



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ"

υπό

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΥ

Νοσηλεύτριας

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

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Κώτση Παρασκευή, *Αιματολόγος, Επίκουρος Καθηγήτρια ιατρικής των Μεταγγίσεων, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Κώτση Παρασκευή
2. Ρούσας Νικόλαος
3. Σαγρής Δημήτριος

Αναπληρωματικό μέλος:

Ματσάγκας Μιλτιάδης

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Prophylactic anticoagulant treatment in hospitalized patients”

EΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» του Τμήματος Ιατρικής, στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Ιδιαίτερα επιθυμώ να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα Κώτση Παρασκευή, *Αιματολόγο, Επίκουρο Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*, για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας με τις εύστοχες και πολύ εποικοδομητικές παρατηρήσεις της.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Βασιλική Σπηλιώτη και την Ελένη Κλέτσου, γραμματεία του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών "Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή", για την εύρυθμη λειτουργία αυτού, και την άμεση ανταπόκρισή τους σε κάθε επικοινωνία, απορία και ανησυχία που είχα.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και στο σύζυγό μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Σκοπός: Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές παρουσιάζονται συχνά κατά τη νοσηλεία των ασθενών. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναζητηθεί η σημασία χορήγησης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε νοσηλευόμενους ασθενείς καθώς και να βρεθεί η βέλτιστη για το σκοπό αυτό αγωγή, βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Μεθοδολογία: Για τη διεκπεραίωση της εργασίας έγινε εκτενής έρευνα της διεθνούς βιβλιογραφίας και αναλύθηκαν δεδομένα από πολλαπλές μελέτες όπως μετα-αναλύσεις, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και άρθρα/ ανασκοπήσεις, δημοσιευμένες κυρίως μέσα στη προηγούμενη πενταετία.

Αποτελέσματα: Από τα αποτελέσματα σχεδόν όλων των μελετών φάνηκε πως με τη χρήση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε νοσηλευόμενους παθολογικούς και χειρουργικούς ασθενείς, καθώς και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε ΜΕΘ, υπήρξε σαφής μείωση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Τα αποτελεσματικότερα και ασφαλέστερα αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό φαίνεται να είναι οι LMWH, ενώ θέση έχουν επίσης η UFH, το fondaparinux και τα DOAC. Όσον αφορά τα DOAC χρειάζεται να υπάρξουν περισσότερες μελέτες για την καθιέρωση του ρόλου τους ως προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή.

Συμπεράσματα: Συμπερασματικά, η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της αγωγής των νοσηλευόμενων ασθενών, ανεξαρτήτως της κλινικής που αυτοί νοσηλεύονται. Τα αντιπηκτικά που φαίνονται να προτιμώνται είναι οι LMWH σε σχέση με τη UFH, το fondaparinux και τα DOAC, τουλάχιστον έως ότου αποδειχθεί και επιβεβαιωθεί από μελλοντικές μελέτες πως η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των DOAC είναι ανώτερη των LMWH.

Λέξεις-Κλειδιά: προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή, νοσηλευόμενοι ασθενείς, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, πρόληψη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, πρόληψη πνευμονικής εμβολής, αιμορραγικός κίνδυνος

Abstract

Purpose: Thromboembolic complications often complicate the course of patient care. The aim of this study is to search for the importance of prescribing prophylactic anticoagulant treatment to hospitalized patients as well as to find the optimal treatment for this purpose, based on the international literature.

Methods: For this study, an extensive research of the international literature was carried out and data were analyzed from multiple studies such as meta-analyses, randomized clinical trials and articles/reviews, published mainly within the previous five years.

Results: The results of most studies revealed that the use of prophylactic anticoagulation in hospitalized pathological and surgical patients as well as in critically ill ICU patients, led to reduced risk of thromboembolic complications. The most effective and safe anticoagulants used for this purpose seem to be LMWH, while UFH, fondaparinux and DOACs also have a role in prophylactic anticoagulant treatment. Regarding DOACs, more studies are needed to establish their use as prophylactic anticoagulants.

Conclusions: In conclusion, prophylactic anticoagulation remains an integral part in the treatment of hospitalized patients, regardless of the ward in which they are hospitalized. The preferred anticoagulants for this purpose seem to be LMWH over UFH, fondaparinux and DOAC, at least until future studies demonstrate that the efficacy and safety of DOAC are superior to LMWH.

Key words: prophylactic anticoagulant treatment, hospitalized patients, venous thromboembolism, prevention of deep vein thrombosis, prevention of pulmonary embolism, bleeding risk

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

Ελληνικές συντομογραφίες και ακρωνύμια:

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΠΕ: Πνευμονική Εμβολή

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Αγγλικές συντομογραφίες και ακρωνύμια:

BARC: Bleeding Academy Research Consortium

DOAC: Direct Oral Anticoagulants

DVT: Deep Vein Thrombosis

HIT: Heparin Induced Thrombocytopenia

IPC: Intermittent Pneumatic Compression

LMWH: Low Molecular Weight Heparin

PCC-4: Prothrombin Complex Concentrate -4

TF: Tissue Factor

UFH: Unfractionated Heparin

VKA: Vitamin K Antagonists

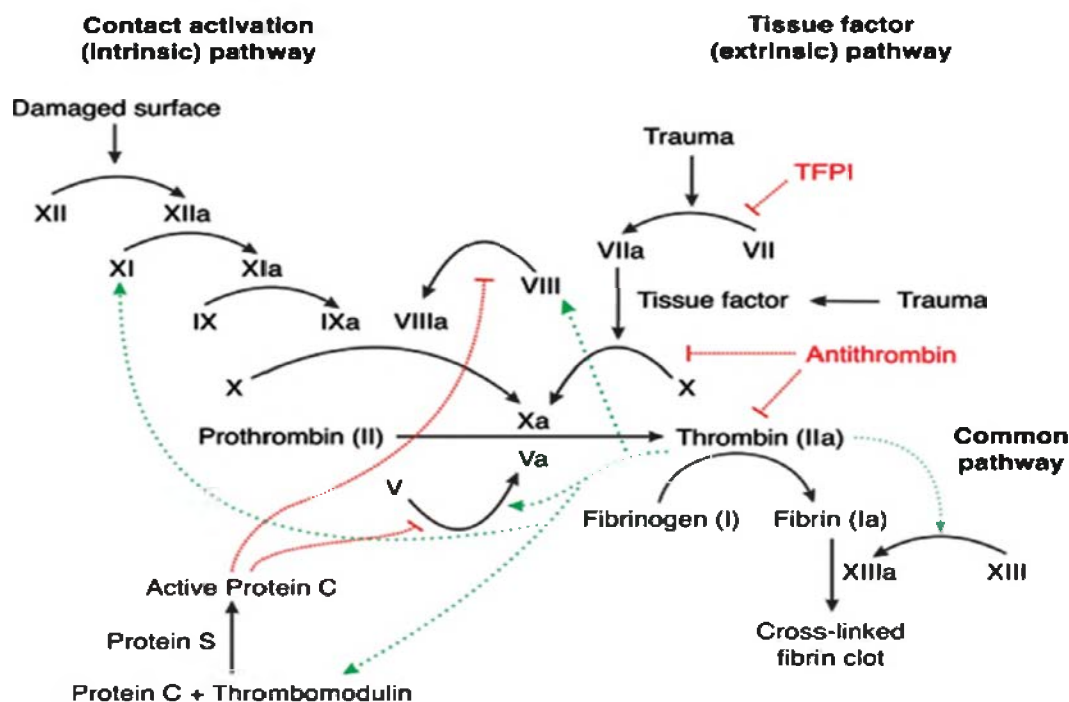
VTE: Venous Thromboembolism

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Ιστορικά, είναι γνωστό από την ανθρώπινη φυσιολογία πως η ισορροπία ανάμεσα στην δημιουργία και τη λύση των θρόμβων στον ανθρώπινο οργανισμό εξαρτάται κυρίως από την ισορροπία ανάμεσα στον καταρράκτη της πήξης και στον μηχανισμό της ινωδόλυσης. Πιο συγκεκριμένα ο καταρράκτης της πήξης διαθέτει δύο οδούς, την ενδογενή και την εξωγενή.¹ Παρότι η έναρξη της κάθε οδού γίνεται με διαφορετικό μηχανισμό (μέσω ενεργοποίησης του παράγοντα XII για την ενδογενή οδό και μέσω του ιστικού παράγοντα TF για την εξωγενή), οι δύο δρόμοι οδηγούν σε ένα κοινό τελικά μονοπάτι, την παραγωγή του παράγοντα X. Στη συνέχεια, ο ενεργοποιημένος παράγοντας Xa μετατρέπει τη προθρομβίνη (II) σε θρομβίνη (IIa), η οποία με τη σειρά της μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες. Από την άλλη, μέσω του ινωδολυτικού συστήματος και συγκεκριμένα του πλασμινογόνου και της πλασμίνης, γίνεται αποδόμηση του ινώδους σε προϊόντα ινικής. Κάποια διαταραχή στην παραπάνω ισορροπία μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Εικόνα 1. Καταρράκτης της πήξης



Εδώ και πολλά έτη, η τριάδα του Virchow χρησιμοποιείται παγκοσμίως για να περιγράψει καλύτερα τους προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη κάποιας θρομβωτικής επιπλοκής. Σύμφωνα με αυτή, στις 3 ομάδες προδιαθεσικών παραγόντων ανήκουν η στάση του αίματος (διαταραχή στη ροή του αίματος), η βλάβη στο ενδοθήλιο των αγγείων και οι υπερπηκτικές καταστάσεις.² Αρχικά, στην ομάδα της στάσης του αίματος περιλαμβάνονται καταστάσεις όπως η παρατεταμένη ακινησία (ιδίως για διάστημα > 3ημερών), τα μείζονα (κυρίως ορθοπεδικά) χειρουργεία μεγάλης διάρκειας όπως αντικατάσταση ισχίου ή γόνατος, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που προκαλούν παράλυση κ.ά. Στην ομάδα της βλάβης στο τοίχωμα του αγγείου ανήκουν καταστάσεις που απαιτούν τοποθέτηση ξένων υλικών όπως καθετήρων. Τέλος στις υπερπηκτικές καταστάσεις περιλαμβάνονται οι κακοήθειες, η χημειοθεραπεία, η εγκυμοσύνη, η λήψη αντισυλληπτικών σκευασμάτων και ορμονοθεραπείας, η παχυσαρκία και κάποιες θρομβοφιλικές καταστάσεις. Όσον αφορά τις τελευταίες, οι ασθενείς με τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικής επιπλοκής είναι οι ομοζυγώτες για τη μετάλλαξη Leiden στον παράγοντα πήξης V, οι ομοζυγώτες για τη μετάλλαξη G20210A στον παράγοντα FII (προθρομβίνη), ασθενείς με σύμπλοκους συνδυασμούς μεταλλάξεων καθώς και οι ασθενείς με έλλειψη στους φυσικούς αναστάλτες όπως η αντιθρομβίνη III και οι πρωτεΐνες C και S (συγγενείς θρομβοφιλίες). Στις συνηθέστερες επίκτητες θρομβοφιλίες με κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών ανήκουν η υπερομοκυστεϊναιμία και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Όλες οι παραπάνω καταστάσεις αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου (VTE). Η VTE συνηθέστερα εκδηλώνεται είτε ως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT) ή ως Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ). Η DVT αφορά στο σχηματισμό κάποιου θρόμβου στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων ή της ελάσσονος πυέλου.³ Η ΠΕ οφείλεται σε απόφραξη κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας που, όπως προαναφέρθηκε, στο 90% των περιπτώσεων προέρχεται από πρωτογενή θρόμβο που σχηματίστηκε στις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων ή της ελάσσονος πυέλου. Η VTE φαίνεται πως επιπλέκει συχνά τις ενδονοσοκομειακές νοσηλείες των ασθενών καθώς έχει παρατηρηθεί πως στο 50% των περιπτώσεων που αυτή εμφανίζεται αφορά είτε σε νοσηλευόμενους ασθενείς, ή σε ασθενείς με πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο.⁴ Κρίνεται επιβεβλημένο λοιπόν να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην προφύλαξη εμφάνισης VTE σε νοσηλευόμενους ασθενείς, ειδικά εφόσον ανήκουν στις προαναφερθείσες ομάδες υψηλού κινδύνου.

1.1 Προγνωστικά μοντέλα για τη κατηγοριοποίηση των ασθενών σε ομάδες θρομβωτικού κινδύνου

Υπάρχουν διάφορα scores που μπορούν να κατηγοριοποιήσουν τους νοσηλευόμενους ασθενείς σε κατηγορίες ανάλογα τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων.⁵ Πιο συγκεκριμένα, στους χειρουργικούς ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα scores Caprini και Rodgers. Το score Caprini έχει μελετηθεί συνολικά σε περισσότερες από 100 μελέτες και έχει δοκιμασθεί ανά τα έτη σε περισσότερους από 250.000 ασθενείς παγκοσμίως. Έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και να κατατάξει τους χειρουργικούς ασθενείς σε ομάδες κινδύνου εμφάνισης VTE.⁶

Παρακάτω παρουσιάζονται τα scores Caprini και Rodgers καθώς και η ερμηνεία τους.

Πίνακας 1. Caprini score

1 βαθμός	2 βαθμοί	3 βαθμοί	5 βαθμοί
-Ηλικία 41-60 έτη	-Ηλικία 61-74 έτη	-Ηλικία >75 έτη	-ΑΕΕ (<1 μήνα)
-Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	-Αρθροσκοπική επέμβαση	-Ιστορικό εν τω βάθειφλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής	-Οξύ τραύμα σπονδυλικής στήλης ή παράλυση (<1 μήνα)
-Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	-Λαπαροσκοπική επέμβαση(>45min)	-Οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής	-Κάταγμα ισχίου, λεκάνης ή κάτω άκρου (<1 μήνα)
-Φλεγμονώδης νόσος εντέρου	-Μείζον χειρουργείο (>45min)	-Ιστορικό θρομβοφιλίας	-Πολλαπλά τραύματα (<1 μήνα)
-Σοβαρή πνευμονική νόσος	-Κεντρική φλεβική γραμμή	-Σύνδρομο HIT	-Ολική αρθροπλαστική
-Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	-Ιστορικό καρκίνου (παρελθόν ή παρόν)	-Αντιγόνα του λύκου	
-Σήψη (<1μήνα)	-Ακινησία/ Κατάκλιση (>72ώρες)	-Υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης	
- Μείζον χειρουργείο (<1 μήνα)	-Ασθενείς με γύψο		

-Φλεβίτιδα -Παχυσαρκία (BMI >25) -Οίδημα κάτω άκρων -Κεντρικός φλεβικός καθετήρας -Κατακεκλιμένοι ασθενείς -Αντισυλληπτικά ή ορμονοθεραπεία υποκατάστασης -Εγκυμοσύνη ή λοχεία -Κατακεκλιμένος ασθενής σε παθολογική κλινική			
--	--	--	--

Σύμφωνα με το score Caprini, οι ασθενείς με βαθμολογία 0-1, βαθμολογία 2, βαθμολογία 3-4 και βαθμολογία ≥ 5 κατατάσσονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου αντίστοιχα για εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Πίνακας 2. Rodgers score

Παράγοντες κινδύνου	Βαθμολογία
Χειρουργική επέμβαση αναπνευστικού συστήματος	9
Χειρουργική επέμβαση ανευρύσματος θωρακικής- κοιλιακής χώρας	7
Χειρουργική επέμβαση ανευρύσματος κοιλιακής χώρας	4
Χειρουργική επέμβαση στοματικής κοιλότητας /υπερώας	4
Χειρουργική επέμβαση στομάχου και λεπτού ή παχέος εντέρου	4
Χειρουργική επέμβαση επιδερμίδος	3
Χειρουργική επέμβαση κήλης	2
ASA 2 (ασθενείς με ήπιους παράγοντες κινδύνου όπως αυξημένο σωματικό βάρος, εγκυμοσύνη, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ), σύμφωνα με την ταξινόμηση της American Society of Anesthesiologists - ASA)	1
ASA 3,4,5 (ασθενείς με σοβαρές συνοδές παθήσεις ή/ και παράγοντες κινδύνου όπως παχυσαρκία, καρδιοπάθειες, σήψη, υπό αιμοκάθαρση, εγκεφαλική αιμορραγία, πολυοργανική ανεπάρκεια), σύμφωνα με την ταξινόμηση της American Society of Anesthesiologists - ASA)	2
Θήλυ φύλο	1
Μεταστατικός καρκίνος	2
Χημειοθεραπεία εντός 30 ημερών	2
Προεγχειρητική τιμή νατρίου > 145mmol / L	2
Ανάγκη μετάγγισης με > 4 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών εντός 72 ωρών από την επέμβαση	2
Ανάγκη χρήσης αναπνευστήρα	2
Τραύμα κατηγορίας 3 ή 4	1
Προεγχειρητική τιμή αιματοκρίτη < 38%	1

Προεγχειρητική τιμή χολερυθρίνης > 1mg	1
Δύσπνοια	1
Αλβουμίνη < 3.5mg /dL	1
Επείγουσα επέμβαση	1
Άρρεν φύλο	0
ASA 1 (ασθενείς χωρίς συνοδά προβλήματα υγείας ή επιβαρυντικούς παράγοντες κινδύνου), σύμφωνα με την ταξινόμηση της American Society of Anesthesiologists - ASA)	0

Εφόσον οι ασθενείς διαθέτουν παράγοντες κινδύνου που το άθροισμα τους σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα είναι 1-6, 7-10 ή >10, τότε κατατάσσονται σε ασθενείς χαμηλού, μέσου ή υψηλού κινδύνου αντίστοιχα για εμφάνιση VTE. Όπως αναφέρθηκε, τα παραπάνω scores χρησιμοποιούνται για χειρουργικούς ασθενείς στην εκτίμηση κυρίως του μετεγχειρητικού κινδύνου θρόμβωσης. Όσον αφορά τους παθολογικούς ασθενείς, υπάρχουν και σε αυτούς δύο scores που έχουν ως στόχο το διαχωρισμό τους σε ομάδες κινδύνου για VTE. Έτσι, σε νοσηλευόμενους παθολογικούς ασθενείς χρησιμοποιείται το Padua score για την κατηγοριοποίηση αυτών,⁷ ενώ αντίθετα, το Wells score μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου σε μη νοσηλευόμενους, εξωτερικούς παθολογικούς ασθενείς. Το τελευταίο score ωστόσο είναι πέραν του θέματος της παρούσας εργασίας οπότε δε θα αναλυθεί περαιτέρω. Παρακάτω παρουσιάζεται το Padua score.

Πίνακας 3. Padua score

Παράγοντες κινδύνου	Βαθμολογία
Εστία κακοήθειας	3
Ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου	3
Μειωμένη κινητικότητα	3
Επίκτητη ή κληρονομική θρομβοφιλία	3
Χειρουργική επέμβαση / τραύμα (<1 μηνός)	2
Ηλικία > 70ετών	1
Καρδιακή ή Αναπνευστική ανεπάρκεια	1
Ισχαιμικό ΑΕΕ ή οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	1
Ρευματολογική διαταραχή ή οξεία λοίμωξη	1
Παχυσαρκία	1
Ορμονοθεραπεία	1

Σύμφωνα με το Padua score, ασθενείς με βαθμολογία παραγόντων κινδύνου <4 ορίζονται ως χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου, ενώ με βαθμολογία ≥ 4 ως υψηλού κινδύνου.

1.2 Προγνωστικά μοντέλα για τη κατηγοριοποίηση των ασθενών σε ομάδες αιμορραγικού κινδύνου.

Εκτός από την ύπαρξη κλινικών scores εκτίμησης του θρομβωτικού κινδύνου, έχουν αναπτυχθεί και διάφορα scores με τα οποία εκτιμάται ο αιμορραγικός κίνδυνος των ασθενών. Μεταξύ αυτών, ιδιαιτέρως εκτενώς έχουν μελετηθεί σε μεγάλους πληθυσμούς ασθενών το HAS-BLED score και το IMPROVE BLEEDING score, τα οποία παρουσιάζονται παρακάτω.

Πίνακας 4. HAS-BLED score

Γράμμα	Παράγοντας κινδύνου	Βαθμολογία
H	Υπέρταση	1
A	Διαταραχές σε νεφρική ή/ και ηπατική λειτουργία	1 ή 2
S	Εγκεφαλικό επεισόδιο	1
B	Αιμορραγία (ενεργός ή προδιάθεση)	1
L	Μη θεραπευτικά επίπεδα INR	1
E	Ηλικία > 65 ετών	1
D	Φάρμακα (ΜΣΑΦ, ανταιμοπεταλικά) ή αλκοόλ	1 ή 2

Το HAS-BLED score θεωρείται αυξημένο όταν είναι ≥ 3 . Σημειώνεται πως αυτό το score εκτίμησης του αιμορραγικού κινδύνου δεν αποτελεί απαραίτητως κριτήριο διακοπής της χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής – αντιθέτως, όταν είναι αυξημένο κρίνεται απαραίτητο να τροποποιηθούν οι παράγοντες κινδύνου ώστε να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικού επεισοδίου κατά τη χρήση της αντιπηκτικής αγωγής.

Πίνακας 5. IMPROVE BLEEDING score

Παράγοντας κινδύνου	Βαθμολογία
Ηλικία ≥ 85 ετών	3.5
Ηλικία 40-84 ετών	1.5
Άρρεν φύλο	1
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 30 \text{ ml/min/m}^2$)	2.5
Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($GFR = 30-59 \text{ ml/min/m}^2$)	1
Ηπατική ανεπάρκεια ($INR > 1.5$)	2.5
Αιμοπετάλια $< 50 \times 10^9 /L$	4
Νοσηλεία σε ΜΕΘ ή μονάδα αυξημένης φροντίδας	2.5
Χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα	2
Ενεργό έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου	4.5
Αιμορραγία εντός των προηγούμενων 3 μηνών	4
Ρευματική νόσος	2
Ενεργός κακοήθεια	2

Η μέγιστη βαθμολογία του IMPROVE BLEEDING score είναι το 30,5. Σύμφωνα με το παραπάνω score, ασθενείς με βαθμολογία ≥ 7 έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αιμορραγικής επιπλοκής, σε αντίθεση με αυτούς με score < 7 .

1.3 Κυριότερα αντιπηκτικά φάρμακα

Οι αντιπηκτικοί παράγοντες είναι από τα πιο συχνά χορηγούμενα στην κλινική πρακτική φάρμακα και διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για τη προφύλαξη από τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών, όσο και για τη θεραπεία αυτών. Παρακάτω παρουσιάζονται τα κυριότερα αντιπηκτικά φάρμακα και τα χαρακτηριστικά τους.

Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH):

Η UFH αποτελεί έναν πολυσακχαρίτη που ανήκει στην κατηγορία των γλυκοζαμινογλυκανών. Η δράση της οφείλεται στην σύνδεση της UFH με την αντιθρομβίνη, μια γλυκοπρωτεΐνη που αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους φυσικούς ανασταλτές της πήξης του αίματος. Το τελικό αποτέλεσμα της παραπάνω δράσης είναι η αναστολή των παραγόντων πήξης Xa και θρομβίνης (IIa), με αναλογία Anti-FX/Anti-FII = 1:1. Η UFH χορηγείται είτε ενδοφλεβίως με bolus/ στάγδην έγχυση, ή υποδορίως, ενώ αποτελεί φάρμακο με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Η δράση και η αποτελεσματικότητά της μπορεί να ελεγχθεί μέσω δύο εργαστηριακών παραμέτρων, του aPTT και anti-Xa, με το aPTT να αποτελεί την συχνότερα χρησιμοποιούμενη παράμετρο εκ των δύο. Η UFH καθαίρεται μέσω υποδοχέων του ήπατος και δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της σε περιπτώσεις ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία. Όπως όλες οι αντιπηκτικές ουσίες, έτσι και αυτή, έχει ως κυριότερη και συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια τις αιμορραγικές εκδηλώσεις. Ωστόσο, μια παρενέργειά της στην οποία πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή είναι η εμφάνιση συνδρόμου HITT (Heparin Induced Thrombocytopenia-Thrombosis), το οποίο εμφανίζεται στο 1-2% των περιπτώσεων χρήσης της UFH. Πιο αναλυτικά, το σύνδρομο HIT αποτελεί μια ανοσολογική αντίδραση που οφείλεται σε παραγωγή αντισωμάτων τα οποία συνδέονται με το σύμπλοκο ηπαρίνης και PF4 (αιμοπεταλιακός παράγοντας 4) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του μηχανισμού πήξης. Συνήθως εμφανίζεται την 4^η-14^η ημέρα ηπαρινοθεραπείας και εκδηλώνεται με θρομβοπενία και εκδήλωση θρομβωτικών επιπλοκών. Τέλος, στη περίπτωση υπερδοσολογίας από UFH, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η θειϊκή πρωταμίνη για την αναστροφή της δράσης της. Συγκεκριμένα, η δόση της υπολογίζεται από την ποσότητα UFH που έχει λάβει ο ασθενής τις προηγούμενες 2 ώρες, με 1mg ενδοφλέβιας χορήγησης πρωταμίνης να μπορεί να αναστρέψει 100 IU UFH, με μέγιστη δόση τα 50mg.

Ηπαρίνες Χαμηλού (Μικρού) Μοριακού Βάρους (LMWH):

Οι πιο συνηθισμένες LMWH είναι η τινζαπαρίνη, η ενοξαπαρίνη, η βεμηπαρίνη και η δαλτεπαρίνη. Ο τρόπος δράσης των LMWH είναι παρόμοιος με αυτόν της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, καθώς συνδέονται με την αντιθρομβίνη και έτσι αναστέλλουν τους παράγοντες Χα και θρομβίνη. Σε αντίθεση όμως με την UFH, το αντιπηκτικό AntiFX/Anti-FII αποτέλεσμα των LMWH αντιστοιχεί σε 2:1 - 4:1. Πρόκειται για φάρμακα με μεγαλύτερο από την UFH χρόνο ημίσειας ζωής και ο εργαστηριακός παράγοντας που μπορεί να μετρήσει τη δράση τους είναι ο anti-Xa. Η χορήγησή τους γίνεται μέσω της παρεντερικής οδού σε δόσεις που ποικίλλουν αναλόγως την ουσία που χρησιμοποιείται, την ενδεδειγμένη πάθηση, το σωματικό βάρος των ασθενών αλλά και τον επιθυμητό προφυλακτικό ή θεραπευτικό στόχο δράσης τους. Η απέκκρισή τους γίνεται κυρίως μέσω των νεφρών και χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγησή τους σε περιπτώσεις ασθενών με επηρεασμένη τη νεφρική τους λειτουργία (ειδικά αν $CrCl \leq 30$ mL/min). Η θειϊκή πρωταμίνη μπορεί και εδώ να χρησιμοποιηθεί ως αντίδοτο, ωστόσο η δράση των LMWH δεν αναστρέφεται πλήρως, καθώς εξουδετερώνει μόνο την Anti-II δραστηριότητα χωρίς να επηρεάζει την Anti-Xa δραστηριότητα. Τέλος, στις ανεπιθύμητες ενέργειες των LMWH ανήκουν οι αιμορραγίες και το σύνδρομο HIT, με το τελευταίο να εμφανίζεται λιγότερο συχνά σε σχέση με τη χορήγηση της UFH.

Παρακάτω παρουσιάζεται πίνακας με τη προφυλακτική δοσολογία των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων LMWH στην κλινική πράξη.

Πίνακας 6. Προφυλακτική δοσολογία των LMWH

Βάρος σώματος	Ενοξαπαρίνη (Clexane)	Τινζαπαρίνη (Innohep)	Ναδροπαρίνη (Fraxiparine)	Βεμηπαρίνη (Ivor)
<50kg	20mg x1	3500 U x1	1900U x1	2500 U x1
50-90 kg	40mg x1	4500 U x1	2850U-3800U x1	3500 U x1
90-130 kg	60mg x1	10000 U x1	38U/kg x1	-
>130 kg	80mg x1	14000 U x1	38U/kg x1	-

Φονταπαρινόξη:

Η φονταπαρινόξη (fondaparinux) είναι ένας ακόμη συνθετικός παράγοντας με έμμεση anti-Xa αντιπηκτική δράση μέσω σύνδεσης με την αντιθρομβίνη, ωστόσο σε αντίθεση με τη UFH και τις LMWH, η θρομβίνη δεν επηρεάζεται καθόλου από τη χορήγησή της. Η φονταπαρινόξη καθαίρεται ομοίως από τους νεφρούς και υπάρχει αντένδειξη στη χορήγησή της σε περίπτωση που η κάθαρση κρεατινίνης είναι $<30\text{mL/min}$. Ένας από τους βασικότερους παράγοντες επίσης που καθορίζουν τη δοσολογία της είναι το σωματικό βάρος των ασθενών. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο που να αναστρέφει τη δράση της και σε περίπτωση υπερδοσολογίας αυτά που φαίνεται να έχουν κάποιο αποτέλεσμα είναι η αιμοκάθαρση, το τρανεξαμικό οξύ και ο παράγοντας FVII. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η φονταπαρινόξη δεν φαίνεται να συσχετίζεται με ανάπτυξη συνδρόμου HIT, ενώ μάλιστα χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του, και έτσι το κυριότερο πρόβλημα με τη χρήση της είναι η πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών.

Η προφυλακτική και θεραπευτική δοσολογία της φονταπαρινόξης παρουσιάζεται παρακάτω:

Πίνακας 7. Δοσολογία φονταπαρινόξης

Φονταπαρινόξη	Kg σωματικού βάρους	Δοσολογία
Προφυλακτική δόση	-	2.5mg x1
Θεραπευτική δόση	<50kg	5mg x1
	50-100kg	7.5mg x1
	>100kg	10mg x1

Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA):

Ο αντιπηκτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται στην Ελλάδα ως αναστολέας της βιταμίνης Κ είναι η ασενοκουμαρόλη. Στα VKA συμπεριλαμβάνεται επίσης και η βαρφαρίνη, η οποία ωστόσο δεν χρησιμοποιείται συχνά στη χώρα μας. Πιο συγκεκριμένα, ο τρόπος δράσης των VKA είναι η αναστολή της σύνθεσης των παραγόντων II, VII, IX και X, η σύνθεση των οποίων εξαρτάται άμεσα από την βιταμίνη Κ. Ακόμα τα VKA αναστέλλουν τις πρωτεΐνες C και S. Για την παρακολούθηση της δράσης τους χρησιμοποιούνται κυρίως ο δείκτης INR και ο χρόνος προθρομβίνης (PT) και ο στόχος δράσης τους (και άρα το επιθυμητό εύρος του INR) εξαρτάται από την εκάστοτε ενδεδειγμένη πάθηση. Το σύνηθες θεραπευτικό εύρος του INR είναι $INR = 2-3$. Ωστόσο υπάρχουν καταστάσεις (π.χ. τοποθέτηση μεταλλικών βαλβίδων) στις οποίες τα όρια αυτά μπορεί να είναι υψηλότερα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους είναι μεγάλος και οι αιμορραγικές εκδηλώσεις αποτελούν τις συνηθέστερες επιπλοκές αυτών. Ως αναστροφείς της δράσης των VKA μπορούν να χορηγηθούν το κονάκιο (βιταμίνη Κ), το προθρομβινικό σύμπλεγμα 4 παραγόντων (4-PCC) και τέλος, το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα.

Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC):

Στα DOAC συμπεριλαμβάνονται η απιξαμπάνη, η ριβαροξαμπάνη, η νταμπιγκατράνη, η εδοξαμπάνη και η μπετριξαμπάνη, με τα πρώτα τρία εξ' αυτών να είναι τα διαθέσιμα DOAC στη χώρα μας. Ο τόπος δράσης τους αφορά στην αναστολή του παράγοντα Xa (απιξαμπάνη και ριβαροξαμπάνη) και στην αναστολή της θρομβίνης (νταμπιγκατράνη). Η anti-Xa δραστηριότητα είναι ο εργαστηριακός τρόπος παρακολούθησης της δράσης των anti-Xa παραγόντων, ενώ η νταμπιγκατράνη μπορεί να παρακολουθηθεί μέσω των aPTT, TT και dTT. Ο χρόνος ημιζώης τους ποικίλλει αναλόγως του χορηγούμενου παράγοντα από 5 ως και 17 ώρες. Η απέκκριση τους είναι είτε κυρίως νεφρική (νταμπιγκατράνη - 80%), ή κυρίως ηπατική (απιξαμπάνη - 73% και ριβαροξαμπάνη - 65%). Όσον αφορά την αναστροφή της δράσης τους σε περιπτώσεις που αυτή κρίνεται απαραίτητη (όπως σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες), μπορεί να χορηγηθεί το μονοκλωνικό αντίσωμα idarucizumab ως αντίδοτο για τη νταμπιγκατράνη, καθώς και το μόριο andexanet alfa για τους anti-Xa αναστολείς. Τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται σε προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια, ενώ τροποποίηση της δόσης τους (ως και αποφυγή τους) είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας.

Πίνακας 8. Κύρια χαρακτηριστικά και δοσολογία των DOAC

Χαρακτηριστικά	Απιξαμπάνη	Ριβαροξαμπάνη	Νταμπιγκατράνη
Μηχανισμός	Αναστολέας Xa	Αναστολέας Xa	Αναστολέας IIa
Βιοδιαθεσιμότητα	50%	>80% με λήψη τροφής	3-7%
Προφάρμακο	Όχι	Όχι	Ναι
Δοσολογία	5mg x2 ή 2.5mg x2 ένα υπάρχουν ≥2/3 από τα εξής: - Ηλικία ≥ 80 ετών - Κρεατινίνη ≥ 1.5mg/dL - Βάρος ≤ 60kg	20mg x1 ή 15mg x1 εάν CrCl= 15-49mL/min	150mg x2 ή 110mg x2 εάν CrCl= 15-49mL/min ή ηλικία ≥ 80 ετών ή HAS-BLED ≥3
T _{1/2}	8-15 ώρες	5-9 ώρες	12-17 ώρες
Απέκκριση	27% νεφρική 73% από ήπαρ	35% νεφρική 65% από ήπαρ	80% νεφρική 20% από ήπαρ
Αλληλεπιδράσεις	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp
Αντενδείξεις	CrCl <15mL, Ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh C) Συγχορήγηση αντιμυκητιασικών αζόλων, ριφαμπικίνης, αντιεπιληπτικών	CrCl <15mL, Ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh C) Συγχορήγηση αντιμυκητιασικών αζόλων, ριφαμπικίνης, αντιεπιληπτικών	CrCl <30mL, Ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh C) Συγχορήγηση αντιμυκητιασικών αζόλων, ριφαμπικίνης, αντιεπιληπτικών

Πηγή: ESC 2017

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιείται για την ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών με τίτλο «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Στόχος της εργασίας αποτελεί η ανάδειξη της σημασίας χορήγησης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε νοσηλευόμενους ασθενείς, καθώς και η ανεύρεση της βέλτιστης αγωγής αναλόγως των χαρακτηριστικών των ασθενών, μέσω της ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Ο πίνακας PICO έχει χρησιμοποιηθεί ως βοήθεια για την αναζήτηση των ερωτημάτων εκείνων που θα καθορίσουν το πεδίο έρευνας ώστε να συμπεριληφθούν οι κατάλληλες μελέτες για τον υπό μελέτη πληθυσμό ασθενών.

Πίνακας 9. Πίνακας PICO

Population / Patient	Νοσηλευόμενοι ασθενείς σε νοσοκομειακή μονάδα			
Intervention	Χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής			
Compare / Control	-			
Outcome	Εμφάνιση	Φλεβικής	Θρομβοεμβολικής	Νόσου
	(εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή)			

Παρακάτω αναλύονται τα κριτήρια ένταξης των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία:

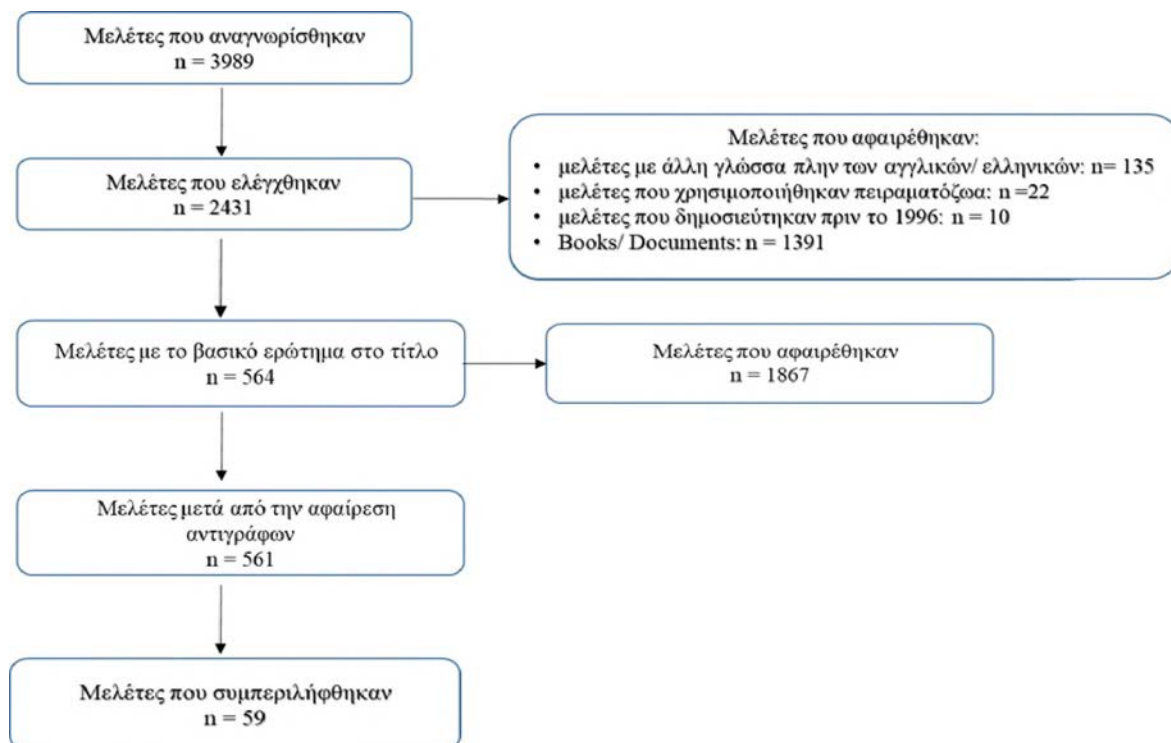
- 1) Συνολικά καταγράφηκαν και αναλύθηκαν δεδομένα από 7 μετα-αναλύσεις, 23 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCT's), 4 μελέτες καταγραφής και 23 άρθρα ή και ανασκοπήσεις.
 - 2) Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από πρόσφατες Κατευθυντήριες Οδηγίες όπως αυτά της American Society of Clinical Oncology Journal του 2019 για τη θρομβοπροφύλαξη των ασθενών με καρκίνο και του American College of Chest Physicians για τη θρομβοπροφύλαξη χειρουργικών (μη-ορθοπεδικών) ασθενών, καθώς και από την Αμερικάνικη Αιματολογική Εταιρεία για τους παθολογικούς ασθενείς.
 - 3) Οι μελέτες που επιλέχθηκαν να αναλυθούν ήταν κατά βάση πρόσφατες (οι περισσότερες αφορούν τα έτη 2020-2022), με την πιο πρόσφατη να έχει δημοσιευθεί το 2023. Ωστόσο, καταγράφηκαν και δύο μελέτες που είχαν δημοσιευθεί το 1996 και το 2000.
 - 4) Υπήρξε μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τον υπό μελέτη πληθυσμό των ασθενών, με τη μικρότερη τυχαιοποιημένη μελέτη να συμπεριλαμβάνει μόλις 73 ασθενείς και τη μεγαλύτερη μετα-ανάλυση να περιλαμβάνει 90.095 ασθενείς.
 - 5) Τα συμπεράσματα των μελετών προέκυψαν μετά από παρακολούθηση των ασθενών για ποικίλη χρονική διάρκεια, με το ελάχιστο χρονικό διάστημα των 10 ημερών και το μέγιστο αυτό των 2 ετών.
 - 6) Τα πιο συχνά πρωτογενή καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας των μελετών αφορούσαν την πιθανότητα εμφάνισης VTE (είτε με τη μορφή DVT ή ΠΕ), την ολική θνητότητα και την ασυμπτωματική ανεύρεση εγγύς θρόμβου κάτω άκρων με τη χρήση υπερήχου. Το κυριότερο δευτερογενές καταληκτικό σημείο (ή πρωτογενές σημείο ασφαλείας) αποτελούσε η εμφάνιση μείζονων ή κλινικά σημαντικών αιμορραγικών επιπλοκών.
- Από την εργασία αποφασίστηκε να αποκλεισθούν μελέτες που ήταν δημοσιευμένες σε διαφορετική γλώσσα από την αγγλική (πλειοψηφία μελετών) και ελληνική (δύο μελέτες). Επίσης αφαιρέθηκαν όσα αντίγραφα μελετών και αρχεία με μορφή books/ documents ανευρέθησαν κατά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας. Τέλος, αποκλείστηκαν μελέτες που είχαν χρησιμοποιήσει πειραματόζωα για τη διεξαγωγή τους.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Η ανεύρεση της βιβλιογραφίας έγινε μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων του PubMed, του Google Scholar και του Elsevier. Οι μελέτες που επιλέχθηκαν χρησιμοποιούσαν στο σύνολό τους ως γλώσσα γραφής την αγγλική, πλην δύο ελληνικών μελετών. Η αναζήτηση και τελικά η ανεύρεση των κατάλληλων μελετών για το θέμα της εργασίας έγινε χρησιμοποιώντας λέξεις και φράσεις κλειδιά όπως «προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή σε μη χειρουργικούς ασθενείς», «θρομβοπροφύλαξη σε ορθοπεδικά χειρουργεία», «προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σε νοσηλεύομενους σε ΜΕΘ ασθενείς», «προφύλαξη από VTE σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με νόσο Covid-19» κ.ά.

Στο διάγραμμα ροής PRISMA που αναλύεται παρακάτω παρουσιάζονται το σύνολο των μελετών που ανιχνεύθηκαν, απορρίφθηκαν και τελικά εντάχθηκαν για την διεκπεραίωση της παρούσας εργασίας.

Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής PRISMA



2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Για την εξαγωγή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν οι εφαρμογές Microsoft Excel και Microsoft Word. Έτσι, δημιουργήθηκαν κατάλληλοι πίνακες στους οποίους καταγράφηκαν στοιχεία από τις υπό μελέτη έρευνες όπως ο τύπος κάθε μελέτης, το μέγεθος του πληθυσμού, το έτος δημοσίευσης και η χρονική διάρκεια των μελετών. Επίσης καταγράφηκαν οι κυριότερες κατηγορίες των αντιπηκτικών ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν ως θρομβοπροφύλαξη στους ασθενείς. Τέλος, έγινε καταγραφή των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων των μελετών ώστε να μπορέσει να γίνει η κατάλληλη συσχέτιση για την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων.

2.5 Ορισμοί

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (VTE): Η VTE ορίστηκε ως η εμφάνιση θρόμβων στο φλεβικό δίκτυο που μπορεί να παρουσιαστεί είτε με τη μορφή της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή με τη μορφή της πνευμονικής εμβολής.

Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT): Η DVT ορίστηκε ως η συμπτωματική ή ασυμπτωματική ανεύρεση θρόμβου στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων ή της ελάσσονος πυέλου.

Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ): Η ΠΕ ορίστηκε ως η ασυμπτωματική ή συμπτωματική ανίχνευση θρόμβου σε κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας, η οποία συνήθως προέρχεται από απόσπαση θρόμβου από το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων ή της ελάσσονος πυέλου.

Παθολογικοί νοσηλεύόμενοι ασθενείς: Ασθενείς που νοσηλεύονται σε νοσοκομειακή δομή στο πλαίσιο εμφάνισης οξείας και αμιγώς παθολογικής πάθησης, χωρίς να χρήζουν κάποιας χειρουργικής/ επεμβατικής διαδικασίας για την αντιμετώπιση της νόσου τους.

Χειρουργικοί νοσηλεύόμενοι ασθενείς: Ασθενείς που νοσηλεύονται σε νοσοκομειακή δομή στο πλαίσιο αντιμετώπισης κάποιας νόσου που απαιτεί κάποια επεμβατική παρέμβαση ή χειρουργείο.

Νοσηλεύόμενοι ασθενείς σε ΜΕΘ: Ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή νόσο (είτε παθολογική ή χειρουργική) για την οποία χρήζουν νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας/ μονάδα αυξημένης φροντίδας.

Θρομβωτικός κίνδυνος: Για τον ορισμό και την ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού θρομβωτικού κινδύνου χρησιμοποιήθηκαν προγνωστικά μοντέλα κινδύνου όπως το Padua score για τους νοσηλευόμενους παθολογικούς ασθενείς και τα Caprini και Rodgers scores για τους νοσηλευόμενους χειρουργικούς ασθενείς.

Αιμορραγικός κίνδυνος: Ορίστηκε βάση των κριτηρίων είτε του HAS-BLED score ή του IMPROVE BLEEDING score.

Μείζων αιμορραγική επιπλοκή (major bleeding): Κατά βάση ορίστηκε με το Bleeding Academic Research Consortium (BARC), το οποίο κατατάσσει τις αιμορραγίες σε κλίμακα από το 0 (απουσία αιμορραγίας) έως το 5 (θανατηφόρος αιμορραγία).

Πίνακας 10. BARC score

Τύπος 1	Μη ενεργός αιμορραγία που δεν είναι κλινικά σημαντική και δεν αναγκάζει τον ασθενή σε αναζήτηση ιατρικής βοήθειας.
Τύπος 2	Αιμορραγία που δεν ταιριάζει στους τύπους 3,4,5 αλλά περιλαμβάνει ένα από τα εξής κριτήρια: απαιτεί ιατρική (μη χειρουργική) παρέμβαση ή οδηγεί σε νοσηλεία.
Τύπος 3a	Εμφανής αιμορραγία με ταυτόχρονη πτώση του αιματοκρίτη κατά 3-5g/dL.
Τύπος 3b	Εμφανής αιμορραγία με ταυτόχρονη πτώση του αιματοκρίτη κατά 5g/dL ή απαιτεί χειρουργική παρέμβαση ή αγγειοσυσπαστικά ή πρόκειται για καρδιακό επιπωματισμό.
Τύπος 3c	Ενδοκράνια αιμορραγία
Τύπος 4	Αιμορραγία που σχετίζεται με αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ενδοκράνια αιμορραγία εντός 48 ωρών από επέμβαση, μετάγγιση με 5 μονάδες αίματος εντός 48 ωρών, αφαίρεση 2L αίματος από την θωρακική παροχέτευση εντός 24 ωρών.
Τύπος 5a	Θάνατος που πιθανώς οφείλεται σε αιμορραγία (δεν υπάρχει επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης ή νεκροψίας)
Τύπος 5b	Θάνατος που σίγουρα οφείλεται σε αιμορραγία (υπάρχει επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης ή νεκροψίας)

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες αναλόγως των χαρακτηριστικών τους σε: α) νοσηλευόμενους παθολογικούς ασθενείς, β) νοσηλευόμενους χειρουργικούς ασθενείς και γ) ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ. Στη κάθε μια από αυτές τις κατηγορίες αναλύονται επίσης και ομάδες ασθενών με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αναλόγως της πάθησής τους (π.χ. ασθενείς με καρκίνο, ασθενείς με νόσο Covid-19 κ.ά.).

3.1 Νοσηλευόμενοι Παθολογικοί ασθενείς

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο λόγω μίας οξείας πάθησης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών.⁸ Παράγοντες κινδύνου που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση VTE φαίνεται να είναι η παρατεταμένη ακινησία, η αυξημένη ηλικία, το ιστορικό κακοήθειας, η παράλυση των κάτω άκρων, οι θρομβοφιλικές καταστάσεις, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η οξεία λοίμωξη/ σήψη, οι ρευματολογικές/ αυτοάνοσες νόσοι, η ορμονοθεραπεία και εργαστηριακά ευρήματα όπως η λευκοκυττάρωση και η θρομβοκυττάρωση. Λόγω των πολλαπλών αυτών παραγόντων κινδύνου, έχει αναπτυχθεί το Padua score (αναλύθηκε στο Γενικό μέρος) για τη διευκόλυνση της κατηγοριοποίησης των ασθενών σε ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη VTE.

Το 2022 δημοσιεύτηκε μια μελέτη των Ruben J Eck et al. η οποία λάμβανε υπόψιν 44 τυχαιοποιημένες μελέτες που περιλάμβαναν συνολικά 90.095 παθολογικούς ασθενείς με ανάγκη νοσηλείας σε παθολογική, νευρολογική ή καρδιολογική κλινική, αποκλείοντας τις μελέτες που αφορούσαν χειρουργικούς ασθενείς.⁴ Τα καταληκτικά σημεία αφορούσαν τη θνητότητα, τον κίνδυνο ανάπτυξης VTE και των μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών μεταξύ των ασθενών που είτε ελάμβαναν ή όχι προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Όσον αφορά την εμφάνιση VTE, τα αποτελέσματα έδειξαν πως η πιθανότητα εκδήλωσης της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μειώθηκε με τη χρήση των LMWH (ειδικά σε ενδιάμεση δόση) σε σχέση με το placebo (0.66, 0.46 to 0.93; 99%), ενώ παρόμοιο αποτέλεσμα προέκυψε από τη σύγκριση των DOAC (0.68, 0.33 to 1.34; 88%) και της ενδιάμεσης δόσης UFH (0.71, 0.43 to 1.19; 91%) σε σχέση με το placebo. Επίσης, όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων αιμορραγιών, η UFH σε ενδιάμεση δόση καθώς και τα DOAC φάνηκε να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών συγκρινόμενα με placebo (odds ratio 2.63; 95% credible interval 1.00 to 6.21 και 2.31; 0.82 to 6.47, αντίστοιχα).

Ακόμα ένα σκέλος της παραπάνω μελέτης, πέρα από τη σύγκριση των αντιπηκτικών με placebo, ήταν και η σύγκριση αποτελεσματικότητας των παραπάνω αντιπηκτικών μεταξύ τους. Έτσι, τα αποτελέσματα έδειξαν πως το αποτελεσματικότερο αντιπηκτικό για την προφύλαξη από VTE ήταν η ενδιάμεση δόση LMWH, συγκρινόμενη με την UFH και τα DOAC. Τέλος, η ενδιάμεση δόση LMWH φάνηκε να είναι επίσης αποτελεσματικότερη των UFH και DOAC στο σκέλος της ολικής θνητότητας (odds ratio 0.79; 95% credible intervals 0.61 to 0.96). Όσον αφορά τα DOAC, εδώ και πολλά πλέον έτη είναι γνωστό πως διαθέτουν κάποιες φαρμακοδυναμικές ιδιότητες όπως το απλό σχήμα χορήγησης, οι λίγες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τροφές και η απουσία ανάγκης εργαστηριακής παρακολούθησης της δράσης τους, που τα καθιστούν ελκυστικές επιλογές στην αντιμετώπιση της θρομβοεμβολικής νόσου. Έτσι, έγινε προσπάθεια να μελετηθούν οι αντιπηκτικοί αυτοί παράγοντες στο πλαίσιο προφύλαξης από VTE, πέρα από την αντιμετώπιση της για την οποία έχουν σαφείς ενδείξεις. Αρχικά, το 2011 δημοσιεύτηκε μία μελέτη των Samuel Z Goldhaber, στην οποία συγκρίθηκε η απιξαμπάνη με μία LMWH, συγκεκριμένα την ενοξαπαρίνη, στο πλαίσιο θρομβοπροφύλαξης.⁹ Πιο συγκεκριμένα επρόκειτο για μια διπλή τυφλή μελέτη στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 6528 ασθενείς σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε απιξαμπάνη σε δοσολογία 2.5mg b.i.d. για χρονικό διάστημα 30 ημερών και η δεύτερη ομάδα έλαβε ενοξαπαρίνη 40mg o.d. για 6-14 ημέρες. Οι ασθενείς ήταν αμιγώς παθολογικοί που νοσηλεύονταν στο πλαίσιο οξείας νόσου όπως απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας ή οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή άλλης νόσου που οδηγούσε σε παρατεταμένη παραμονή στο κρεβάτι για περισσότερες από 3 ημέρες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης αφορούσε στην εμφάνιση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής, στη θνητότητα οφειλόμενη σε ανάπτυξη VTE και στην ασυμπτωματική ανεύρεση εγγύς θρόμβου κάτω άκρων, ενώ το πρωτεύον σημείο ασφάλειας ήταν η εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα πρωτεύοντα σημεία εμφανίστηκαν στο 2.71% των ασθενών της ομάδας της απιξαμπάνης και στο 3.06% των ασθενών της ομάδας της ενοξαπαρίνης. Επίσης, τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα παρουσιάστηκαν στο 0.47% και στο 0.19% των ασθενών της ομάδας απιξαμπάνης και ενοξαπαρίνης αντίστοιχα. Έτσι η απιξαμπάνη φάνηκε εξίσου αποτελεσματική στην προφύλαξη της VTE σε σχέση με την ενοξαπαρίνη, με μία αύξηση όμως στην εμφάνιση μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών. Δύο χρόνια αργότερα, στη μελέτη των Alexander T Cohen et al. συγκρίθηκε η ριβαροξαμπάνη με την ενοξαπαρίνη στο πλαίσιο προφύλαξης από VTE.¹⁰ Ομοίως, η μελέτη ήταν διπλή-τυφλή και κατηγοριοποίησε 8101 ασθενείς σε λήψη ριβαροξαμπάνης σε δόση 10mg o.d και ενοξαπαρίνης 40mg o.d. για διάστημα 35±4 ημερών και 10±4 ημερών αντίστοιχα. Ο υπό μελέτη πληθυσμός επρόκειτο για παθολογικούς ασθενείς νοσηλευόμενους στο πλαίσιο οξείας νόσου, με πρωτογενές καταληκτικό σημείο την ασυμπτωματική ανεύρεση εγγύς θρόμβωσης ή της συμπτωματικής θρομβοεμβολικής

επιπλοκής. Επίσης, το πρωτεύον σημείο ασφαλείας ήταν η εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας ή κλινικά σημαντικής αιμορραγικής επιπλοκής. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως θρόμβωση ανευρέθη στο 4.4% των ασθενών στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης και στο 5.7% των ασθενών της ομάδας της ενοξαπαρίνης. Αιμορραγία όπως ορίστηκε προηγουμένως εμφανίστηκε στο 2.8% και 1.2% των ομάδων αντίστοιχα. Έτσι, φάνηκε και εδώ πως η ριβαροξαμπάνη αποτελούσε μια εξίσου αποτελεσματική επιλογή σε σχέση με την ενοξαπαρίνη για την πρόληψη VTE, όμως με αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο πως η μελέτη αυτή, όπως και αυτή της απιξαμπάνης που προαναφέρθηκε, σχεδιάστηκαν κυρίως για να συγκρίνουν μια μεγαλύτερης διάρκειας θρομβοπροφύλαξη (30 ημερών) με τη συνήθη διάρκεια των 6-14 ημερών, οπότε χρειάζεται περισσότερη έρευνα με απευθείας σύγκριση των αντιπηκτικών αυτών παραγόντων για τη διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

3.1.1 Παθολογικοί ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας

Οι ασθενείς που πάσχουν από κάποιας μορφής κακοήθεια έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να αφορούν τόσο θρομβώσεις στο φλεβικό δίκτυο όσο και στο αρτηριακό, με τις πρώτες να είναι συχνότερες από τις δεύτερες. Οι φλεβικές θρομβώσεις εμφανίζονται κυρίως με τη μορφή της VTE, είτε δηλαδή ως DVT ή ΠΕ, ενώ σπανιότερες μορφές αποτελούν η θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών, των σπλαχνικών φλεβών και οι εντοπισμένες θρομβώσεις των άνω άκρων. Μάλιστα, ο κίνδυνος εμφάνισης VTE σε ασθενείς με καρκίνο φαίνεται να είναι από 4-πλάσιος ως και 7-πλάσιος σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό.¹¹ Οι κακοήθειες που έχουν συσχετισθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης VTE είναι οι κακοήθειες του εγκεφάλου, του παγκρέατος, των πνευμόνων, των ωοθηκών, των μαστών, των οστών και του στομάχου. Οι κυριότεροι παράγοντες που προκαλούν τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης VTE σε ασθενείς με καρκίνο είναι η προκαλούμενη από τη νόσο υπερπηκτική κατάσταση, οι πολλαπλές νοσηλίες που συχνά χρειάζονται οι ασθενείς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.¹²

Το Padua score, όπως αναφέρθηκε, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε ομάδες κινδύνου ανάπτυξης θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε νοσηλευόμενους παθολογικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου και των καρκινοπαθών. Παρότι το score αυτό δεν αναπτύχθηκε συγκεκριμένα για τους ασθενείς με κακοήθεια αλλά για τους παθολογικούς ασθενείς ευρύτερα, το ιστορικό καρκίνου αποτελεί παράγοντα κινδύνου με υψηλή βαθμολογία που περιλαμβάνεται εντός

του score. Ωστόσο, παρότι είναι γνωστή η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης VTE σε καρκινοπαθείς, φαίνεται πως οι παθολογικοί ασθενείς με καρκίνο μπορεί να λαμβάνουν σε μικρότερα ποσοστά θρομβοπροφύλαξη σε σχέση με τους χειρουργικούς καρκινοπαθείς ασθενείς.¹³ Σύμφωνα με τους Nigel S. Key et al. που δημοσίευσαν το 2019 αναθεωρημένες οδηγίες για την πρόληψη της VTE σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο και χρήζουν νοσηλείας σε νοσοκομείο φαίνεται να είναι απαραίτητη η χρήση θρομβοπροφύλαξης σε αυτή τη κατηγορία ασθενών.¹⁴ Πιο αναλυτικά, νοσηλευόμενοι ασθενείς με ενεργή κακοήθεια και ταυτόχρονη εμφάνιση οξείας νόσου ή μειωμένης κινητικότητας χρήζουν φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης (ποιότητα απόδειξης: ενδιάμεση, ισχύς σύστασης: μέτρια). Επίσης, νοσηλευόμενοι ασθενείς με ενεργή κακοήθεια χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου φαίνεται πως ίσως μπορούν να ωφεληθούν από τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη (ποιότητα απόδειξης: χαμηλή, ισχύς σύστασης: μέτρια). Αντιθέτως, φαίνεται πως δεν χρειάζεται φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κακοήθεια οι οποίοι εισάγονται στο νοσοκομείο για να πραγματοποιήσουν ελάχιστονες επεμβάσεις ή για να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία (ποιότητα απόδειξης: ανεπαρκής, ισχύς σύστασης: μέτρια). Τέλος, δεν προτείνεται η χρήση αντιπηκτικής αγωγής ως ρουτίνα σε καρκινοπαθείς ασθενείς που δεν πάσχουν από φλεβική θρομβοεμβολική νόσο για την αύξηση της επιβίωσής τους (ποιότητα απόδειξης: υψηλή, ισχύς σύστασης: ισχυρή). Πλην όμως των παραπάνω συστάσεων, στην ίδια μελέτη δημοσιεύθηκαν ακόμα κάποιες απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις χρήσης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς που πάσχουν από κακοήθεια και παρουσιάζονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 11. Απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο

Απόλυτες αντενδείξεις θεραπευτικής αντιπηξίας
1) Αιμορραγία ενεργή ή δυνητικά θανατηφόρος, μη αντιστρεπτή με ιατρική παρέμβαση και αιμορραγία σε ασυμπίεστη κοιλότητα/ όργανο
2) Κακοήθης σοβαρή υπέρταση
3) Σοβαρή διαταραχή πήξης ή και σοβαρή αιμορραγική διάθεση
4) Σοβαρή θρομβοπενία < 20.000μL
5) Επεμβατική διαδικασία υψηλού κινδύνου για αιμορραγία σε κρίσιμο σημείο

Σχετικές αντενδείξεις θεραπευτικής αντιπηξίας
1) Ενδοκράνια βλάβη ή βλάβη ΣΣ υψηλού κινδύνου για αιμορραγία
2) Γαστρεντερικό έλκος υψηλού κινδύνου για αιμορραγία
3) Ενεργή αιμορραγία μη επικίνδυνη για τη ζωή (π.χ. αιματουρία)
4) Εγκεφαλική αιμορραγία προ μηνός
5) Πρόσφατο χειρουργείο υψηλού αιμορραγικού κινδύνου
6) Θρομβοπενία < 60.000μL

Τα αντιπηκτικά που μπορούν να χορηγηθούν για το σκοπό αυτό είναι η UFH (5000U/8ωρο), οι LMWH (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη) και η φονταπαρινόξη (2,5mg/ημέρα). Αντιθέτως, οι εξωτερικοί, μη νοσηλευόμενοι ασθενείς με καρκίνο δεν πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη στο πλαίσιο ρουτίνας, εκτός εάν θεωρούνται αυξημένου κινδύνου (high risk) για θρομβωτικές επιπλοκές. Στο άρθρο του Lorenzo Gervaso που δημοσιεύτηκε στο JACC το 2021 αναγράφεται πως τα DOAC αποτελούν μια αξιόπιστη επιλογή θρομβοπροφύλαξης που κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος σε ασθενείς με κακοήθεια, πλην όμως των περιπτώσεων αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, όπως συμβαίνει σε κακοήθεια του γαστρεντερικού συστήματος.¹² Συγκεκριμένα, αναφέρεται πως ασθενείς που έπασχαν από VTE τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, με την πρώτη να λαμβάνει ριβαροξαμπάνη σε δόση 15mg δύο φορές την ημέρα για τρεις εβδομάδες και εν συνεχεία 20mg μία φορά την ημέρα, και τη δεύτερη να λαμβάνει δαλτεπαρίνη σε δόση 200IU/ kg την ημέρα για ένα μήνα και έπειτα 150IU/ kg. Το συνολικό χρονικό διάστημα που οι ασθενείς έλαβαν την παραπάνω θεραπεία ήταν αυτό των 6 μηνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το ποσοστό υποτροπής της VTE ήταν χαμηλότερο στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (4%) σε σχέση με την ομάδα της δαλτεπαρίνης (11%). Μάλιστα το ποσοστό εμφάνισης μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες ασθενών (6% και 4% αντίστοιχα). Στην υποομάδα των ασθενών που έπασχαν από κακοήθεια του γαστρεντερικού συστήματος βρέθηκε πως η ριβαροξαμπάνη τριπλασιάζει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σχέση με τη δαλτεπαρίνη (36% έναντι 11%).

3.1.2 Παθολογικοί ασθενείς με εγκεφαλική (ενδοκράνια) αιμορραγία

Οι ασθενείς με αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελούν μία ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών καθώς έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE σε συνδυασμό με κίνδυνο επιδείνωσης και επέκτασης της ενδοκράνιας αιμορραγίας. Ο κίνδυνος ανάπτυξης VTE στους ασθενείς αυτούς φαίνεται να είναι 4πλάσιος σε σχέση με τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί καθώς οι ασθενείς συχνά δε λαμβάνουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή λόγω της εγκεφαλικής αιμορραγίας, με τους παράγοντες κινδύνου ωστόσο για VTE να συνυπάρχουν (π.χ. παράλυση κάτω άκρου, παρατεταμένη ακινησία για > 3ημέρες).¹⁵ Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Maurizio Paciaroni et al., η χρήση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής για τη πρόληψη της VTE σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία φάνηκε να είναι ασφαλής.¹⁶ Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 73 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ενοξαπαρίνη 40mg o.d. ή σε placebo, με τη χορήγηση της ενοξαπαρίνης να ξεκινά 72 ώρες μετά το αιμορραγικό συμβάν. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως VTE στις 10 ημέρες εμφανίστηκε στο 15.8% των ασθενών της ομάδας της ενοξαπαρίνης και στο 20% της ομάδας του placebo (RR 0.79 [95% CI 0.29–2.12]), χωρίς να παρουσιαστεί επιδείνωση της εγκεφαλικής αιμορραγίας. Ωστόσο, όπως αναφέρουν και οι συγγραφείς δεν υπήρχε ισχυρή απόδειξη του παραπάνω συμπεράσματος λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων στη μελέτη.

Ωστόσο, σε μια μετα-ανάλυση του 2020 που συμπεριέλαβε 9 μελέτες με συνολικό αριθμό 4055 ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αναδείχθηκε πως η προφυλακτική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για τη πρόληψη της VTE ήταν ασφαλής.¹⁵ Στο πλαίσιο θρομβοπροφύλαξης για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν οι LMWH και η UFH, οι οποίες χορηγήθηκαν από τη 2^η έως την 7^η ημέρα από το συμβάν και η χρήση των οποίων φάνηκε να μην αυξάνει κλινικά σημαντικά ούτε το μέγεθος του ενδοκράνιου αιματώματος, ούτε τη συνολική θνητότητα. Έτσι οι συγγραφείς προτείνουν τη χρήση φαρμακευτικής προφύλαξης από VTE σε ασθενείς με εγκεφαλική αιμορραγία. Ακόμα μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2022 συμφωνεί με τα παραπάνω δεδομένα.¹⁷ Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με εγκεφαλική αιμορραγία φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής εμβολής (odds ratio [OR]: 0.34, 95% CI: 0.15-0.80, P = 0.01), χωρίς να υπάρχει επιδείνωση του αιματώματος (OR:1.34; [95% CI: 0.58-3.12], P = 0.49), της εστιακής νευρολογικής σημειολογίας (OR:1.36; [95% CI: 0.57 - 3.23], P = 0.48) και της ολικής θνητότητας (OR:0.90; [95% CI: 0.68-1.19], P = 0.46).

Όσον αφορά τον κατάλληλο χρόνο έναρξης της προφύλαξης από VTE στους ασθενείς αυτούς, σύμφωνα με τη μελέτη των C. Qian et al., η πρώιμη έναρξη (>24 ώρες) φαίνεται να είναι εξίσου ασφαλής με την όψιμη (>72 ώρες) έναρξη, καθώς δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιδείνωση του αιματώματος, της θνητότητας και της εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών μεταξύ των ασθενών των 2 παραπάνω ομάδων.¹⁸

3.1.3 Παθολογικοί ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Οι ασθενείς που πάσχουν από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν 50% κίνδυνο εμφάνισης DVT στην περίπτωση που δεν λάβουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή.¹⁹ Έτσι, σύμφωνα και με την αναθεωρημένη έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών του 2019 από την American Heart Association και από την American Stroke Association για την προφύλαξη των ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, προτείνονται τα εξής:

- Ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό που υποβάλλονται σε θρομβόλυση: Χρήζουν μηχανικής θρομβοπροφύλαξης με συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης (intermittent pneumatic compression – IPC) από την εισαγωγή τους, σε συνδυασμό με φαρμακευτική προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή η οποία αρχίζει τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη θρομβόλυση προς μείωση του κινδύνου αιμορραγικής μετατροπής.
- Ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό που δεν υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση: Χρήζουν μηχανικής θρομβοπροφύλαξης με IPC από την εισαγωγή τους, καθώς και χαμηλή δόση προφυλακτικής αντιπηξίας με LMWH ή UFH.
- Ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό ήδη υπό αντιπηκτική αγωγή για άλλη αιτία: Χρήζουν μηχανικής θρομβοπροφύλαξης με IPC και χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής με LMWH ή UFH για το χρονικό διάστημα που έχει διακοπεί η θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή.
- Ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό που έχουν απόλυτες αντενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή: Χρήζουν μόνο μηχανικής θρομβοπροφύλαξης με IPC.

Παρόλα αυτά είναι σημαντικό να σημειωθεί πως η χρήση των LMWH και της UFH σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ως θρομβοπροφύλαξη, σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Whiteley W.N. που δημοσιεύτηκε στο Lancet, δεν οδήγησε σε μείωση της ολικής θνητότητας στους ασθενείς της κατηγορίας αυτής.²⁰

3.1.4 Παθολογικοί ασθενείς με γαστρεντερική αιμορραγία

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται στο πλαίσιο μιας αιμορραγίας του γαστρεντερικού συστήματος, έχουν -όπως όλοι οι νοσηλευόμενοι παθολογικοί ασθενείς- αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης VTE. Στους ασθενείς αυτούς, εφόσον έχει σταματήσει η οξεία φάση της ενεργούς αιμορραγίας, χρειάζεται μία προσεκτική προσέγγιση στη χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής λόγω του αυξημένου κινδύνου επανεμφάνισης ή επιδείνωσης της αιμορραγίας του πεπτικού συστήματος. Σύμφωνα με τη μελέτη του 2015 των Neel Malhotra et al., δεν υπήρξε τελικά στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανάπτυξη VTE μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με αιμορραγία του γαστρεντερικού που είτε έλαβαν είτε όχι προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή στο πλαίσιο προφύλαξης από VTE.²¹ Πιο αναλυτικά, έγινε καταγραφή και ένταξη 504 ασθενών με αιμορραγία πεπτικού που νοσηλεύτηκαν στο London Health Sciences Center του Λονδίνου το χρονικό διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 2007 και Δεκεμβρίου 2008. Από τους ασθενείς, το 69.4% παρουσίαζε αιμορραγία του κατώτερου πεπτικού συστήματος και το 30.4% αιμορραγία ανώτερου πεπτικού. Η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή που χρησιμοποιήθηκε αφορούσε είτε UFH ή LMWH και χορηγήθηκε συνολικά στο 21.2% των ασθενών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση VTE μεταξύ των ασθενών που έλαβαν προφυλακτική αντιπηξία (2.8%) σε σχέση με εκείνους που δεν έλαβαν κάποια προφύλαξη (1.2%), με το συνολικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου να είναι 4%. Οι συγγραφείς κατέληξαν πως οι ασθενείς στους οποίους συνυπάρχουν και άλλα χαρακτηριστικά που τους καθιστούν αυξημένου κινδύνου για θρομβωτική επιπλοκή ίσως είναι εκείνοι που χρήζουν προφύλαξη από VTE, ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν και από άλλες αντίστοιχες μελέτες.

Σημειώνεται πως στη φάση της ενεργούς αιμορραγίας από το πεπτικό σύστημα, όπως αναλύθηκε και παραπάνω, είναι αντένδειξη η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μιας και η αιμορραγία θεωρείται κλινικά σημαντική και δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή.

3.2 Νοσηλεύόμενοι Χειρουργικοί ασθενείς

Οι χειρουργικοί ασθενείς που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Το παραπάνω οφείλεται και στην παρατεταμένη ακινησία των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργείο, ειδικά εφόσον αυτή ξεπερνάει το διάστημα των 3 ημερών. Όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος, τα Caprini και Rodgers scores χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση των χειρουργικών ασθενών σε ομάδες κινδύνου για ανάπτυξη φλεβοθρόμβωσης. Έτσι, οι ασθενείς πολύ χαμηλού κινδύνου δεν χρήζουν κάποιας προφυλακτικής παρέμβασης, ενώ οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου χρειάζεται να λάβουν είτε μηχανική ή φαρμακευτική προφύλαξη από VTE.²² Ακόμη, ασθενείς ενδιάμεσου ή/ και υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επιπλοκών χρειάζεται να λάβουν φαρμακευτική προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή με ή χωρίς συνδυασμό μηχανικών μέτρων προφύλαξης από VTE.

Παρακάτω παρουσιάζονται συχνές στην κλινική πρακτική κατηγορίες χειρουργικών ασθενών και ο βέλτιστος τρόπος προφύλαξής τους από θρομβωτικά συμβάντα.

3.2.1 Επεμβάσεις γενικής χειρουργικής (κοιλιακής χώρας και πυέλου)

Σύμφωνα με την 9^η έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών του American College of Chest Physicians, για τους χειρουργικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις ειδικότητας γενικής χειρουργικής, όπως στα χειρουργεία της κοιλιακής χώρας και της πυέλου προτείνονται τα εξής:²³

- Ασθενείς πολύ χαμηλού κινδύνου για VTE (<0.5%)
(Rodgers score <7 ή Caprini score = 0):
Προτείνεται μόνο η γρήγορη κινητοποίηση των ασθενών, χωρίς κάποιο επιπλέον μηχανικό (Grade 2C) ή φαρμακευτικό (Grade 1B) μέσο θρομβοπροφύλαξης.
- Ασθενείς χαμηλού κινδύνου για VTE (1.5%)
(Rodgers score 7-10 ή Caprini score = 1-2):
Προτείνεται μόνο η μηχανική θρομβοπροφύλαξη (Grade 2C) με τη μορφή διαλείπουσας συμπίεσης
- Ασθενείς μέτριου κινδύνου για VTE (3%) και χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου
(Rodgers score >10 ή Caprini score = 3-4, Improve Bleeding score <7):
Προτείνεται μόνο η γρήγορη κινητοποίηση των ασθενών, χωρίς κάποιο επιπλέον μηχανικό (Grade 2C) ή φαρμακευτικό (Grade 1B) μέσο θρομβοπροφύλαξης.
- Ασθενείς μέτριου κινδύνου για VTE (3%) και υψηλού αιμορραγικού κινδύνου

(Rodgers score >10 ή Caprini score = 3-4, Improve Bleeding score ≥ 7):

Προτείνεται η μηχανική θρομβοπροφύλαξη (Grade 2C) με τη μορφή διαλείπουσας συμπίεση λόγω του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών.

- Ασθενείς υψηλού κινδύνου για VTE (6%)

(Caprini score ≥ 5):

Προτείνεται η προφυλακτική αγωγή με LMWH (Grade 1B) με ή χωρίς την προσθήκη μηχανικών μέσων, με τη μορφή των ελαστικών καλτσών συμπίεσης. (Grade 2C)

3.2.2 Αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου

Όσον αφορά τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροπλαστική γόνατος και αρθροπλαστική ισχίου, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης VTE καθώς οι ασθενείς θα χρειαστεί να παραμείνουν για αρκετές ημέρες κατακεκλιμένοι μετεγχειρητικά. Για το σκοπό αυτό, ως μέσα θρομβοπροφύλαξης, μπορούν να χορηγηθούν αντιπηκτικά όπως οι LMWH αλλά και τα DOAC. Ακόμη, ο αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας ασπιρίνη φαίνεται να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρόληψη της VTE σε αυτούς τους ασθενείς αντί των προαναφερθέντων αντιπηκτικών παραγόντων. Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Gulraj S. Matharu et al., η ασπιρίνη όταν συγκρίθηκε με τις LMWH και τα DOAC βρέθηκε να έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της VTE, χωρίς να αυξάνει σημαντικά περισσότερο τις αιμορραγικές επιπλοκές.²⁴ Πιο συγκεκριμένα, επρόκειτο για μια μετα-ανάλυση 13 τυχαιοποιημένων μελετών με 6060 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου και έλαβαν ως θρομβοπροφύλαξη είτε ασπιρίνη, ή LMWH, ή ριβαροξαμπάνη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση VTE και το δευτερογενές σημείο η εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η ασπιρίνη είχε παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας με τις LMWH (RR, 0.76; 95% CI, 0.37-1.56) και τη ριβαροξαμπάνη (RR, 1.52; 95% CI, 0.56-4.12).

Παρόμοια αποτελέσματα αναδείχθηκαν σε άλλη μια μελέτη του 2022 στην οποία αναλύθηκαν δεδομένα από ένα σύνολο 29.264 ασθενών που χειρουργήθηκαν στο γόνατο ή στο ισχίο.²⁵ Για το σκοπό αυτό οι ασθενείς έλαβαν ως θρομβοπροφύλαξη έναν από τους παρακάτω παράγοντες: ασπιρίνη, ενοξαπαρίνη, απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη. VTE εμφανίστηκε στο 1,19% των ασθενών μετά από παρακολούθηση ενός μηνός. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε πως δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά αναλόγως το σκεύασμα που χορηγήθηκε και πως κυρίαρχοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση VTE ήταν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ασθενών (προηγούμενο ιστορικό VTE, άρρεν φύλο κ.ά.).

Αντιθέτως, σε άλλη μία μελέτη οι ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος χωρίστηκαν σε δύο ομάδες.²⁶ Η πρώτη ομάδα έλαβε ασπιρίνη 100mg/ημέρα και η δεύτερη ομάδα ενοξαπαρίνη 40mg/ημέρα, με χρόνο παρακολούθησης 35 και 14 ημέρες εφόσον το χειρουργείο αφορούσε το ισχίο ή το γόνατο αντίστοιχα. Με τελικό καταληκτικό σημείο την εμφάνιση VTE φάνηκε πως η ομάδα ασθενών υπό ασπιρίνη βρισκόταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο (3,45%) για ανάπτυξη θρομβωτικού επεισοδίου σε σχέση με την ομάδα της ενοξαπαρίνης (1,82%), (estimated difference, 1.97%; 95% CI, 0.54%-3.41%). Τέλος, όσον αφορά τα DOAC φαίνεται πως αποτελούν μια αποτελεσματική και ασφαλή επιλογή ως θρομβοπροφύλαξη στις περιπτώσεις αρθροπλαστικής ισχίου και γόνατος. Η μελέτη των Blin et al. σύγκρινε τις LMWH με τα DOAC σε χειρουργικούς ασθενείς των παραπάνω κατηγοριών και το αποτέλεσμα ήταν πως τα DOAC ήταν αποτελεσματικότερα στη πρόληψη της VTE (0.9%) σε σχέση με τις LMWH (2,5%), με παρόμοια ποσοστά αιμορραγίας.²⁷ Μάλιστα όταν συγκρίθηκαν τα DOAC μεταξύ τους σε μία προοπτική μελέτη του 2020 με 2431 αντίστοιχους ασθενείς βρέθηκε πως πλην της συνολικά χαμηλής εμφάνισης VTE (2%) με τη χρήση των DOAC, η ριβαροξαμπάνη πιθανώς να υπερτερεί της απιξαμπάνης και της νταμπιγκατράνης στους ασθενείς αυτούς ως θρομβοπροφύλαξη (0,8% έναντι 2,6%).²⁸

3.2.3 Κατάγματα άκρων

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν κάποιο σοβαρό κάταγμα στα άκρα και πρόκειται να υποβληθούν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση για αποκατάσταση της βλάβης, βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών.²⁹ Ένας από τους κυριότερους παράγοντες είναι η παρατεταμένη ακινησία την οποία υπόκεινται οι ασθενείς και είναι σημαντικό να λάβουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή για προστασία από εμφάνιση VTE, με συνήθη επιλογή τις LMWH. Ωστόσο, η μελέτη των Robert V O' Toole et al. έδειξε πως η ασπιρίνη μπορεί να αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή σε αυτή την κατηγορία ασθενών.³⁰ Πρόκειται για μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη του 2023 που συμπεριέλαβε 12.211 ασθενείς με κάταγμα κάποιου άκρου. Από τους ασθενείς, το 50% έλαβε ασπιρίνη ως προφύλαξη από VTE, με τους άλλους μισούς να λαμβάνουν για τον ίδιο σκοπό LMWH. Ως πρωτογενή και δευτερογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν ο θάνατος (all cause mortality) στις 90 ημέρες και η εμφάνιση VTE (ΠΕ ή DVT) αντίστοιχα. Όσον αφορά τα δευτερογενή σημεία, DVT παρουσιάστηκε στο 2,51% των ασθενών υπό ασπιρίνη και στο 1,71% των ασθενών υπό LMWH, ενώ ΠΕ εμφανίστηκε στο 1,5% των ασθενών τόσο της μίας όσο και της άλλης ομάδας. Στατιστικά σημαντική διαφορά δεν υπήρξε ούτε στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (0,78% έναντι

0,73%

αντίστοιχα).

Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και σε ακόμη μία μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν οι LMWH με την ασπιρίνη σε ασθενείς με κατάγματα άκρων.³¹ Από τη μελέτη αυτή προέκυψε πως ενώ η βέλτιστη αντιθρομβωτική προφύλαξη σε ασθενείς με κατάγματα είναι ακόμη υπό έρευνα, η ασπιρίνη κερδίζει ολοένα και μεγαλύτερο ρόλο στο πλαίσιο θρομβοπροφύλαξης σε αυτούς τους ασθενείς.

3.2.4 Χειρουργεία σπονδυλικής στήλης

Οι ασθενείς που χειρουργούνται στη σπονδυλική στήλη έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Σύμφωνα με τη μελέτη των Ji Hyun Park et al, ο κίνδυνος ανάπτυξης VTE σε 21.261 χειρουργημένους στη σπονδυλική στήλη ασθενείς (εκ των οποίων το 7,9% του συνόλου είχε λάβει θρομβοπροφύλαξη) ήταν 2,1%.³² Γενικώς, οι πιο επικίνδυνοι για την εμφάνιση VTE παράγοντες στους ασθενείς αυτούς φαίνεται να είναι η μεγάλη διάρκεια της επέμβασης, η αυξημένη ηλικία, το θήλυ φύλο, η ανάγκη μεταγγίσεων συμπτωκνωμένων ερυθρών και οι συννοσηρότητες όπως η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης.³³ Από μία μελέτη του 2021 που συμπεριέλαβε 526 ασθενείς με τραύμα στη σπονδυλική στήλη με ανάγκη χειρουργικής αποσυμπίεσης, φαίνεται πως η έναρξη προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής μέσα στις πρώτες 48 ώρες από το χειρουργείο ίσως είναι ασφαλής, καθώς μείωσε το ποσοστό εμφάνισης DVT, χωρίς να παρατηρηθεί μεγαλύτερη ανάγκη σε μεταγγίσεις ή μεγαλύτερη πτώση του αιματοκρίτη.³⁴ Όσον αφορά τα DOAC, ίσως έχουν θέση στο πλαίσιο θρομβοπροφύλαξης σε αυτή την κατηγορία ασθενών, καθώς παρουσιάζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τις LMWH, ωστόσο πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες για να εξαχθούν πιο ασφαλή συμπεράσματα από τη χρήση τους σε χειρουργημένους στη σπονδυλική στήλη ασθενείς.³⁵

3.2.5 Χειρουργικοί ασθενείς με καρκίνο

Είναι γνωστό εδώ και πολλά έτη πως οι ασθενείς που πάσχουν από κάποιας μορφής κακοήθεια έχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.³⁶ Οι ασθενείς αυτοί, πλην του αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου, παρουσιάζουν ταυτόχρονα και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο με αποτέλεσμα η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιπηκτικής τους αγωγής να αποτελεί σημείο που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής.

Ως γενικός κανόνας από τις αναθεωρημένες οδηγίες της ASCO για τους ασθενείς με ενεργή κακοήθεια που πρόκειται να χειρουργηθούν στο πλαίσιο της βασικής τους νόσου, η θρομβοπροφύλαξη συστήνεται να ξεκινά προ του χειρουργείου και να συνεχίζει μετά από αυτό για τουλάχιστον 7-10 ημέρες, λόγω του κινδύνου θρομβωτικών επιπλοκών.¹⁴ Τα αντιπηκτικά που προτείνεται να χρησιμοποιούνται ως θρομβοπροφύλαξη είναι η UFH, η LMWH και η φονταπαρινόξη. Μάλιστα σε χειρουργεία αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου όπως οι μείζονες επεμβάσεις μεγάλης χρονικής διάρκειας, τα χειρουργεία ελάσσονος πυέλου και τα λαπαροσκοπικά χειρουργεία της κοιλιακής χώρας φαίνεται ωφέλιμη η παράταση της μετεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης με LMWH έως και 30 ημέρες, ειδικά σε ασθενείς με high-risk χαρακτηριστικά για θρομβωτικές εκδηλώσεις.³⁶ Πιο αναλυτικά, αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου ασθενείς με κακοήθεια θεωρούνται εκείνοι με Khorana score ≥ 3 , με το Khorana score να αναλύεται παρακάτω.

Πίνακας 12. Khorana score

Χαρακτηριστικά ασθενών	Βαθμολογία
Εστία καρκίνου:	
<i>Πολύ υψηλού κινδύνου:</i> εγκεφάλου, στομάχου, παγκρέατος	2
<i>Υψηλού κινδύνου:</i> πνεύμονος, λέμφωμα, αναπαραγωγικού και ουρολογικού συστήματος (πλην προστάτη και μυελώματος)	1
<i>Χαμηλού κινδύνου:</i> στήθους, πρωκτού/ορθού, κεφαλής, τραχήλου	0
Αιμοπετάλια $> 350 \times 10^6$ /uL	1
Λευκά αιμοσφαίρια $> 11 \times 10^3$ /uL	1
Αιμοσφαιρίνη < 10 g/dL ή χρήση αυξητικών παραγόντων ερυθρών	1
BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$	1
score=0: χαμηλού κινδύνου, score=1-2: ενδιάμεσου κινδύνου, score ≥ 3 : υψηλού κινδύνου	

Ακόμη, στους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση σχετιζόμενη με τον καρκίνο ανήκουν τα εξής: γυναικείο φύλο, αυξημένη ηλικία, αφρικανική φυλή, συννοσηρότητες όπως σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, αθηροσκλήρωση, θρομβοφιλία, εστία καρκίνου, ιστοπαθολογικά ευρήματα καρκίνου, προχωρημένου σταδίου και μεταστατικός καρκίνος, ενδονοσοκομειακές νοσηλείες, χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, χημειοθεραπεία, αυξημένα D-dimers, προ της χημειοθεραπείας αυξημένα αιμοπετάλια > 350.000 /uL και λευκά αιμοσφαίρια > 11.000 /uL, καθώς και αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα, CRP και παράγοντα von Willebrand.

Όσον αφορά τα DOAC, φαίνεται πως με τη χρήση τους ως μέσο θρομβοπροφύλαξης αυξάνει ο κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών σε χειρουργικούς ασθενείς με κακοήθειες αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου, όπως του γαστρεντερικού συστήματος και πιθανώς του ουροποιητικού συστήματος. Το παραπάνω υποστηρίζεται από διάφορες μελέτες όπως αυτή των Jwa Hoon Kim et al., στην οποία ασθενείς με κακοήθεια του γαστρεντερικού έλαβαν είτε DOAC ή LMWH ως προφύλαξη από VTE, με κλινικά σημαντική αιμορραγία να εμφανίζεται στο 34,1% των ασθενών υπό DOAC σε αντίθεση με το 13% των ασθενών υπό δαλτεπαρίνη.³⁷ Ομοίως, μία έρευνα του 2021 αναφέρει πως προς το παρόν είναι πιο δόκιμο οι ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με LMWH αντί των DOAC λόγω του ασφαλέστερου προφίλ των φαρμάκων στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, τουλάχιστον έως ότου μελλοντικές έρευνες αναδείξουν διαφορετικά στοιχεία.³⁸

Στη συστηματική ανασκόπηση των Charbel F Matar et al., όταν συγκρίθηκαν οι UFH, LMWH και φονταπαρινόξη μεταξύ τους στο πλαίσιο προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης σε 9771 ασθενείς με ενεργή κακοήθεια που επρόκειτο να υποβληθούν σε χειρουργείο, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά αποτελεσματικότητας μεταξύ τους που να υποδεικνύει πως κάποια από τις προαναφερθείσες ουσίες υπερέχει των υπολοίπων.³⁹ Ομοίως, δε φάνηκε υπεροχή κάποιας ουσίας όσον αφορά τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, ενώ οι LMWH φάνηκαν ασφαλέστερες για τον κίνδυνο εμφάνισης αιματώματος στη περιοχή του τραύματος. Όσον αφορά γυναίκες ασθενείς που πάσχουν από κακοήθεια του γεννητικού τους συστήματος, όταν συγκρίθηκε η LMWH ενοξαπαρίνη με την απιξαμπάνη στο πλαίσιο μετεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης σε 400 πάσχουσες από γυναικολογικής φύσεως κακοήθεια ασθενείς, δε βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα των δύο ουσιών (συγκεκριμένα με τη χρήση απιξαμπάνης υπήρξε 1% κίνδυνος για VTE έναντι 1,5% με τη χρήση ενοξαπαρίνης).⁴⁰ Σημειώνεται πως και οι δύο αντιπηκτικοί παράγοντες εμφάνισαν ίδιο ποσοστό μείζονων αιμορραγιών (0,5%). Ακόμη, στη μελέτη των Pablo Marques de Marino et al. που περιλάμβανε επίσης ασθενείς με γυναικολογικές κακοήθειες, η παράταση της μετεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης με ενοξαπαρίνη για 28 ημέρες δεν φάνηκε να υπερέχει της συνηθισμένης επταήμερης χορήγησης αντιπηξίας.⁴¹

3.3 Νοσηλευόμενοι ασθενείς σε ΜΕΘ

Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης θρομβοεμβολικών επιπλοκών με την επίπτωση εμφάνισης VTE σε νοσηλευόμενους ασθενείς στις ΜΕΘ να κυμαίνεται από 5% έως 31%, ποσοστό σημαντικά μεγαλύτερο από αυτό (0.5%) των νοσηλευόμενων ασθενών σε άλλες κλινικές μη αυξημένης φροντίδας.⁴² Σημαντικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για τον μεγαλύτερο κίνδυνο VTE σε αυτούς τους ασθενείς αποτελούν ο μηχανικός αερισμός και η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων που χρησιμοποιούνται συχνά σε μονάδες εντατικής θεραπείας.⁴³ Ακόμη, η συχνή χρήση αναισθητικών, αναλγητικών και μουςκαρινικών παραγόντων στις ΜΕΘ αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες για την ανάπτυξη θρομβωτικών επιπλοκών.³ Συνυπολογίζοντας επίσης την παρατεταμένη ακινησία των ασθενών αυτών και τις πολλαπλές συννοσηρότητες (κακοήθειες, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, παχυσαρκία) που μπορεί να συνυπάρχουν, η χρήση παραγόντων για προφύλαξη από τη VTE καθίσταται επιβεβλημένη στην κατηγορία αυτών των ασθενών. Εδώ και αρκετά έτη είναι γνωστό πως οι ασθενείς που φέρουν ένα μείζονα τραυματισμό και νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας έχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση μίας θρόμβωσης. Ήδη από τη μελέτη του 1996 των William H Geerts et al. που είχε δημοσιευτεί στο The New England Journal of Medicine είχε αναδειχθεί πως η θρομβοπροφύλαξη με τη χρήση των LMWH ήταν αποτελεσματικότερη και εξίσου ασφαλής σε σχέση με τη χορήγηση UFH για τον ίδιο σκοπό σε αυτούς τους ασθενείς.⁴⁴ Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη αυτή, 265 βαρέως πάσχοντες ασθενείς με μείζον τραύμα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, με την πρώτη να λαμβάνει UFH σε δόση 5000U b.i.d. και τη δεύτερη ενοξαπαρίνη 30mg b.i.d. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως υπήρξε μία μείωση της τάξης του 30% στην εμφάνιση DVT (εγγύς και άπω) στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας, με τη μείωση να φτάνει και ως το 58% για τις εγγύς θρομβώσεις. Τα επόμενα έτη που ακολούθησαν, δημοσιεύτηκαν περισσότερες μελέτες που υποστήριζαν τα ίδια συμπεράσματα, όπως φαίνεται και από ένα άρθρο του 2000 που αναφέρει πως η προφύλαξη από VTE σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ είναι πιο αποτελεσματική με τη χρήση LMWH έναντι της UFH.⁴⁵ Στο ίδιο άρθρο μάλιστα αναγράφεται πως μία υψηλότερη από τις συνήθεις δόσεις των LMWH έχει καλύτερα αποτελέσματα από μία χαμηλή δόση στο πλαίσιο εμφάνισης VTE σε ασθενείς σε ΜΕΘ που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση. Ομοίως, μια δεκαετία αργότερα από τους Kochawan Boonyawat et al. αναφέρεται πως οι LMWH ίσως αποτελούν πιο αποτελεσματική μέθοδο θρομβοπροφύλαξης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε μονάδες αυξημένης φροντίδας,⁴⁶ ωστόσο καταλήγουν πως το παραπάνω συμπέρασμα πρέπει να διαπιστωθεί και από περισσότερες μεγάλες μελέτες

Έτσι, φτάνοντας σε πιο πρόσφατες μελέτες, τουλάχιστον 20 έτη μετά τις αρχικές αυτές δημοσιεύσεις, βλέπουμε παρόμοια με τις προηγούμενες μελέτες αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα στη μετα-ανάλυση των Shannon M Fernando et al. του 2021, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 9619 ασθενείς νοσηλεύόμενοι σε ΜΕΘ, βρέθηκε πως οι LMWH μείωσαν με βεβαιότητα τον κίνδυνο εμφάνισης VTE (OR, 0.59 [95% credible interval [CrI], 0.33-0.90]), ενώ η UFH ως μέσο θρομβοπροφύλαξης ίσως μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης VTE (OR, 0.82 [95% CrI, 0.47-1.37]).⁴⁷ Το συμπέρασμα ήταν πως οι LMWH φαίνονται αποτελεσματικότερες σε σχέση με τη UFH στην πρόληψη εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών σε πάσχοντες ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Μάλιστα βρέθηκε πως η προσθήκη μηχανικών μέσων θρομβοπροφύλαξης στη φαρμακευτική θεραπεία δεν έδειξε σαφή αποτελέσματα υπεροχής έναντι της προφύλαξης μόνο με φαρμακευτικά μέσα.

Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, η αναμενόμενη προτίμηση στη χορήγηση LMWH στην προαναφερθείσα κατηγορία των ασθενών επιβεβαιώνεται και στη μελέτη των Li Li et al. του 2021, στην οποία οι LMWH ήταν οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες αντιπηκτικές ουσίες στους νοσηλεύόμενους ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας (74,9%).⁴² Συνολικά καταγράφηκαν 940 ασθενείς από 54 ΜΕΘ διαφορετικών νοσοκομείων της Κίνας, από τους οποίους το 90% έλαβε προφύλαξη με αντιπηκτικό παράγοντα. Οι άλλες λιγότερο δημοφιλείς επιλογές θρομβοπροφύλαξης πλην των LMWH ήταν με σειρά συχνότητας κάποιοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες (17,6%), η UFH (3%) και η βαρφαρίνη (2,5%). Με τη χρήση των παραπάνω φαρμακευτικών ουσιών, η DVT εμφανίστηκε συνολικά στο 6,2% των ασθενών.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υπάρχουν ασθενείς που στο πλαίσιο θρομβοπροφύλαξης λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακούς αντί για αντιπηκτικούς παράγοντες. Όσον αφορά λοιπόν τα αντιαιμοπεταλιακά, σύμφωνα με τη μελέτη των Ena Gupta et al., στην οποία καταγράφηκαν 193 ασθενείς σε ΜΕΘ υπό μηχανικό αερισμό για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 72 ωρών, η ασπιρίνη φάνηκε ως μια πιθανή και αποτελεσματική εναλλακτική για την πρόληψη της VTE (OR 0.39, 95% CI 0.16–0.94; $p=0.036$) έναντι των αντιπηκτικών παραγόντων UFH και LMWH.⁴³ Όσον αφορά τη χρήση των DOAC στο πλαίσιο θρομβοπροφύλαξης νοσηλευόμενων ασθενών σε ΜΕΘ, δεν υπάρχουν προς το παρόν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες από τις οποίες μπορούν να εξαχθούν με ασφάλεια συμπεράσματα. Πιο συγκεκριμένα, έχουν διεξαχθεί έρευνες που μελετούν τη χρήση των DOAC σε νοσηλεύόμενους ασθενείς εκτός ΜΕΘ, ενώ άλλες μελέτες, κάνοντας αναγωγή των αποτελεσμάτων τους σε ασθενείς εντός ΜΕΘ έδειξαν πως δεν υπάρχει σαφής υπεροχή τους όσον αφορά την ισορροπία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για την πρόληψη από VTE.^{48,9,10,49} Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως οι μελέτες αυτές σχεδιάστηκαν για να συγκρίνουν κυρίως τη συνήθη διάρκεια χορήγησης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής με μια πιο

εκτεταμένη διάρκεια και δεν είχαν ως πρωταρχικό στόχο να ελέγξουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των DOAC στους παραπάνω ασθενείς.⁵⁰ Έτσι, παρότι τα DOAC είναι σαφώς αποτελεσματικά για τη θεραπεία της DVT και της ΠΕ/ΠΕ, φαίνεται πως για την πρόληψη αυτών, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών με τη χρήση τους τα καθιστούν προς το παρόν ακατάλληλα ως επιλογή. Εξαίρεση στο παραπάνω ίσως αποτελεί η μπετριξαμπάνη, η οποία λόγω του πιο ασφαλούς φαρμακοδυναμικού προφίλ της είναι το μόνο DOAC που έχει λάβει έγκριση από τον FDA ως επιλογή για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ.⁵¹ Σημειώνεται πως η μπετριξαμπάνη, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν είναι διαθέσιμη στην Ελλάδα.

3.3.1 Νοσηλευόμενοι με νόσο Covid-19 ασθενείς σε ΜΕΘ

Μια ειδική κατηγορία ασθενών που προέκυψε με την έλευση της πανδημίας Covid-19 είναι εκείνοι που πάσχουν σοβαρά από νόσο Covid και νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Η νόσος Covid-19 πρόκειται κατά βάση για μία ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού που ωστόσο έχει βρεθεί πως αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης αγγειακών (φλεβικών και αρτηριακών) θρομβώσεων.⁵² Μεταξύ αυτών, οι συχνότερες θρομβωτικές επιπλοκές φαίνεται να είναι η DVT και η πνευμονική εμβολή (ΠΕ/ΠΕ). Μάλιστα, ο κίνδυνος εμφάνισης VTE αυξάνει σημαντικά στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ σε σχέση με τους νοσηλευόμενους σε απλές κλίνες και μπορεί να φθάσει σε ποσοστό το 25-30% των ασθενών αυτών.⁵³ Οι κυριότεροι μηχανισμοί που εξηγούν το παραπάνω γεγονός είναι πως ο ιός Covid-19 οδηγεί σε μια αυξημένη υπερπηκτική κατάσταση που οδηγεί σε θρομβώσεις μεγάλων αγγείων, καθώς επίσης μπορεί να προκαλέσει άμεσα βλάβη στο ενδοθήλιο των αγγείων με αποτέλεσμα τοπικές μικροθρομβώσεις. Έτσι, ακόμα και οι ασθενείς που λαμβάνουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή έχει βρεθεί πως έχουν αυξημένο κίνδυνο για VTE όταν συγκρίνονται με ασθενείς χωρίς νόσο Covid-19.⁵⁴ Η μελέτη των Parham Sadeghipour et al. του 2021 ήταν μια πολυκεντρική (από 10 κέντρα) τυχαιοποιημένη 2x2 μελέτη που θέλησε να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της συνήθους προφυλακτικής δόσης μίας LMWH (συγκεκριμένα της ενοξαπαρίνης) σε σχέση με μια ενδιάμεση δόση.⁵⁵ Ως συνήθης προφυλακτική δόση ορίστηκε η χορήγηση ενοξαπαρίνης 40mg και ως ενδιάμεση δόση η χορήγηση ενοξαπαρίνης 1mg/kg σωματικού βάρους. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση κάποιας θρόμβωσης, φλεβικής ή αρτηριακής και το διάστημα παρακολούθησης των ασθενών ήταν 30 ημέρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο κατηγοριών καθώς το καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε στο 45,7% και 44,1% των ασθενών που έλαβαν ενδιάμεση και συνήθη δόση αντίστοιχα. Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη των Alex C. Spyropoulos et al., όταν συγκρίθηκε η συνήθης και η ενδιάμεση δόση θρομβοπροφύλαξης με τη

θεραπευτική δόση LMWH, βρέθηκε πως η τελευταία οδήγησε σε σαφή μείωση των μείζονων θρομβωτικών συμβάντων στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με νόσο Covid-19.⁵⁶ Πιο συγκεκριμένα, η θεραπευτική δόση της ενοξαπαρίνης ορίστηκε ως 1mg/kg b.i.d και το μείζον καταληκτικό σημείο ήταν ομοίως η εμφάνιση φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης. Από τους 253 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, το 49% αυτών έλαβαν τη συνήθη/ ενδιάμεση δόση και το 51% τη θεραπευτική δόση, με το μείζον καταληκτικό σημείο να εμφανίζεται αντίστοιχα σε ποσοστό 41,9% και 28,7%. Το παραπάνω αποτέλεσμα ωστόσο συνοδεύτηκε από μία μικρή αύξηση στην εμφάνιση μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών (1,6% έναντι 4,7%). Έτσι, η θεραπευτική δόση LMWH ίσως έχει ρόλο στην προφύλαξη των ασθενών με σοβαρή νόσο Covid-19 για την οποία χρειάζεται να νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, με αυξημένη προσοχή για εμφάνιση αιμορραγικών συμβάντων.

Η μεγάλη συχνότητα VTE που επιπλέκει τους νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ ασθενείς με νόσο Covid-19 οδήγησε στη σκέψη της προληπτικής απεικόνισης με υπέρηχο κάτω άκρων ή και με αξονική τομογραφία, ακόμα και σε εκείνους που συγχορηγείται προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή. Έτσι, παρότι στους ασθενείς εκτός ΜΕΘ τα αυξημένα d-dimers αποτελούν έναν εργαστηριακό δείκτη που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη επαγρύπνηση για έλεγχο DVT με υπέρηχο κάτω άκρων, στους ασθενείς σε ΜΕΘ ίσως είναι δικαιολογημένη η πρόωρη απεικόνιση με υπέρηχο για την εμφάνιση DVT στους ασθενείς υπό προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή ανεξαρτήτως των τιμών d-dimers.⁵⁷ Αντιθέτως, η προληπτική απεικόνιση σε όλους τους νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ ασθενείς με Covid-19 με αξονική τομογραφία πνευμονικών αγγείων με σκιαγραφικό δε φαίνεται να είναι ούτε πρακτικά εφικτή αλλά ούτε και ασφαλής μιας και η μετακίνηση ρουτίνας βαρέως πασχόντων ασθενών θεωρείται επικίνδυνη για την υγεία τους.

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή αποτελεί αναπόσπαστο μέρος στη προφύλαξη των νοσηλευόμενων ασθενών, κυρίως στο πλαίσιο πρόληψης εμφάνισης VTE και των κατηγοριών της, τη DVT και την ΠΕ/ΡΕ. Η προφύλαξη αυτή αφορά τόσο τους νοσηλευόμενους σε παθολογικές κλινικές ασθένειες, όσο και τους χειρουργικούς ασθενείς. Επίσης, οφέλη έχουν και οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Στη προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί περιλαμβάνονται οι LMWH, η UFH, τα VKA, το fondaparinux και τα DOAC. Από τις μελέτες της βιβλιογραφίας φαίνεται να υπάρχει κάποια προτίμηση στη προφύλαξη με LMWH λόγω καλύτερου προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφαλείας. Από την άλλη τα DOAC, έχοντας ήδη σαφείς ενδείξεις σε παθήσεις που απαιτούν τη χορήγησή τους σε θεραπευτική δόση, αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερο ρόλο στη πρόληψη της VTE. Ωστόσο, καθώς οι περισσότερες έρευνες που μελέτησαν τα DOAC ως προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή δεν σύγκριναν άμεσα τους παράγοντες αυτούς με τα άλλα διαθέσιμα αντιπηκτικά, αλλά κυρίως σύγκριναν μία εκτεταμένη διάρκεια αντιπηκτικής προφύλαξης με τη συνήθη διάρκεια προφύλαξης, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων μελετών στο μέλλον για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων τους.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως υπάρχουν πολλοί ασθενείς στην κλινική πρακτική με παθήσεις που χρήζουν αντιμετώπισης με θεραπευτική δόση κάποιου αντιπηκτικού. Για παράδειγμα, περίπου 1 στους 3 ασθενείς άνω των 70 ετών εμφανίζουν κολπική μαρμαρυγή, ενώ άλλοι ασθενείς έχουν ιστορικό πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης.⁵⁸ Τέλος κάποιοι ασθενείς φέρουν τεχνητές μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες για τις οποίες πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτική αντιπηξία. Εφόσον κατά τη νοσηλεία τους δεν υπάρχει κάποια απόλυτη ή σχετική αντένδειξη και η λήψη της θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής συνεχίζεται κανονικά, οι ασθενείς αυτοί δε χρειάζεται να λάβουν ταυτόχρονα κάποια άλλη φαρμακευτική ουσία για τη πρόληψη από VTE, καθώς είναι ήδη προστατευμένοι από τη θεραπευτική δόση του λαμβανόμενου αντιπηκτικού.

Όσον αφορά το είδος της προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής, όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα του ειδικού μέρους της εργασίας, οι LMWH αποτελούν συνήθως την πρώτη επιλογή. Μάλιστα από μία πρόσφατη καταγραφή που έγινε σε 665 νοσηλευόμενους ασθενείς σε κέντρο αποκατάστασης στη Λάρισα επιβεβαιώνεται η προτίμηση χορήγησης των LMWH.⁵⁹ Η μελέτη αυτή εκπονήθηκε από την κα Ηλιοπούλου το 2022 στο πλαίσιο ολοκλήρωσης του ίδιου Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» και αφορούσε σε

νοσηλευόμενους παθολογικούς, χειρουργικούς και βαρέως πάσχοντες σε μονάδα αυξημένης φροντίδας ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με ένδειξη λήψης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής, όπως εκείνοι με ισχαιμικό και αιμορραγικό ΑΕΕ ελάμβαναν LMWH στο 71% και 73% του συνόλου αντίστοιχα. Επίσης στους κατακεκλιμένους ασθενείς με μυοπάθεια χορηγούταν LMWH σε ποσοστό 67%. Τέλος, ασθενείς με νόσο Covid-19 καθώς και ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ορθοπεδικής φύσεως χειρουργεία ελάμβαναν LMWH σε ποσοστό 79% και 71% αντίστοιχα. Μετά τις LMWH ακολουθούσαν τα DOAC σε συχνότητα (κυρίως σε ασθενείς που συνυπήρχε ένδειξη θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικού). Τελευταία σε συχνότητα ήταν η φονταπαρινόξη και τα VKA. Αξίζει να σημειωθεί πως από τις LMWH, η συχνότερα χορηγούμενη σε όλες τις κατηγορίες των ασθενών ήταν η ενοξαπαρίνη.

Παρότι τα αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται κατά κόρον ως θρομβοπροφύλαξη, υπάρχουν κάποιες κατηγορίες ασθενών που φαίνεται να έχουν όφελος από την προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή με αντιαμοπεταλιακά φάρμακα αντί των κλασσικών αντιπηκτικών ουσιών. Έτσι, χειρουργικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις όπως αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος φαίνεται να προστατεύονται επαρκώς από VTE με τη χρήση ασπιρίνης.²⁶ Ακόμη, ασπιρίνη μπορεί να χορηγηθεί ως προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή και σε ασθενείς με κατάγματα άκρων.³⁰ Είναι σημαντικό λοιπόν να υπάρξουν περισσότερες έρευνες ώστε να διαπιστωθεί αν η ασπιρίνη έχει θέση και σε άλλες ομάδες ασθενών στο πλαίσιο θρομβοπροφύλαξης, ως εναλλακτική αγωγή των αντιπηκτικών παραγόντων.

Τέλος, δύο σημεία που αξίζει να συζητηθούν και να σχολιαστούν αφορούν τους νοσηλευόμενους ασθενείς σε ΜΕΘ. Στο γενικό μέρος της εργασίας αναλύθηκαν κάποια προγνωστικά μοντέλα που βοηθούν τους κλινικούς ιατρούς να κατατάξουν τους ασθενείς σε ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού θρομβωτικού κινδύνου. Παρότι αυτά τα μοντέλα έχουν μελετηθεί αναλυτικά και εφαρμοστεί σε νοσηλευόμενους χειρουργικούς (Caprini score, Rodgers score) και παθολογικούς (Padua score) ασθενείς, δεν έχουν υπάρξει αντίστοιχα μοντέλα κατάταξης ειδικά των ασθενών που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Επίσης, για τους νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ ασθενείς που πάσχουν από νόσο Covid-19, παρότι είναι επιβεβλημένη η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής, δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια η βέλτιστη δόση των αντιπηκτικών παραγόντων (χαμηλή προφυλακτική, ενδιάμεση προφυλακτική, θεραπευτική) για τη πρόληψη της VTE. Έτσι και εδώ χρειάζεται να υπάρξουν μελλοντικές μελέτες που θα φωτίσουν τα δύο αυτά συχνά στη κλινική πρακτική αδιευκρίνιστα θέματα, με στόχο τη καλύτερη προστασία των νοσηλευόμενων σε ΜΕΘ ασθενών από θρομβοεμβολικές επιπλοκές.

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα

Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών. Η χρήση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής κρίνεται απαραίτητη για την προφύλαξη των ασθενών από την εμφάνιση VTE, τόσο σε νοσηλευόμενους παθολογικούς ασθενείς, όσο και σε χειρουργικούς ασθενείς καθώς και σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε ΜΕΘ. Για το σκοπό αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντιπηκτικές ουσίες όπως η UFH, οι LMWH, η φονταπαρινόξη και τα DOAC. Μεταξύ αυτών, η συχνότερα χρησιμοποιούμενες αντιπηκτικές ουσίες είναι οι LMWH, καθώς φαίνεται να διαθέτουν ένα αποτελεσματικότερο και ασφαλέστερο προφίλ σε σχέση με τις άλλες ουσίες. Ωστόσο, όσον αφορά τα DOAC, χρειάζεται να διεξαχθούν περισσότερες έρευνες στο μέλλον ώστε να εξακριβωθεί ο ρόλος τους στο πλαίσιο θρομβοπροφύλαξης, καθώς και η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους σε σχέση με τις LMWH.

Βιβλιογραφία

1. Green, D. Coagulation cascade. *Hemodialysis International*, 10(S2), S2–S4 | 10.1111/j.1542-4758.2006.00119.x. *Hemodial. Int.* **10**, S2–S4 (2006).
2. Kushner, A., West, W., Khan Suheb, M. & Pillarisetty, L. Virchow Triad. in (StatPearls Publishing, 2022).
3. Li, L. *et al.* The risk factors for deep venous thrombosis in critically ill older adult patients: a subgroup analysis of a prospective, multicenter, observational study. *BMC Geriatr.* **22**, (2022).
4. Eck, R. J. *et al.* Anticoagulants for thrombosis prophylaxis in acutely ill patients admitted to hospital: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* **378**, (2022).
5. Σπυριδάκη, Κ., Ψαθάς, Θ. & Καϊάφα, Γ. Θρομβοπροφύλαξη σε νοσηλευόμενους μη χειρουργικούς ασθενείς : Ηπαρίνες και νεότερα αντιπηκτικά. *Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση* **123**, 150–156 (2019).
6. Cronin, M. A. *et al.* Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **25**, (2019).
7. Barbar, S. *et al.* A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J. Thromb. Haemost.* **8**, 2450–2457 (2010).
8. Heit, J. A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol.* **12**, 464–474 (2015).
9. Goldhaber, S. Z. *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2167–2177 (2011).
10. Cohen, A. T. *et al.* Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N. Engl. J. Med.* **368**, 513–523 (2013).
11. Mukai, M. & Oka, T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J. Cardiol.* **72**, 89–93 (2018).
12. Gervaso, L., Dave, H. & Khorana, A. A. Venous and Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC. CardioOncology* **3**, 173–190 (2021).
13. Burleigh, E. *et al.* Thromboprophylaxis in medically ill patients at risk for venous thromboembolism. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* **63**, (2006).

14. Key, N. S. *et al.* Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* **38**, 496–520 (2020).
15. Pan, X., Li, J., Xu, L., Deng, S. & Wang, Z. Safety of Prophylactic Heparin in the Prevention of Venous Thromboembolism After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Meta-analysis. *J. Neurol. Surg. A. Cent. Eur. Neurosurg.* **81**, 253–260 (2020).
16. Paciaroni, M. *et al.* PREvention of VENous Thromboembolism in Hemorrhagic Stroke Patients - PREVENTIHS Study: A Randomized Controlled Trial and a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Neurol.* **83**, 566–575 (2020).
17. Shojaei, F. *et al.* Clinical outcomes of pharmacological thromboprophylaxis among patients with intracerebral hemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **212**, (2022).
18. Qian, C. *et al.* Early vs. late enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with ICH: A double blind placebo controlled multicenter study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **202**, (2021).
19. Kelly, J., Rudd, A., Lewis, R. & Hunt, B. J. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* **32**, 262–267 (2001).
20. Whiteley, W. N. *et al.* Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet. Neurol.* **12**, 539–545 (2013).
21. Malhotra, N. & Chande, N. Venous thromboprophylaxis in gastrointestinal bleeding. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* **29**, 145 (2015).
22. Bartlett, M., Mauck, K., Stephenson, C., Ganesh, R. & Daniels, P. Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis. Mayo Clinic Proceedings, 95(12), 2775–2798 | 10.1016/j.mayocp.2020.06.015. *Mayo Clin Proc* **95**, 2775–2798 (2020).
23. Gould, M. K. *et al.* Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **141**, e227S–e277S (2012).
24. Matharu, G. S., Kunutsor, S. K., Judge, A., Blom, A. W. & Whitehouse, M. R. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA*

Intern. Med. **180**, 376–384 (2020).

25. Simon, S. J., Patell, R., Zwicker, J. I., Kazi, D. S. & Hollenbeck, B. L. Venous Thromboembolism in Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *JAMA Netw. Open* **6**, e2345883–e2345883 (2023).
26. Sidhu, V. S. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty The CRISTAL Randomized Trial CRISTAL Study Group Supplemental content. *JAMA Netw.* (2022) doi:10.1001/jama.2022.13416.
27. Blin, P. *et al.* Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants versus low-molecular weight heparins for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A nationwide database cohort study. *Pharmacol. Res.* **141**, 201–207 (2019).
28. Highcock, A. J., As-Sultany, M., Finley, R. & Donnachie, N. J. A Prospective Cohort Comparative Study of Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban Oral Thromboprophylaxis in 2431 Hip and Knee Arthroplasty Patients: Primary Efficacy Outcomes and Safety Profile. *J. Arthroplasty* **35**, 3093–3098 (2020).
29. Lassen, M. R. *et al.* Rivaroxaban for Thromboprophylaxis After Fracture-Related Orthopedic Surgery in Routine Clinical Practice. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **22**, 138–146 (2016).
30. RV, O. *et al.* Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture. *N. Engl. J. Med.* **388**, 203–213 (2023).
31. Otoole, R. V. *et al.* PREVENTion of CLots in Orthopaedic Trauma (PREVENT CLOT): a randomised pragmatic trial protocol comparing aspirin versus low-molecular-weight heparin for blood clot prevention in orthopaedic trauma patients. *BMJ Open* **11**, (2021).
32. Park, J. H., Lee, K. E., Yu, Y. M., Park, Y. H. & Choi, S. A. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Spine Surgery in Korean Patients. *World Neurosurg.* **128**, e289–e307 (2019).
33. Wang, S. & Wu, L. Risk Factors for Venous Thrombosis after Spinal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Comput. Math. Methods Med.* **2022**, (2022).
34. Hamidi, M. *et al.* Early Thromboprophylaxis in Operative Spinal Trauma Does Not Increase Risk of Bleeding Complications. *J. Surg. Res.* **258**, 119–124 (2021).
35. Hamidi, M. *et al.* Operative spinal trauma: Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin or a direct oral anticoagulant. *J. Thromb. Haemost.* **17**, 925–933 (2019).

36. Setiawan, B. *et al.* Preventing Thrombosis in Cancer Patients - PubMed. *Acta Med Indones* **54**, 626–637 (2022).
37. Kim, J. H. *et al.* A Phase II Study to Compare the Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants versus Subcutaneous Dalteparin for Cancer-Associated Venous Thromboembolism in Patients with Advanced Upper Gastrointestinal, Hepatobiliary and Pancreatic Cancer: PRIORITY. *Cancers (Basel)*. **14**, (2022).
38. Jain, A., Amira, M., Manoharan, S., Mahmood, S. & Yip, D. Role of direct oral anticoagulants in gastrointestinal cancer associated thrombosis ‘practical issues in clinical practice’-narrative review. *Ann. Palliat. Med.* **10**, 10053–10061 (2021).
39. Matar, C. F. *et al.* Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, (2018).
40. Guntupalli, S. R. *et al.* Safety and Efficacy of Apixaban vs Enoxaparin for Preventing Postoperative Venous Thromboembolism in Women Undergoing Surgery for Gynecologic Malignant Neoplasm: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* **3**, e207410–e207410 (2020).
41. Marques de Marino, P. *et al.* Thromboprophylaxis in gynecologic cancer surgery: Is extended prophylaxis with low molecular weight heparin justified? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **230**, 90–95 (2018).
42. Li, L. *et al.* Prevention, treatment, and risk factors of deep vein thrombosis in critically ill patients in Zhejiang province, China: a multicenter, prospective, observational study. *Ann. Med.* **53**, 2234–2245 (2021).
43. Gupta, E. *et al.* Association between aspirin use and deep venous thrombosis in mechanically ventilated ICU patients. *J. Thromb. Thrombolysis* **44**, 330–334 (2017).
44. Geerts, W. H. *et al.* A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N. Engl. J. Med.* **335**, 701–707 (1996).
45. Davidson, B. L. Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in acutely and/or critically ill patients. *Haemostasis* **30 Suppl 2**, 77–81 (2000).
46. Boonyawat, K. & Crowther, M. A. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Semin. Thromb. Hemost.* **41**, 68–74 (2015).

47. Fernando, S. M. *et al.* VTE Prophylaxis in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Chest* **161**, 418–428 (2022).
48. McCullough, M., Kholdani, C. & Zamanian, R. T. Prevention of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in High-Risk Medical Patients. *Clin. Chest Med.* **39**, 483–492 (2018).
49. Cohen, A. T. *et al.* Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N. Engl. J. Med.* **375**, 534–544 (2016).
50. Rali, P., Gangemi, A., Moores, A., Mohrien, K. & Moores, L. Direct-Acting Oral Anticoagulants in Critically Ill Patients. *Chest* **156**, 604–618 (2019).
51. Liew, A. Y. L., Piran, S., Eikelboom, J. W. & Douketis, J. D. Extended-duration versus short-duration pharmacological thromboprophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Thromb. Thrombolysis* **43**, 291–301 (2017).
52. Kollias, A. *et al.* Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc. Med.* **26**, 415–425 (2021).
53. Ali, M. A. M. & Spinler, S. A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc. Med.* **31**, 143–160 (2021).
54. Poor, H. D. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest* **160**, 1471–1480 (2021).
55. Sadeghipour, P. *et al.* Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* **325**, 1620–1630 (2021).
56. Spyropoulos, A. C. *et al.* Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* **181**, 1612–1620 (2021).
57. Vandenbriele, C. & Gorog, D. A. Screening for venous thromboembolism in patients with COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis* **52**, 985 (2021).
58. Hindricks, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation

developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
Eur. Heart J. **42**, 373–498 (2021).

59. Ηλιοπούλου, Σ. ‘Επιπολασμός, χαρακτηριστικά και είδος αντιθρομβωτικής αγωγής ασθενών που νοσηλεύονται σε κέντρο αποκατάστασης’. (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, 2023).