τη μη προφύλαξη.⁴⁹ Οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης έχουν ρόλο στη μείωση του κινδύνου θρομβοθρόμβωσης σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και προορίζονται γενικά για ασθενείς με αντενδείξεις για φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη. Η χρήση των συσκευών διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης (IPC) έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση της φλεβοθρόμβωσης σε διάφορους χειρουργικούς ασθενείς. Υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που εξετάζουν τη χρήση αυτών των συσκευών σε υψηλού κινδύνου παθολογικούς ασθενείς, κυρίως ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή τραύμα.⁶⁷ Η χρήση των συσκευών αυτών σε ασθενείς που βρισκόταν σε κρίσιμη κατάσταση μείωσε σημαντικά την επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν καμία θρομβοπροφύλαξη.⁵² Ωστόσο, η χρήση των συσκευών αυτών έχει αρκετούς περιορισμούς, καθώς οι μηχανικές συσκευές

πρέπει να φοριούνται συνεχώς, γεγονός που περιορίζει την κινητικότητα των ασθενών. Επίσης, είναι άβολες στη χρήση με αποτέλεσμα τη μη συμμόρφωση των ασθενών. Παρά το αβέβαιο όφελος, η μηχανική θρομβοπροφύλαξη με κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης ή συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης έχει προταθεί από τις κατευθυντήριες οδηγίες έναντι της μη προφύλαξης σε ασθενείς με κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολή που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.⁶⁸

Συμπερασματικά, παρά το γεγονός ότι η θρομβοπροφύλαξη είναι πολύ σημαντική και ευεργετική για τους περισσότερους νοσηλευόμενους ασθενείς, τα στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία δείχνουν ότι η προφύλαξη για φλεβική θρομβοεμβολή δεν χρησιμοποιείται επαρκώς κατά τη νοσηλεία. Πολλαπλές μελέτες σε οξέως πάσχοντες νοσηλευόμενους ασθενείς υψηλού κινδύνου για φλεβική θρόμβωση αποδεικνύουν ότι λιγότερο από το 50% έχει λάβει οποιασδήποτε μορφής θρομβοπροφύλαξη.^{34,69}

1.6 Κατευθυντήριες οδηγίες

Τόσο οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Αιματολογία (American Society of Hematology, ASH) του 2018 όσο και οι κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Chest Physicians (ACCP) του 2012 για την θρομβοεμβολική νόσο συνιστούν τη χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (Low Molecular Weight Heparin, LMWH), χαμηλής δόσης (δύο ή τρεις φορές ημερησίως) μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (Low Dose Unfractionated Heparin, LDUH) ή fondaparinux 2.5mg ημερησίως σε οξέως πάσχοντες νοσηλευόμενους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Για ασθενείς με χαμηλό θρομβωτικό κίνδυνο, υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο ή ενεργό αιμορραγία δεν συστήνεται φαρμακευτική προφύλαξη. Για ασθενείς με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο που αιμορραγούν ή έχουν παράλληλα υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο συστήνεται μηχανική θρομβοπροφύλαξη και αντικατάσταση της μηχανικής θρομβοπροφύλαξης με φαρμακευτική όταν ο κίνδυνος αιμορραγίας μειώνεται.^{70,71}



Εικόνα 7: Κατευθυντήριες οδηγίες θρομβοπροφύλαξης σε νοσηλευόμενους ασθενείς⁷²

Όλοι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο κατά την εισαγωγή και τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο, με τη χρήση επικυρωμένων ποσοτικών μοντέλων εκτίμησης κινδύνου (RAM). Οι κατευθυντήριες γραμμές του American College of Chest Physicians (ACCP) για την αντιθρομβωτική θεραπεία και την πρόληψη της θρόμβωσης πρότειναν μια προσέγγιση ταξινόμησης κινδύνου με τη χρήση της ποσοτικών μοντέλων εκτίμησης κινδύνου, Padua (PPS) IMPROVE-VTE και IMPROVE bleeding score για την επιλογή των ασθενών που είναι πιθανότερο να επωφεληθούν από τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης.⁷²

Padua predictive score for VTE among hospitalized medical patients	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΑΘΜΟΣ
Μειωμένη κινητικότητα	3
Θρομβοφιλία	3
Τραυματισμός ή χειρουργείο εντός μηνός	2
Ηλικία >70 ετη	1
Καρδιακή / Αναπνευστική ανεπάρκεια	1
Ισχαιμικό ΑΕΕ / Ού έμφραγμα μυοκαρδίου	1
Λοίμωξη	1
Παχυσαρκία	1
Ορμονική θεραπεία	1
Χαμηλός κίνδυνος <4 , Υψηλός κίνδυνος ≥4	

Πίνακας 4: Padua score⁷²

IMPROVE -VTE score	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΑΘΜΟΣ
Προηγούμενη θρομβομβολή	3
Θρομβοφιλία	2
Κακοήθεια	2
Πρόσφατη παράλυση κάτω άκρου	2
Ακινησία	1
Παραμονή σε ΜΕΘ / ΣΜ	1
Ηλικία > 60 έτη	1
Χαμηλός κίνδυνος 0-1 βαθμοί, Μέτριος κίνδυνος 2-3 βαθμοί, Υψηλός κίνδυνος ≥ 4 βαθμοί	

Πίνακας 5 : IMROVE VTE score⁷²

IMPROVE -BLEED risk score	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΑΘΜΟΣ
Ενεργό γαστρικό /δωδεκαδακτυλικό έλκος	4.5
Αιμορραγία το τελευταίο τρίμηνο	4
Θρομβοπενία	4
Ηλικία > 85 έτη	3.5
Ηπατική ανεπάρκεια (INR > 1.5)	2.5
Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30)	2.5
Εισαγωγή σε ΜΕΘ / ΣΜ	2.5
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας	2
Ρευματική νόσος	2
Ενεργή κακοήθεια	2
Ηλικία 40-84 έτη	1.5
Ανδρικό φύλο	1
Μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια GFR 30-59	1
Χαμηλός κίνδυνος < 7 βαθμοί, Υψηλός κίνδυνος ≥ 7 βαθμοί	

Πίνακας 6: IMPROVE- bleeding score⁷²

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ)

Κεφάλαιο 2 - Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Αντικείμενο της παρούσας εργασίας αποτελεί η μελέτη του ποσοστού των ασθενών που έλαβαν θρομβοπροφύλαξη κατά τη νοσηλεία τους στην Α Παθολογική Κλινική του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ καθώς και η συχνότητα των θρομβωτικών ή αιμορραγικών επιπλοκών που προέκυψαν κατά τη νοσηλεία τους.

2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού

Ελήφθησαν δεδομένα όλων των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην Α Παθολογική Κλινική του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ την περίοδο 11/2022- 02/2023 για ποικίλα αίτια. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας που έλαβαν θρομβοπροφύλαξη κατά τη νοσηλεία τους. Ωστόσο, δεν εντάχθηκαν ασθενείς στους οποίους διαπιστώθηκε ενεργός αιμορραγία ή θρόμβωση κατά την προσέλευσή τους στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Εξετάστηκαν τα δεδομένα των ασθενών από την ημέρα εισαγωγής έως την έξοδο από το νοσοκομείο ή το θάνατο. Ειδικότερα, καταγράφηκε η κύρια διάγνωση του εκάστοτε ασθενή, το φύλο, η ηλικία, το είδος θρομβοπροφύλαξης που έλαβε κατά τη νοσηλεία, η παρουσία θρομβωτικού ή αιμορραγικού επεισοδίου κατά τη νοσηλεία και η τελική έκβαση.

Οι ασθενείς της μελέτης ταξινομήθηκαν κατά φύλο, ηλικία, διάγνωση και είδος θρομβοπροφύλαξης που έλαβαν. Καταγράφησαν οι συννοσηρότητες των ασθενών καθώς και η λήψη αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής προ της νοσηλείας. Ελέγχθηκαν οι επιπλοκές που εμφανίστηκαν κατά τη νοσηλεία – θρομβωτικά ή αιμορραγικά επεισόδια και θρομβοπενία.

2.3 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν πραγματοποιήθηκε μέσω του στατιστικού προγράμματος IBM SPSS v.28. Η μέθοδος συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση συσχέτισης μεταξύ συνεχών μεταβλητών. Για τον εντοπισμό διαφορών μεταξύ δύο ανεξάρτητων ομάδων, χρησιμοποιήθηκε το unpaired t-test. Τα παραμετρικά δεδομένα αναλύθηκαν με one-way ANOVA και δοκιμή πολλαπλών συγκρίσεων του Tukey, ενώ τα μη παραμετρικά δεδομένα αναλύθηκαν με τη δοκιμή Kruskal–Wallis και τη δοκιμή πολλαπλής σύγκρισης του Dunn. Το Chisquare test χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί εάν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ δυο ποιοτικών μεταβλητών. Ένα αποτέλεσμα θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό όταν η τιμή p ήταν $< 0,05$.

Κεφάλαιο 3 - Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών

Στη μελέτη καταγράφηκαν 179 νοσηλευόμενοι ασθενείς με μέση ηλικία 77 ± 15 έτη. 46% (83/179) των ασθενών ήταν άντρες και 54% γυναίκες. Οι άντρες ήταν σημαντικά νεότεροι από τις νοσηλευόμενες γυναίκες (72 ± 18 vs. 81 ± 11 , $p < 0.001$). Το 55% του πληθυσμού δεν είχε συννοσηρότητες, και πιο συγκεκριμένα το 45% (44/98) των αντρών και το 55% (54/98) των γυναικών δεν είχαν συννοσηρότητες.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των αιτιών που οδήγησαν τους ασθενείς στο νοσοκομείο αφορούσε λοιμώξεις (λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού, COVID -19, λοίμωξη ουροποιητικού, άλλες λοιμώξεις, μικροβιαμία).

Τα κυριότερα αίτια εισαγωγής και η σύγκριση με βάση το φύλο παρατίθενται στον Πίνακα 7. Τα δεδομένα εκφράζονται ως συχνότητες (ποσοστά).

Πίνακας 7. Τα κυριότερα αίτια εισαγωγής και η σύγκριση με βάση το φύλο
(ΑΕΕ= Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΚΑ= Καρδιακή ανεπάρκεια, ΟΑΑ = Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ΧΑΠ = Χρόνια αποφρακτικά πνευμονοπάθεια, CDI = Clostridium difficile infection)

	Σύνολο (N=179)	Άντρες (n=83)	Γυναίκες (n=96)	p- value
Λοίμωξη κατωτέρου αναπνευστικού	56 (31)	32 (39)	24 (25)	NS
COVID-19	28 (16)	15 (18)	13 (14)	NS
Λοίμωξη ουροποιητικού	21 (12)	5 (6)	16 (17)	NS
ΟΑΑ-Παρόξυνση ΧΑΠ	18 (10)	7 (8)	11 (11)	NS
ΚΑ-αρρυθμίες	12 (7)	2 (2)	10 (10)	NS
ΑΕΕ	9 (5)	2 (2)	7 (8)	NS
Λιποθυμικό επεισόδιο	7 (4)	4 (5)	3 (3)	NS
Άλλες λοιμώξεις	7 (4)	6 (7)	1 (1)	NS
Καρκίνος	5 (3)	3 (5)	2 (2)	NS
Αναιμία	5 (3)	2 (2)	3 (3)	NS
Μικροβιαιμία	4 (2)	3 (4)	1 (1)	NS
CDI	3 (1)	2 (2)	1 (1)	NS
ΥΣ	2 (1)	0	2 (2)	NS
Ηλεκτρολυτικές διαταραχές	2 (1)	0	2 (2)	NS

Το 98% (175/179) των ασθενών έλαβαν προσαρμοσμένη θρομβοπροφύλαξη με βάση το σωματικό βάρος και τη νεφρική κάθαρση κατά τη νοσηλεία, και πιο συγκεκριμένα το 98% (81/83) των αντρών και 98% (94/96) των γυναικών. Πιο συγκεκριμένα, το 14% εξ αυτών έλαβε βεμηπαρίνη, το 37% ενοξαπαρίνη, το 39% τινζαπαρίνη, το 10% φονταπαρινούξη, χωρίς σημαντική διαφορά αναφορικά με το φύλο ($p=0.456$). 29% (52/179) των ασθενών ελάμβαναν προηγουμένως κατ' οίκον αντιαιμοπεταλιακά (άντρες vs γυναίκες, 34 vs.25%, $p=0.136$) και 3% (5/179) των ασθενών ελάμβαναν προηγουμένως αντιπηκτικά (άντρες vs γυναίκες, 4 vs 2%, $p=0.430$).



Γράφημα 1: Θρομβοπροφύλαξη που έλαβαν οι ασθενείς κατά τη νοσηλεία

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Το 92% (160/175) εκ των ασθενών που ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη δεν εμφάνισε καμία επιπλοκή σχετιζόμενη με τη λήψη αυτής. 8% των ασθενών εμφάνισαν επιπλοκές, και πιο συγκεκριμένα 4% (7/175) των ασθενών εμφάνισαν θρομβοπενία, 2% (4/175) ενεπλάκησαν με πνευμονική εμβολή, και 2% (4/175) εμφάνισαν αιμορραγικό συμβάν, χωρίς σημαντική διαφορά ως προς το φύλο ($p=0.630$).

Το 80% (144/179) των ασθενών εξήλθαν μετά το πέρας της νοσηλείας, 16% (28/179) απεβίωσαν, και 2% (3/179) των ασθενών εξήλθαν ίδια βούληση πριν την πλήρη αποκατάσταση της υγείας τους.

Η ηλικία των ασθενών και η προηγούμενη λήψη αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών δε φάνηκε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση επιπλοκών. Η νοσηλεία λόγω μικροβιαμίας ή λοίμωξης αναπνευστικού συσχετίστηκαν σημαντικά με την εμφάνιση επιπλοκών συγκριτικά με τη νοσηλεία άλλης αιτιολογίας, καθώς μεταξύ των ατόμων που εμφάνισαν επιπλοκές το 60% νοσηλευόταν λόγω μικροβιαμίας ή λοίμωξης αναπνευστικού, παρά λόγω άλλης αιτιολογίας, $p<0.037$.



Γράφημα 2: Επιπλοκές κατά τη νοσηλεία

Κεφάλαιο 4 - Συζήτηση

Το 98% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην Παθολογική Κλινική για ποικίλα αίτια έλαβαν προσαρμοσμένη θρομβοπροφύλαξη. Ωστόσο τα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία υποδηλώνουν ότι η επαρκής θρομβοπροφύλαξη δεν εφαρμόζεται καθολικά στην τρέχουσα κλινική πρακτική.

Από τη μελέτη παρατήρησης IMPROVE όπου συμμετείχαν 15.156 οξέως πάσχοντες νοσηλευόμενοι ιατρικοί ασθενείς από 52 νοσοκομεία σε 12 χώρες προέκυψε ότι από τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια του American College of Chest Physicians (ACCP) για προφύλαξη, το 61% αυτών στις Ηνωμένες Πολιτείες και το 61% αυτών σε άλλες χώρες είχαν λάβει κάποια μορφή προφύλαξης, είτε φαρμακευτική είτε μηχανική.⁶⁶ Στη μελέτη DVT FREE εξετάστηκαν ασθενείς (χειρουργικοί και μη χειρουργικοί) στους οποίους τέθηκε η διάγνωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Περισσότεροι από τους μισούς νοσηλευόμενους ασθενείς δεν έλαβαν θρομβοπροφύλαξη κατά τη νοσηλεία. Παράλληλα, οι μη χειρουργικοί ασθενείς είχαν λιγότερες πιθανότητες να λάβουν προφύλαξη σε σύγκριση με τους χειρουργικούς ασθενείς.⁷³ Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μια κοινοτική μελέτη 16 νοσοκομείων στη Μασαχουσέτη, η οποία κατέδειξε ότι η προφύλαξη χορηγήθηκε μόνο στο 32% των ασθενών υψηλού κινδύνου.⁷⁴ Σύμφωνα με άλλη μελέτη, από το 2% των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια υψηλού κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή μόνο το 61,8% έλαβε οποιασδήποτε μορφής θρομβοπροφύλαξη, ενώ μόνο το 33,9 % έλαβε την κατάλληλη θρομβοπροφύλαξη.⁶⁹ Στην ίδια κατεύθυνση κινούνται αποτελέσματα μικρότερων μελετών, όπου φάνηκε ότι έλαβαν θρομβοπροφύλαξη λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς υψηλού κινδύνου.^{75,76}

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω μόνο 8% των νοσηλευόμενων ασθενών της μελέτης που έλαβαν θρομβοπροφύλαξη εμφάνισαν επιπλοκές. Πιο συγκεκριμένα 4 ασθενείς εμφάνισαν πνευμονική εμβολή, 4 ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγία και 7 ασθενείς θρομβοπενία. Ωστόσο, σε καμία περίπτωση θρομβοπενίας δεν επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη συνδρόμου HIT και τελικά η θρομβοπενία αποδόθηκε στην υποκείμενη νόσο.

Η συχνότερη επιπλοκή που περιγράφεται από τη χρήση αντιπηκτικών στη διεθνή βιβλιογραφία είναι η αιμορραγία. Σύμφωνα με μια μελέτη, ο επιπολασμός της ενδοноσοκομειακής αιμορραγίας σε μη χειρουργικούς ασθενείς που χορηγήθηκε αντιπηκτική θεραπεία ήταν 2,2% (13 από τους 583 ασθενείς). Σε 7 (53,8%) ασθενείς

σημειώθηκε μείζονα αιμορραγία και 6 (46,2%) ασθενείς μη μείζονα αιμορραγία.⁵⁷ Τα αιμορραγικά συμβάντα αφορούν συχνότερα αιμορραγίες πεπτικού, αιματουρία, αιματώματα, επίσταξη. Σε κάποιες περιπτώσεις συσχετίστηκαν με σημαντική πτώση του επιπέδου αιμοσφαιρίνης και οδήγησαν σε μετάγγιση μονάδων ολικού αίματος ή ερυθρών αιμοσφαιρίων.⁵⁶ Σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών με πνευμονική εμβολή, από τον ελλαδικό χώρο το 15% των νοσηλευόμενων ασθενών της μελέτης παρουσίασε ένα επεισόδιο αιμορραγίας, ενώ το 18,4% αυτών παρουσίασε ένα επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας. Στο 83,3% των περιπτώσεων που παρουσίασαν μείζονα αιμορραγία και έλαβαν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) χορηγήθηκε ναδροπαρίνη.⁷⁷ Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ασθενείς της παραπάνω μελέτης έλαβαν θεραπευτική δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, εξού και το μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών.

Αρκετές μελέτες ανέφεραν τη συχνότητα εμφάνισης διαφόρων τύπων αιμορραγίας που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών με COVID-19 που έλαβαν θεραπεία με αντιπηκτικά. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η αγωγή με ένα θεραπευτικό σχήμα ή υψηλότερη δοσολογία αντιπηκτικών σχετιζόταν με υψηλότερη επίπτωση αιμορραγίας. Η εμφάνιση αιμορραγικών συμβάντων ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβαν θεραπεία.⁷⁸ Η ενδιάμεση δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά ήταν πιο πιθανό να αυξήσουν τη μείζονα αιμορραγία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε μετα-αναλύσεις θρομβοπροφύλαξης νοσηλευόμενων ασθενών, ενώ ενδιάμεσης δόσης μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ήταν ως επί το πλείστον συμβατή με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων.⁷⁹ Στους ασθενείς που εμφάνισαν αιμορραγία σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει η αυξημένη ηλικία καθώς και η νεφρική ανεπάρκεια.

Στην παρούσα μελέτη το ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών κυμαίνεται στο 2% των ασθενών που έλαβαν προσαρμοσμένη θρομβοπροφύλαξη, ποσοστό παρόμοιο με τη διεθνή βιβλιογραφία. Τα επεισόδια αυτά αφορούσαν (1) τοπικό αιμάτωμα, (2) επεισόδια αιμορραγίας κατωτέρου πεπτικού και (1) επεισόδιο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, που οδήγησε στο θάνατο. Σε μεγαλύτερο ποσοστό οι ασθενείς είχαν λάβει ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και συγκεκριμένα ενοξαπαρίνη για θρομβοπροφύλαξη.

Προς αποφυγή ή μείωση των αιμορραγικών επιπλοκών θα ήταν χρήσιμο να ενταχθούν στην κλινική πρακτική εργαλεία πρόγνωσης των αιμορραγιών. Έχουν

αναπτυχθεί διάφορα εργαλεία εκτίμησης αιμορραγικού κινδύνου όπως το HAS-BLED score, RIETE, IMPROVE bleeding score. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Chest Physicians (ACCP) προτείνουν τη χρήση του IMPROVE bleeding score, όπου ελέγχονται παράγοντες κινδύνου όπως ιστορικό αιμορραγίας, ηλικία, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, κακοήθεια, θρομβοπενία και εκτιμάται ο αιμορραγικός κίνδυνος πριν την έναρξη θρομβοπροφύλαξης.⁷²

Στην παρούσα μελέτη η νοσηλεία λόγω μικροβιαμίας ή λοίμωξης αναπνευστικού συσχετίστηκαν σημαντικά με την εμφάνιση επιπλοκών συγκριτικά με τη νοσηλεία άλλης αιτιολογίας. Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα σημειώνεται αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θρομβώσεων σε ασθενείς με διάφορες λοιμώξεις. Από δύο μελέτες προκύπτει ότι η πνευμονία και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αύξησαν τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης περίπου κατά δύο φορές.^{80,81} Η θρόμβωση εμφανίστηκε ως επιπλοκή και σε νοσηλευόμενους ασθενείς με γρίπη παρά τη θρομβοπροφύλαξη.^{82,83} Τα ευρήματα αυτά ενισχύονται από τέσσερις άλλες μελέτες που αναφέρουν ότι οι λοιμώξεις γενικά αυξάνουν πράγματι τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης κατά δύο φορές.^{36,84,85,86} Ο υψηλότερος κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης μετά από νοσηλεία για λοίμωξη προκύπτει και από ακόμη μία μελέτη όπου από τα συνολικά 845 περιστατικά με θρόμβωση τα 75 είχαν νοσηλευτεί με λοίμωξη. Οι συχνότεροι τύποι λοιμώξεων ήταν η πνευμονία σε ποσοστό 14,7%, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος σε ποσοστό 13,6% και η βακτηριαιμία στο 12,5%.⁸⁷ Περισσότερα δεδομένα προέρχονται από βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 εντός ή εκτός ΜΕΘ, όπου διαπιστώθηκε από πολλαπλές μελέτες υψηλός επιπολασμός θρομβώσεων (αρτηριακών ή φλεβικών), παρά τη χορήγηση προφυλακτικής ή θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής.⁸⁸⁻⁹⁰

Οι λοιμώξεις προκαλούν μια συστηματική φλεγμονώδη απόκριση με αποτέλεσμα μεταβολές στην ισορροπία μεταξύ προπηκτικών και αντιπηκτικών μηχανισμών.⁹¹ Οι μηχανισμοί που οδηγούν στη θρόμβωση κατά τη διάρκεια της λοίμωξης περιλαμβάνουν την αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την αύξηση του παράγοντα von Willebrand και την ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα. Επιπλέον, η σοβαρή σήψη σχετίζεται με αλλαγές στο μηχανισμό της πήξης, που συχνά οδηγεί σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη.^{92,93} Η δράση του ιστικού παράγοντα ταυτόχρονα με την εξασθένιση των αντιπηκτικών μηχανισμών (πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης) και η ανεπάρκεια του ινωδολυτικού συστήματος, οδηγούν σε υπερβολική εναπόθεση ινικής και αδυναμία απομάκρυνσης με αποτέλεσμα το σχηματισμό μικροθρόμβων. Παράλληλα,

η υπερβολική κατανάλωση των ενεργοποιητών της πήξης αυξάνει την αιμορραγική διάθεση.⁹¹

Κεφάλαιο 5 - Συμπεράσματα

Η μελέτη κατέδειξε ότι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς έλαβαν σε ποσοστό 98% θρομβοπροφύλαξη με βάση το βάρος και τη νεφρική λειτουργία, σε αντίθεση με τα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία. 160 από τους 175 από τους ασθενείς που ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη δεν εμφάνισε καμία επιπλοκή σχετιζόμενη με τη λήψη αυτής. Οι επιπλοκές που σημειώθηκαν ήταν πνευμονική εμβολή στο 4%, αιμορραγικό συμβάν στο 2% και θρομβοπενία στο 2%, χωρίς σημαντική διαφορά ως προς το φύλο. Η ηλικία των ασθενών δε φάνηκε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση επιπλοκών. Μεταξύ των ατόμων που εμφάνισαν επιπλοκές το 60% νοσηλευόταν λόγω μικροβιαϊμίας ή λοίμωξης αναπνευστικού.

Σύμφωνα με πολλαπλές μελέτες, παρόλο που μεγάλο ποσοστό των νοσηλευόμενων μη χειρουργικών ασθενών διαθέτει περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, λιγότεροι από τους μισούς έλαβαν θρομβοπροφύλαξη μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Η συχνότερη επιπλοκή που προκύπτει από τη χρήση των αντιπηκτικών είναι η αιμορραγία. Τα περισσότερα περιστατικά αιμορραγικών επιπλοκών αφορούν ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνους και συχνά σχετίζονται με υψηλότερη δόση των χορηγούμενων αντιπηκτικών. Συχνότερα σημειώνονται επεισόδια αιμορραγίας πεπτικού, αιματουρίας ή αιμάτωμα. Παράλληλα, από τη διεθνή βιβλιογραφία σημειώνεται μια σύνδεση μεταξύ των θρομβωτικών κυρίως επιπλοκών και της οξείας λοίμωξης, η οποία πιθανά να οφείλεται με παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που λαμβάνουν χώρα σε καταστάσεις λοιμώξεων. Ωστόσο υπάρχει ανάγκη για περισσότερη έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση,

Τα ανωτέρω ευρήματα καταδεικνύουν την ανάγκη συμμόρφωσης με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση της κατάλληλης θρομβοπροφύλαξης σε νοσηλευόμενους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Προς αυτή την κατεύθυνση μπορεί να συμβάλλει σημαντικά η χρήση στην κλινική πρακτική των ποσοτικών μοντέλων εκτίμησης κινδύνου, Padua-score (PPS), IMPROVE-VTE και IMPROVE bleeding score για την επιλογή των ασθενών που είναι πιθανότερο να επωφεληθούν από τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης καθώς και την αποφυγή επιπλοκών.

Βιβλιογραφία

- [1] **Glynn RJ, Rosner B.** “Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism”, *Am J Epidemiol.* 2005;162(10):975–82
- [2] **Bruni-Fitzgerald, K. R.** “Venous thromboembolism: An overview” *Journal of Vascular Nursing*, (2015,)33(3), 95–99
- [3] **Di Nisio, M., van Es, N., & Büller, H. R.** “Deep vein thrombosis and pulmonary embolism”. *The Lancet*, (2016), 388(10063), 3060–3073
- [4] **Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd.** “Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study”. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585-93
- [5] **Lutsey PL, Zakai NA.** “Epidemiology and prevention of venous thromboembolism”. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Apr;20(4):248-262
- [6] **Cheuk, B. L. Y., Cheung, G. C. Y., & Cheng, S. W. K.** “Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population”. *British Journal of Surgery*, (2004), 91(4), 424–428
- [7] **Raptis, D.G., Gourgoulialis, K.I., Daniil, Z. et al.** “Time trends for pulmonary embolism incidence in Greece”. *Thrombosis J* 18, 1 (2020)
- [8] **ZAKAI, N. A., & McCLURE, L. A.** “Racial differences in venous thromboembolism”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, (2011), 9(10), 1877–1882
- [9] **Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, Naidu S, Oklu R.** “Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management”. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7(Suppl 3):S276-S284
- [10] **Wendelboe, A. M., & Raskob, G. E.** “Global Burden of Thrombosis: Table”. *Circulation Research*, (2016), 118(9), 1340–1347
- [11] **Heit JA, Spencer FA, White RH.** “The epidemiology of venous thromboembolism”. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):3-14

- [12] **Heit, J. A.** “The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community: Implications for Prevention and Management”. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, (2006), 21(1), 23–29
- [13] **Esmon CT.** “Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis”. *Blood Rev.* 2009 Sep;23(5):225-9
- [14] **Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Corso C, Valeriani E, Menichelli D, Pignatelli P.** “A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology”. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 5;24(4):3169
- [15] **Agno W, Becattini C, Brighton T, et al.** “Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis”. *Circulation* 2008;117(1):93-102
- [16] “Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States”, 2007–2009. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2012;61:401–404
- [17] **Simioni, P., Tormene, D., Spiezia, L., Tognin, G., Rossetto, V., Radu, C., & Prandoni, P.** “Inherited Thrombophilia and Venous Thromboembolism”. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, (2006), 32(7), 700–708
- [18] **Tsai, A. W., Cushman, M., Rosamond, W. D., Heckbert, S. R., Tracy, R. P., Aleksic, N., & Folsom, A. R.** “Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) ”. *The American Journal of Medicine*, (2002), 113(8), 636–642
- [19] **Bertina, R. M.** “Elevated Clotting Factor Levels and Venous Thrombosis”. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, (2003), 33(5-6), 395–400
- [20] **Heit, J. A., O’Fallon, W. M., Petterson, T. M., Lohse, C. M., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., & Melton, L. J.** “Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism”. *Archives of Internal Medicine*, (2002), 162(11), 1245
- [21] **Stein PD, Beemath A, Olson RE.** “Obesity as a risk factor in venous thromboembolism” *Am J Med.* 2005 Sep;118(9):978-80
- [22] **De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM.** “Combined oral contraceptives: venous thrombosis”. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 3;2014(3):CD010813

- [23] **Brooks EG, Trotman W, Wadsworth MP, et al.** “Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor”. *Blood* 2009;114:1276-9. 10.1182/blood-2009-03-209981
- [24] **Myers DD, Hawley AE, Farris DM, et al.** “P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis”. *J Vasc Surg* 2003;38:1075-89
- [25] **Mackman N.** “New insights into the mechanisms of venous thrombosis”. *J Clin Invest.* 2012 Jul;122(7):2331-6
- [26] **M.-P. Winter, G.H. Schernthaner, I.M. Lang,** “Chronic complications of venous thromboembolism”, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Volume 15, Issue 8, 2017
- [27] **Labropoulos N. Waggoner T. Sammis W. Samali S. Pappas P.J.** “The effect of venous thrombus location and extent on the development of post-thrombotic signs and symptoms” *J Vasc Surg.* 2008; 48: 407-12)
- [28] **Kahn SR.** “The post-thrombotic syndrome” *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):413-418.)
- [29] **Wilkens, H., Konstantinides, S., Lang, I. M., Bunck, A. C., Gerges, M., Gerhardt, F., Mayer, E.** (2018). “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018” *International Journal of Cardiology.*)
- [30] **Poli, D., Grifoni, E., Antonucci, E. et al.** “Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism” *J Thromb Thrombolysis* 30, 294–299 (2010)
- [31] **David Martí, Vicente Gómez, Carlos Escobar, Carolin Wagner, Celia Zamarro, Diana Sánchez, Allan Sam, Sem Briongos, Javier Gaudó, Antonio Sueiro, David Jiménez,** “Incidence of Symptomatic and Asymptomatic Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension”, *Archivos de Bronconeumología* ((English Edition)), Volume 46, Issue 12, 2010, Pages 628-633)
- [32] **Jordan Bruno X, Koh I, Lutsey PL, Walker RF, Roetker NS, Wilkinson K, Smith NL, Plante TB, Repp AB, Holmes CE, Cushman M, Zakai NA.** “Venous thrombosis risk during and after medical and surgical hospitalizations:

The medical inpatient thrombosis and hemostasis (MITH) study”. *J Thromb Haemost.* 2022 Jul;20(7):1645-1652

- [33] **Raskob, G. E., Silverstein, R., Bratzler, D. W., Heit, J. A., & White, R. H.** (2010). “Surveillance for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism”. *American Journal of Preventive Medicine*, (2005), 38(4), S502–S509.
- [34] **Spyropoulos, A. C.** “Emerging Strategies in the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients”. *Chest*, 128(2), 958–969.)
- [35] **Alikhan, R., Cohen, A. T., Combe, S., Samama, M. M., Desjardins, L., Eldor, A., Turpie, A. G. G.** “Risk Factors for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Acute Medical Illness”. *Archives of Internal Medicine*, (2004), 164(9), 963.)
- [36] **Samama MM.** “An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study”. *Arch Intern Med.* 2000;160:3415-3420.
- [37] **Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, Cushman M, Folsom AR.** “Hospitalization with infection and incident venous thromboembolism: The ARIC study”. *Thromb Res.* 2017 Mar;151:74-78
- [38] **Pottier P, Hardouin JB, Lejeune S, Jolliet P, Gillet B, Planchon B.** “Immobilization and the risk of venous thromboembolism. A meta-analysis on epidemiological studies”. *Thromb Res* 2009; 124(04):468–476)
- [39] **Bjøri, E., Johnsen, H. S., Hansen, J.-B., & Brækkan, S. K.** (2019). “Hospitalization as a trigger for venous thromboembolism – Results from a population-based case-crossover study”. *Thrombosis Research*, 176, 115–119.
- [40] **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ** “Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study”. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809–15.
- [41] **Anderson, F. A.** “A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism”. *Archives of Internal Medicine*, (1991), 151(5), 933
- [42] **Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V.** “Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin” *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Jul;21(7):1094-6

- [43] **Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM.** “Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines” *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S
- [44] **Handeland, G. F., Abildgaard, U., Holm, H. A., & Arnesen, K. E.** (1990). “Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin” *European Journal of Clinical Pharmacology*, 39(2), 107–112
- [45] **Ahmed I, Majeed A, Powell R.** “Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update” *Postgrad Med J*. 2007 Sep;83(983):575-82
- [46] **Martel, N.** (2005). “Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis” *Blood*, 106(8), 2710–2715
- [47] **Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH.** “Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux” *N Engl J Med*. 2007 Jun 21;356(25):2653-5; discussion 2653-5
- [48] **Caprini JA.** “Mechanical methods for thrombosis prophylaxis” *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010 Dec;16(6):668-73.
- [49] **Wells PS, Lensing AW, Hirsh J.** “Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis” *Arch Intern Med*. 1994;154(1):67-72. 16.
- [50] **Amaragiri SV, Lees TA.** “Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis” *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;106(3):CD00148
- [51] **Comerot AJ, Chouhan V, Harada RN, et al.** “The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis” *Ann Surg*. 1997;226(3):306-313.
- [52] **Wang Y, Huang D, Wang M, Liang Z.** “Can Intermittent Pneumatic Compression Reduce the Incidence of Venous Thrombosis in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis” *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620913942
- [53] **Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, Decousus H.** “Prevention of venous thromboembolism in

- internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials” *Thromb Haemost.* 2000 Jan;83(1):14-9
- [54] **Samama MM, Kleber FX.** “An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients” *Thromb J.* 2006 Jul 3;4:8
- [55] **Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, Turpie AG, Egberts JF, Lensing AW** “ ARTEMIS Investigators Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial” *BMJ.* 2006;332:325–329
- [56] **Decousus, H., Tapson, V. F., Bergmann, J.-F., Chong, B. H., Froehlich, J. B., Kakkar, A. K., Anderson, F. A.** (2011). “Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients” *Chest*, 139(1), 69–79
- [57] **Dreijer, A. R., Diepstraten, J., Brouwer, R., Croles, F. N., Kragten, E., Leebeek, F. W. G., van den Bemt, P. M. L. A.** (2019). “Risk of bleeding in hospitalized patients on anticoagulant therapy: Prevalence and potential risk factors.” *European Journal of Internal Medicine*
- [58] **Darzi AJ, Karam SG, Charide R, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Cushman M, Gould MK, Mbuagbaw L, Spencer FA, Spyropoulos AC, Streiff MB, Woller S, Zakai NA, Germini F, Rigoni M, Agarwal A, Morsi RZ, Iorio A, Akl EA, Schünemann HJ.** “Prognostic factors for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis” *Blood.* 2020 May 14;135(20):1788-1810
- [59] **Ahmed I, Majeed A, Powell R.** “Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update” *Postgrad Med J.* 2007 Sep;83(983):575-82
- [60] **Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N.** “A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group” *N Engl J Med.* 1999 Sep 9;341(11):793-800
- [61] **Leizorovicz, A. (2004).** “Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patient” *Circulation*, 110(7), 874–879

- [62] **Francis, C. W.** (2007). “Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients” *New England Journal of Medicine*, 356(14), 1438–1444
- [63] **Dentali, F., Douketis, J. D., Gianni, M., Lim, W., & Crowther, M. A.** “Meta-analysis: Anticoagulant Prophylaxis to Prevent Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients”. *Annals of Internal Medicine*, (2007), 146(4), 278
- [64] **Kanaan, A. O., Silva, M. A., Donovan, J. L., Roy, T., & Al-Homsi, A. S.** “Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients”. *Clinical Therapeutics*, (2007), 29(11), 2395–2405
- [65] **Agu, O.** “Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism”. *British Journal of Surgery*, (1999). 86(8), 992
- [66] **Tapson, V. F., Decousus, H., Pini, M., Chong, B. H., Froehlich, J. B., Monreal, M., Anderson, F. A.** (2007). “Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Hospitalized Medical Patients”. *Chest*, 132(3), 936–945.
- [67] **Pavon JM, Williams JW Jr, Adam SS, Razouki ZA, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Kosinski AS, Beadles CA, Ortel TL, Nagi A.** “Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-risk Surgical and Medical Patients” [Internet]. *Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2015 Jun*
- [68] **Cohen, A. T., Tapson, V. F., Bergmann, J.-F., Goldhaber, S. Z., Kakkar, A. K., Deslandes, B., Anderson, F. A.** “Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study” *The Lancet*, (2008), 371(9610), 387–394
- [69] **Amin A, Stemkowski S, Lin J, Yang G.** “Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure?” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, (2007), 5(8), 1610–1616
- [70] **Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, Rezende SM, Zakai NA, Bauer KA, Dentali F, Lansing J, Balduzzi S, Darzi A, Morgano GP, Neumann I, Nieuwlaat R, Yepes-Nuñez JJ, Zhang Y, Wiercioch W.** “American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients”. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3198-3225
- [71] **Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR.** “Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and

Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines” *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S

- [72] **Skeik, N., & Westergard, E.** “Recommendations for VTE Prophylaxis in Medically Ill Patients” *Annals of Vascular Diseases*, (2020), 13(1), 38–44
- [73] **Goldhaber SZ, Tapson VF.** “A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis” *Am J Cardiol* 2004; 93:259–262
- [74] **Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A, Patwardhan NA.** “Physician practices in the prevention of venous thromboembolism” *Ann Intern Med*. 1991 Oct 15;115(8):591-5.
- [75] **Aujesky D, Guignard E, Pannatier A, Cornuz J.** “Pharmacological thromboembolic prophylaxis in a medical ward: room for improvement” *J Gen Intern Med*. 2002 Oct;17(10):788 91
- [76] **Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L, Wheeler M, Rodgers GM.** “Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates” *Am J Hematol*. 2005 Mar;78(3):167-72.
- [77] **Pagkratis N, Matsagas M, Malli F, Gourgoulisanis KI, Kotsiou OS.** “Prevalence of Hemorrhagic Complications in Hospitalized Patients with Pulmonary Embolism” *J Pers Med*. 2022 Jul 13;12(7):1133
- [78] **Parisi, R., Costanzo, S., Di Castelnuovo, A., de Gaetano, G., Donati, M. B., & Iacoviello, L.** (2021). “Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis” *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*.
- [79] **Eck RJ, Elling T, Sutton AJ, Wetterslev J, Gluud C, van der Horst ICC, Gans ROB, Meijer K, Keus F.** “Anticoagulants for thrombosis prophylaxis in acutely ill patients admitted to hospital: systematic review and network meta-analysis” *BMJ*. 2022 Jul 4;378:e070022.
- [80] **Smeeth L, Cook C, Thomas S, et al.** “Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting” *Lancet* 2006; 367:1075–1079
- [81] **Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al.** “Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism” *J Vasc Surg* 2007; 45:335–342

- [82] **Rubino R, Imburgia C, Bonura S, Trizzino M, Iaria C, Cascio A.** “Thromboembolic Events in Patients with Influenza: A Scoping Review” *Viruses* 2022 Dec 17;14(12):2817
- [83] **Bunce, P. E., High, S. M., Nadjafi, M., Stanley, K., Liles, W. C., & Christian, M. D.** (2010). “Pandemic H1N1 Influenza Infection and Vascular Thrombosis” *Clinical Infectious Diseases*, 52(2), e14–e17
- [84] **Cimminiello C, Filippi A, Mazzaglia G, et al.** “Venous thromboembolism in medical patients treated in the setting of primary care: A nationwide case-control study in Italy”. *Thromb Res* 2010; 126: 367–372
- [85] **Tichelaar YIGV, Knol HM, Mulder AB, et al.** “Association between deep vein thrombosis and transient inflammatory signs and symptoms: a case-control study” *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1874–1876
- [86] **Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al.** “Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study” *Arch Intern Med* 2004; 164: 963–968
- [87] **Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, Cushman M, Folsom AR.** “Hospitalization with infection and incident venous thromboembolism: The ARIC study” *Thromb Res.* 2017 Mar;151:74-78
- [88] **Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis).** “High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study” *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089-1098.
- [89] **Connors JM, Levy JH.** “COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation” *Blood.* 2020 Jun 4;135(23):2033-2040.
- [90] **Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N.** “Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19” *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1995-2002
- [91] **Levi, M., & van der Poll, T.** (2010). “Inflammation and coagulation”. *Critical Care Medicine*, 38, S26–S34.

- [92] **Angus DC, van der Poll T** “Severe sepsis and septic shock” *N Engl J Med* 2013; 369:840–851
- [93] **Delabranche, X., Quenot, J.-P., Lavigne, T., Mercier, E., François, B., Severac, F., Boisramé-Helms, J.** (2016). “Early Detection of Disseminated Intravascular Coagulation During Septic Shock” *Critical Care Medicine*, 44(10), e930–e939