



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## **Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

### **" ΠΡΟΛΗΨΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ "**

ΥΠΟ

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΑΡΣΕΝΟΓΛΟΥ**

Παθολόγου - Εντατικολόγου

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

Λάρισα, 2025

**Επιβλέπων:**

*Βασίλειος Κουλούρας , Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας , Τμήμα  
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. *Βασίλειος Κουλούρας , Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας , Τμήμα  
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων- (Επιβλέπων),*
2. *Αλέξανδρος Μπρότης, Νευροχειρουργός, PhD*
3. *Αθανάσιος Παπαθανασίου, Καρδιολόγος-Εντακολόγος , PhD*

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**“PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC DISEASE  
IN INTENSIVE CARE UNIT-HOSPITALIZED CRITICALLY ILL PATIENTS  
WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY”**

Ευχαριστώ την οικογένειά μου  
και τον Επιβλέποντα Καθηγητή μου, κ. Β. Κουλούρα,  
για την υποστήριξη και την άπειρη υπομονή τους.  
Ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. Μ. Ματσάγκα,  
για την ευκαιρία και τις δυνατότητες που μου έδωσε.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Υπόβαθρο :** Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις συνιστούν δυνητικά θανατηφόρο τραυματισμό. Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις εμφανίζουν συχνά θρομβοεμβολική νόσο, το ποσοστό της οποίας μειώνεται με τη χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής. Η αντιπηκτική αγωγή ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης ή αύξησης των αιμορραγικών βλαβών του εγκεφάλου. Ως εκ τούτου, είναι αναγκαία η ενδεδειγμένη μελέτη για το χρόνο έναρξης, το είδος και τη δοσολογία της, καθώς και η καθιέρωση καθολικά αποδεκτών κατευθυντήριων οδηγιών προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Σκοπός αυτής της Διπλωματικής Εργασίας είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας και η παρουσίαση εμπειρισματομένων στοιχείων για την προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

**Μεθοδολογία:** Πραγματοποιήθηκε έρευνα σε δύο βάσεις δεδομένων (PubMed και Google Scholar) για την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των τελευταίων δέκα (10) ετών, που σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της προφυλακτικής αγωγής έναντι της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

**Αποτελέσματα:** Εικοσιτέσσερις (24) μελέτες (εκ των οποίων 23 αναδρομικές μελέτες παρατήρησης και μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή) περιλαμβάνονται σε αυτή την ανασκόπηση. Η πλειοψηφία των μελετών συνηγορεί υπέρ της πρώιμης έναρξης της προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής γιατί μειώνει την επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου στους ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, χωρίς στατιστικά σημαντική αύξηση της ενδοκράνιας αιμορραγίας. Υπάρχουν διαφοροποιήσεις αυτής της στρατηγικής, αναλόγως της βαρύτητας της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, με στόχο την προφύλαξη από θρομβοεμβολική νόσο, αλλά χωρίς εμφάνιση/ επιδείνωση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Όσον αφορά το είδος της αντιπηκτικής αγωγής, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν υπεροχή των Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρινών (LMWH) έναντι της Μη Κλασματοποιημένης Ηπαρίνης (UFH), είτε ως προς την αποτελεσματικότητα έναντι της θρομβοεμβολικής νόσου, είτε ως προς τη θνητότητα.

*Συμπέρασμα :* Στους ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη και ιδιαίτερα σε όσους εμφανίζουν ενδοκρανιακές αιμορραγικές βλάβες, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (LMWH ή UFH) για την πρόληψη της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου, συνιστάται σε αυτούς που έχουν αμετάβλητες απεικονίσεις σε επαναλαμβανόμενες αξονικές τομογραφίες εγκεφάλου. Η πρώιμη θρομβοπροφύλαξη (από 24-72 ώρες) στους ασθενείς με σταθερή ακτινολογικά βλάβη, σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση θρομβοεμβολικής νόσου, χωρίς αντίστοιχη στατιστικά ή κλινικά σημαντική επιδείνωση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Οι μελέτες αναδεικνύουν υπεροχή των LMWH έναντι της UFH, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θρομβοπροφύλαξης ή τη θνητότητα. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για την καθιέρωση λεπτομερών κατευθυντήριων οδηγιών για την προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

*Λέξεις-κλειδιά :* κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ενδοκρανιακή αιμορραγία, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, αντιπηκτική αγωγή, βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

## ABSTRACT

**Background:** Traumatic brain injury suggests a potential lethal injury. It is difficult to establish totally accepted guidelines regarding the use of venous thromboembolism anticoagulant prophylaxis in patients with traumatic brain injury. Due to the potential intracranial hemorrhage risk of thromboembolism prophylaxis in these patients, rigidly precise studies concerning type, dose, and administration time of prophylaxis, as well as thromboprophylaxis guidelines, are needed.

The purpose of this essay is to review contemporary literature and to present the evidence for anticoagulant prophylaxis in Intensive Care Unit-hospitalized, critically ill patients with traumatic brain injury.

**Methodology:** A search of two databases (PubMed and Google Scholar) was conducted for studies assessing the safety and efficacy of venous thromboembolism prophylaxis among patients with traumatic brain injury, in the last decade.

**Results:** There are 24 studies (23 retrospective observational studies and 1 Randomized Control Trial) included in this review. Most studies advocate early prophylactic anticoagulant administration, that contributes to decreased incidence of venous thromboembolism among patients with traumatic brain injury, without an increase in intracranial bleeding. Therefore, there are differentiations applied in prophylaxis type, dose and initiation time, depending on the severity and the magnitude of the intracranial hemorrhage. As regards the anticoagulation type, most studies show that LMWH are better than UFH, regarding prophylaxis effectiveness or mortality.

**Conclusion:** In patients with traumatic brain injury, prophylactic anticoagulation regimen (LMWH or UFH) is warranted for those with steady state in repeated computed tomography scans. Early anticoagulation prophylaxis (from 24-72 hours) in stable patients with Traumatic Brain Injury, is associated with decreased incidence of thromboembolic disease, without provocation/deterioration of intracranial hemorrhage. Some studies reveal the superiority of LMWH, in terms of thromboembolism prophylaxis and mortality.

More studies are needed to establish detailed guidelines regarding venous thromboembolism prophylaxis, in patients with Traumatic Brain Injury.

**Key words:** traumatic brain injury, intracranial hemorrhage, venous thromboembolic disease, anticoagulant medication, critically ill patient.

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΩΝ / ΑΚΡΟΝΥΜΙΩΝ

| Αρκτικόλεξο       | Όρος (στα Ελληνικά)                                                                 | Όρος (στα Αγγλικά)                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| AIS               | Συντομευμένη Κλίμακα Τραύματος                                                      | Abbreviated Injury Scale                                                  |
| BMI               | Δείκτης Μάζας Σώματος                                                               | Body Mass Index                                                           |
| CT                | Αξονική Τομογραφία                                                                  | Computed Tomography                                                       |
| DVT/ ΕΒΦΘ         | Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση                                                        | Deep Vein Thrombosis                                                      |
| GCS               | Κλίμακα Κώματος Γλασκώβης                                                           | Glasgow Coma Scale                                                        |
| ICP               | Ενδοκράνια Πίεση                                                                    | Intracranial Pressure                                                     |
| ICPM              | Μόνιτορ Ενδοκράνιας Πίεσης                                                          | Intracranial Pressure Monitor                                             |
| ICU               | Μονάδα Εντατικής Θεραπείας                                                          | Intensive Care Unit                                                       |
| ICH               | Ενδοκράνια Αιμορραγία                                                               | Intracranial Hemorrhage                                                   |
| ICHE              | Επέκταση ενδοκράνιας αιμορραγίας                                                    | Intracranial Hemorrhage Expansion                                         |
| ISS               | Δείκτης Βαρύτητας Τραύματος                                                         | Injury Severity Score                                                     |
| LMWH/ MMBH        | Ηπαρίνη ΜικρούΜοριακού Βάρους                                                       | Low Molecular Weight Heparin                                              |
| PE /ΠΕ            | Πνευμονική Εμβολή                                                                   | Pulmonary Embolism                                                        |
| PICO              | Πληθυσμός - Παρέμβαση -<br>Σύγκριση – Έκβαση                                        | Population - Intervention -<br>Comparison – Outcome                       |
| PRISMA            | Προτιμώμενα Στοιχεία για τις<br>Συστηματικές Ανασκοπήσεις και τις<br>Μετα-Αναλύσεις | Preferred Reporting Items for<br>Systematic Reviews and Meta-<br>Analyses |
| RCT               | Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Μελέτη                                                    | Randomized Controlled Trial                                               |
| TBI/ ΚΕΚ          | ΚρανιοΕγκεφαλική Κάκωση/<br>Τραυματική Εγκεφαλική Κάκωση                            | Traumatic Brain Injury                                                    |
| UFH               | Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη                                                         | Unfractionated Heparin                                                    |
| VTE/ ΦΘΝ          | Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος                                                        | Venous Thromboembolism                                                    |
| VTEP              | Προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολής                                                    | Venous Thromboembolism Prophylaxis                                        |
| Qd                | Μία φορά την ημέρα (δοσολογία)                                                      | Quaque die (λατινικά)                                                     |
| Bid<br>tid<br>qid | Δύο φορές την ημέρα<br>τρεις φορές την ημέρα<br>τέσσερις φορές την ημέρα            | Bis in die (λατινικά)<br>ter in die<br>quater in die                      |

## Περιεχόμενα

|                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....                                                                                                                                                                   | 4  |
| ABSTRACT .....                                                                                                                                                                   | 6  |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....                                                                                                                                                                | 10 |
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....                                                                                                                                                                | 10 |
| 1.1.Θρομβοεμβολική νόσος σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.....                                                                                                                       | 12 |
| 1.2. Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος σε ασθενείς με τραυματική βλάβη<br>εγκεφάλου.....                                                                                            | 16 |
| 1.3. Παθοφυσιολογία της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου (ΦΘΝ) σε ασθενείς<br>με τραυματική βλάβη εγκεφάλου.....                                                                   | 17 |
| 2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....                                                                                                                                                            | 23 |
| 2.1. Σκοπός .....                                                                                                                                                                | 23 |
| 2.2. Μεθοδολογία .....                                                                                                                                                           | 24 |
| 2.3. Στατιστικά .....                                                                                                                                                            | 30 |
| 2.4. Αποτελέσματα .....                                                                                                                                                          | 31 |
| 2.4.1. Περιληπτική Παρουσίαση Μελετών.....                                                                                                                                       | 31 |
| 2.4.2. Βέλτιστος χρόνος έναρξης προφυλακτικής φαρμακευτικής αγωγής. ....                                                                                                         | 54 |
| 2.4.3. Η επιλογή του κατάλληλου αντιπηκτικού παράγοντα .....                                                                                                                     | 55 |
| (LMWH vs UFH) .....                                                                                                                                                              | 55 |
| 2.4.4. Αποτελεσματικότητα θρομβοπροφύλαξης -Επιπλοκές.....                                                                                                                       | 55 |
| 2.4.5. Συσχέτιση θρομβοπροφύλαξης με τη συνολική έκβαση των ασθενών<br>(θνητότητα, ανάγκη για νευροχειρουργική επέμβαση ή επανεπέμβαση, διάρκεια<br>νοσηλείας) .....             | 56 |
| 2.5. Αλγόριθμοι και κατευθυντήριες οδηγίες θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με<br>τραυματική εγκεφαλική βλάβη. ....                                                                  | 57 |
| 2.6. Μη Φαρμακευτικές Προσεγγίσεις για την πρόληψη της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής<br>Νόσου (ΦΘΝ) .....                                                                             | 63 |
| 2.6.1. Φίλτρα Κάτω Κοίλης Φλέβας .....                                                                                                                                           | 63 |
| 2.6.2. Συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης κάτω άκρων (intermittent pneumatic<br>compression(IPC) devices) και ελαστικές κάλτσες συμπίεσης (Compression Stockings-CS) .. | 64 |
| 2.7. Συζήτηση .....                                                                                                                                                              | 66 |
| 2.8. Συμπεράσματα .....                                                                                                                                                          | 71 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....                                                                                                                                                               | 73 |

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΝ), που συνίσταται στην ανάπτυξη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) ή/και πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) αποτελεί μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές που συμβαίνουν στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους με Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση (ΚΕΚ).[1] Η αυξημένη επίπτωση της ΦΘΝ στους ασθενείς με ΚΕΚ αποδίδεται κυρίως στην παρατεταμένη ακινητοποίηση, στην υπερπηκτικότητα που προκαλείται δευτερογενώς από τον τραυματισμό, καθώς και στη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού [2]. Οι ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις είναι επιρρεπείς σε επιδείνωση των αρχικών κακώσεων του εγκεφάλου και σε αύξηση των αιμορραγικών βλαβών (θλάσεις εγκεφάλου, αιματώματα). Η ενδοκρανιακή αιμορραγία είναι δυνατόν να ανιχνευτεί σε ποσοστό μεγαλύτερο από 45% των ασθενών με ΚΕΚ.[3] Λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου σε αυτή την ομάδα ασθενών, γίνεται αντιληπτή η κρισιμότητα της απόφασης για χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής χωρίς ταυτόχρονα να επιδεινωθούν οι αιμορραγικές βλάβες. Η πρόληψη της ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΕΚ απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση, η οποία συνδυάζει μηχανικές και φαρμακευτικές στρατηγικές θρομβοπροφύλαξης. Οι μηχανικές μέθοδοι, όπως η διαλείπουσα πνευματική συμπίεση και οι ελαστικές κάλτσες συμπίεσης, εφαρμόζονται ευρέως σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, καθώς δεν επηρεάζουν άμεσα τους μηχανισμούς της πήξης. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά τους είναι περιορισμένη όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη [4]. Η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή, η οποία περιλαμβάνει κυρίως τις ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (LMWH) και τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της ΦΘΝ, αλλά η χρήση της σε ασθενείς με ΚΕΚ συνοδεύεται από την ανησυχία για πιθανή αιμορραγική επιδείνωση [5]. Σημαντικό θέμα αποτελεί και ο βέλτιστος χρόνος έναρξης της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης. Η πρόωγη έναρξη της προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής (εντός 48-72 ωρών από τον τραυματισμό) έχει συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο

εμφάνισης ΦΘΝ, χωρίς ωστόσο να έχει αποσαφηνιστεί η ασφάλειά της σε σχέση με την πιθανότητα επιδείνωσης ενδοκρανιακής αιμορραγίας.[6] Αντίθετα, η καθυστερημένη έναρξη της θρομβοπροφύλαξης, παρότι θεωρείται ασφαλέστερη όσο αφορά τις αιμορραγικές επιπλοκές, ενδέχεται να οδηγεί σε αυξημένο ποσοστό θρομβοεμβολικών συμβάντων και δυσμενέστερη συνολική πρόγνωση [1]. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ) που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας συνιστά μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στη σύγχρονη Εντατική Θεραπεία και Νευροχειρουργική . Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών απαιτεί μια λεπτή ισορροπία μεταξύ της πρόληψης των θρομβοεμβολικών επιπλοκών και του κινδύνου πρόκλησης ή επιδείνωσης της ενδοκρανιακής αιμορραγίας, καθιστώντας τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων ιδιαίτερα απαιτητική. Για το σκοπό αυτό κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω έρευνα για την ανάπτυξη πρωτοκόλλων που θα βελτιστοποιήσουν τη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων και μηχανικών παρεμβάσεων, με στόχο την ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη πρόληψη της ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΕΚ[7].

### Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις έχουν σημαντική επίπτωση και αποτελούν δυσβάστακτο φορτίο για τους ασθενείς και για τη δημόσια υγεία .[8] Στην Ευρώπη περισσότεροι από δύο εκατομμύρια ασθενείς εισάγονται στα Νοσοκομεία κάθε χρόνο λόγω των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων και περίπου 82.000 εξ αυτών πεθαίνουν.[9] Στις χώρες μικρού και μεσαίου εισοδήματος οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις παρατηρούνται συχνά σε δικυκλιστές ή πεζούς και γενικότερα σχετίζονται με τροχαία ατυχήματα (κακώσεις αυξημένης ενέργειας). Στις χώρες αυξημένου εισοδήματος οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις συνήθως σχετίζονται με πτώσεις (μηχανισμός χαμηλής ενέργειας) ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών με συννοσηρότητες. [8] Ανάλογα και με τον τρόπο τραυματισμού, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις διαχωρίζονται σε αυτές από αμβλέα τραύματα ή στις διαττραίνουσες. Και ενώ η βιβλιογραφία αναφέρεται συχνότερα στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις που είναι αποτέλεσμα τροχαίων ή μη ατυχημάτων, δυστυχώς συνεχίζουν να υπάρχουν οι πυροβολισμοί, τα πολεμικά τραύματα και οι μαζικές καταστροφές ως αιτίες σοβαρών (και λιγότερο

καταγεγραμμένων) κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων. Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ) περιλαμβάνουν μια σειρά κλινικών οντοτήτων όπως την εγκεφαλική διάσειση, την εγκεφαλική θλάση, την οξεία επι-/ υποσκληρίδιο αιμορραγία, το ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα, την υπαραχνοειδή αιμορραγία και τη διάχυτη αξονική βλάβη. Όσον αφορά τη βαρύτητά τους οι ΚρανιοΕγκεφαλικές Κακώσεις (ΚΕΚ) δύναται να διαχωριστούν σε: ήπιες (GCS:13-15), μέτριας βαρύτητας (GCS: 9-12 ) και βαριές ΚΕΚ(GCS:  $\leq 8$  ). Οι ΚΕΚ αποτελούν παγκοσμίως μια από τις πιο βασικές αιτίες θανάτου και αναπηρίας νέων ασθενών (25-44 ετών) και την πέμπτη κατά σειρά αιτία θανάτου σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.[10] Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) και η πνευμονική εμβολή (ΠΕ), που περιλαμβάνονται και οι δύο στον όρο Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΝ), είναι συχνές στους νοσηλευόμενους ασθενείς[11], συχνές στους άνω των 65 ετών [12] και συχνότερες στους νοσηλευόμενους με ΚρανιοΕγκεφαλικές Κακώσεις (ΚΕΚ)[11] επηρεάζοντας τη νοσηρότητα και τη θνητότητά τους. Ο κίνδυνος της επιδείνωσης ενός οξέος ενδοκρανιακού αιματώματος συχνά οδηγεί στην καθυστέρηση της έναρξης της προφυλακτικής αγωγής έναντι της θρομβοεμβολικής νόσου, αυξάνοντας την πιθανότητα θρομβοεμβολής.[6,13] Επιπροσθέτως, πρόσφατη μελέτη μελών της Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) ανέδειξε μεγάλες διαφοροποιήσεις όσον αφορά την έναρξη της προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΕΚ στην καθημερινή πρακτική, στοιχείο ενδεικτικό της μη ύπαρξης ομοφωνίας στο συγκεκριμένο θέμα.[14]

### 1.1.Θρομβοεμβολική νόσος σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ/VTE),που περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ), αποτελεί μία σοβαρή κλινική οντότητα που συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα παγκοσμίως.[10] Η συχνότητα εμφάνισης ΦΘΝ παρουσιάζει συνεχή αύξηση τις τελευταίες δύο δεκαετίες[99]. Το πρόβλημα είναι ιδιαίτερα έντονο στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, στους οποίους η ΦΘΝ παραμένει μία από τις συχνότερες αιτίες αιφνίδιου ή μη αναμενόμενου θανάτου, και συχνά αναγνωρίζεται μόνο μεταθανάτια, κατά την νεκροτομική διερεύνηση[100,101]. Αποτελεί μία συχνή και δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή σε ασθενείς που

νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Η επίπτωσή της ποικίλει σημαντικά, παρά τη χρήση καθιερωμένων στρατηγικών προφύλαξης, ενώ η έγκαιρη αναγνώριση και η κατάλληλη αντιμετώπιση παραμένουν καθοριστικές για την πρόγνωση. Μία πρόσφατη μελέτη υπογραμμίζει τη σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης και πρόληψης της VTE σε ασθενείς που βρίσκονται στη ΜΕΘ, καθώς τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επίπτωση της VTE ήταν υψηλότερη σε ασθενείς στη ΜΕΘ σε σύγκριση με ασθενείς που δεν νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ, με συνολική επίπτωση 12% [102].

Η συχνότητα εμφάνισης της ΦΘΝ σε ασθενείς ΜΕΘ κυμαίνεται ευρέως διεθνώς, σε ποσοστά από 0,4% έως και 82,3%, ανάλογα με τα κριτήρια διάγνωσης, την ακρίβεια της απεικονιστικής διερεύνησης και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού αναφοράς.[103] Περιγράφεται ότι περίπου το 30% των ασθενών που έχουν εμφανίσει VTE θα παρουσιάσουν υποτροπή εντός δεκαετίας[104], γεγονός που αναδεικνύει τον χρόνιο και επαναλαμβανόμενο χαρακτήρα της νόσου.

Προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Όσλο ανέδειξε ότι σε πληθυσμό 70 βαρέως πασχόντων ασθενών, παθολογικών και χειρουργικών, που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ και έλαβαν θρομβοπροφύλαξη με δαλτεπαρίνη και συμπιεστικές κάλτσες, η συνολική επίπτωση της VTE έφτασε το 27%, με DVT σε 21% και PE σε 6% των περιπτώσεων[105]. Σημαντικό εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η θρόμβωση καταγράφηκε εντός των πρώτων 48 ωρών από την εισαγωγή, ενώ εντοπίστηκε συχνά σε φλέβες άνω άκρων ή αυχένα, αναδεικνύοντας την ανάγκη ελέγχου και σε άτυπες εντοπίσεις.

Αναδρομική μελέτη των Chen et al. (2021), που περιέλαβε 434 ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών στη ΜΕΘ, εκ των οποίων οι 200 παρουσίασαν VTE, ανέφερε ότι πέρα από τους κλασικούς παράγοντες όπως είναι η ακινησία και το ιστορικό DVT, επιπρόσθετες παράμετροι όπως η μειωμένη  $PaO_2$ , τα αυξημένα D-διμερή, οι παρατεταμένοι χρόνοι πήξης και η ανάγκη για CRRT σχετίζονται στενά με την εμφάνιση ΦΘΝ. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΦΘΝ είχαν βαρύτερη κλινική εικόνα, αλλά ταυτόχρονα λάμβαναν λιγότερο συχνά φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη, πιθανώς λόγω υψηλού αιμορραγικού

κινδύνου, γεγονός που καταδεικνύει το δίλημμα που αντιμετωπίζεται συχνά στην κλινική πράξη.[106]

Επιπλέον, η μεγάλη προοπτική μελέτη των Eck et al. (2021), που διεξήχθη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Groningen σε 2.208 ασθενείς της ΜΕΘ υπό ναδροπαρίνη, επιβεβαίωσε ότι η VTE παραμένει σημαντική επιπλοκή, με την PE ή Leg-DVT να εμφανίζεται στο 2,2% και τη Non-Leg-DVT στο 1,8%. Η διαφοροποίηση μεταξύ PE-Leg-DVT και NonLeg-DVT επέτρεψε την καλύτερη κατανόηση των επιμέρους εντοπίσεων και των αντίστοιχων παραγόντων κινδύνου, όπως το ιστορικό VTE, η μηχανική υποστήριξη και η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Η μελέτη ανέδειξε τη σημαντική προγνωστική αξία της PE-Leg DVT για την 90ήμερη θνητότητα, κάτι που δεν διαπιστώθηκε για τις υπόλοιπες φλεβικές εντοπίσεις.[107]

Η συζήτηση γύρω από την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής σε υψηλού κινδύνου καταστάσεις, όπως είναι η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, αναπτύσσεται στην ανάλυση των Chu et al. (2021), η οποία βασίστηκε σε 848 ασθενείς με ενδοκρανιακή αιμορραγία(ICH). Στη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση ηπαρίνης σχετιζόταν με στατιστικά σημαντικά καλύτερη επιβίωση, χωρίς αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών, στοιχείο που ευνοεί την ελεγχόμενη χρήση αντιπηκτικών ακόμα και σε ευάλωτους πληθυσμούς.[108]

Όσον αφορά στους πολυτραυματίες, η προοπτική μελέτη των Hamada et al. (2017) σε 153 σοβαρά τραυματισμένους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ και έλαβαν πλήρη θρομβοπροφύλαξη, παρατήρησε ότι το 30,7% ανέπτυξε ΦΘΝ, γεγονός που αποδεικνύει την ανθεκτικότητα του κινδύνου ακόμη και σε καλά οργανωμένα πρωτόκολλα. Ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου αναδείχθηκαν η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, η κάκωση νωτιαίου μυελού, η υπόταση κατά την εισαγωγή και τα κατάγματα πυέλου.[109]

Αυτά τα ευρήματα συνάδουν με εκείνα της μελέτης των Shi et al. (2023), η οποία επικεντρώθηκε σε 817 ασθενείς με κατάγματα πυέλου ή κάτω άκρων, αναδεικνύοντας την παρουσία πολλαπλών τραυματικών βλαβών και τα κατάγματα μηριαίου ως ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για ΕΒΦΘ, παρά τη χρήση LMWH.[110]

Αντίθετα, η μελέτη των Boo et al. (2021) κατέγραψε χαμηλότερη επίπτωση ΦΘΝ (0,87%) σε δείγμα 9.472 τραυματιών.[111] Η διαφοροποίηση αυτή πιθανώς οφείλεται στον τρόπο διερεύνησης (έλλειψη συστηματικού ελέγχου για ασυμπτωματικά επεισόδια), αλλά και στον χαμηλότερο μέσο δείκτη βαρύτητας τραύματος. Ωστόσο, οι παράγοντες κινδύνου που αναδείχθηκαν, ήταν το ιστορικό ΦΘΝ, το κάταγμα πυέλου, η ανάγκη για μηχανικό αερισμό και η παρατεταμένη νοσηλεία.

Τέλος, η πρόσφατη μελέτη των Al-Dorzi et al. (2023) προσέγγισε το ζήτημα από διαφορετική σκοπιά, εστιάζοντας στην επίδραση της πρώιμης κινητοποίησης. Αν και δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην επίπτωση DVT, η θνητότητα στους ασθενείς που κινητοποιήθηκαν ενεργά εντός των πρώτων 72 ωρών ήταν σαφώς χαμηλότερη, γεγονός που ενισχύει την ένταξη κινητικών παρεμβάσεων στη συνολική στρατηγική πρόληψης και βελτίωσης της έκβασης.[95]

Παρά τα σημαντικά κλινικά ευρήματα των παραπάνω μελετών, η εφαρμογή προγνωστικών μοντέλων παραμένει περιορισμένη στην καθημερινή πράξη. Πολυκεντρική μελέτη των Guan και συν(2023), αξιοποίησε αλγορίθμους μηχανικής μάθησης προκειμένου να προβλέψει την εμφάνιση ΦΘΝ σε ασθενείς της ΜΕΘ, ενσωματώνοντας κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα από περισσότερους από 100.000 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας 207 νοσοκομείων των ΗΠΑ, με στόχο την ανάπτυξη ενός μοντέλου μηχανικής μάθησης για την πρόβλεψη εμφάνισης ΦΘΝ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η επίπτωση της ΦΘΝ στο δείγμα ανήλθε στο 1,5%, ενώ μέσω ανάλυσης χαρακτηριστικών διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ιστορικό ΦΘΝ, κακοήθειας, καρδιακής ή αναπνευστικής ανεπάρκειας, σήψης, διαταραγμένης ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, καθώς και εκείνοι που υπεβλήθησαν σε μηχανικό αερισμό ή είχαν κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο.[97]

Συνολικά, οι παραπάνω μελέτες φανερώνουν ότι η VTE παραμένει μία συχνή, πολλές φορές ασυμπτωματική και ενίοτε θανατηφόρα επιπλοκή στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ, είτε πρόκειται για παθολογικούς, είτε για χειρουργικούς, είτε για πολυτραυματίες. Η αποτελεσματικότητα της θρομβοπροφύλαξης εξαρτάται από την εξατομικευμένη προσέγγιση, τη

συμμόρφωση στα πρωτόκολλα και την έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου.

## 1.2. Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος σε ασθενείς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου

Η θρομβοεμβολική νόσος (VTE) αποτελεί μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές στους ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική κάκωση (TBI), με δυνητικά απειλητικές για τη ζωή συνέπειες. Η πρόληψη της VTE σε αυτούς τους ασθενείς αποτελεί μία σημαντική πρόκληση, καθώς απαιτείται ισορροπία μεταξύ της αποτροπής των θρομβοεμβολικών επιπλοκών και της αποφυγής αιμορραγικών συμβάντων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ενδοκρανιακές κακώσεις.[3]

Η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας αποτελούσε ανέκαθεν ένα θέμα έντονου προβληματισμού. Ο ασθενής με σοβαρή ΚΕΚ στη ΜΕΘ είναι διασωληνωμένος, υπό καταστολή, κατακεκλιμένος, σε μηχανικό αερισμό και φέρει κεντρικούς αγγειακούς (-κυρίως φλεβικούς-) καθετήρες για την υποστήριξή του. Ως εκ τούτου είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στο να παρουσιάσει φλεβική θρομβοεμβολική νόσο [89,90]. Η μεγαλύτερη συχνότητα Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου στους ασθενείς με ΚΕΚ σε σχέση γενικά με τους νοσηλευόμενους ασθενείς έχει καταγραφεί βιβλιογραφικά[11,12] και η σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.[91]. Ταυτόχρονα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για επέκταση μιας ήδη υπάρχουσας ή για εμφάνιση μιας νέας ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε ασθενή με ΚΕΚ. Αυτή η διττή και αντιφατική πραγματικότητα είναι που κάνει τους ιατρούς διστακτικούς στην έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής.

Στην CRASH-2 μελέτη αναδείχθηκε ότι η σοβαρή τραυματική αιμορραγία, πέρα από την προχωρημένη ηλικία και το αμβλύ τραύμα, αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις. [92] Στη βιβλιογραφία η επίπτωση της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου μετά από τραύμα, διαφέρει μεταξύ των υπό μελέτη πληθυσμών, γεγονός που αποδίδεται στις διαφορές των δημογραφικών στοιχείων των τραυματιών, στη βαρύτητα του

τραύματος και του τρόπου τραυματισμού, αλλά και στους διαφορετικούς τρόπους θρομβοπροφύλαξης ή και διάγνωσης της Θρομβοεμβολικής Νόσου. Η συνολική επίπτωση της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου υπολογίζεται σε 1-2 ασθενείς ανά 1000 ανθρώπους ανά έτος [93,94]. Όμως αυξάνεται στο 25% μετά από Κρανιοεγκεφαλική κάκωση, ανεξαρτήτως φαρμακευτικού σχήματος θρομβοπροφύλαξης.[5] Σημειώνεται ότι η Πνευμονική Εμβολή εκδηλώνεται λιγότερο συχνά σε σχέση με τις εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις, ενώ και η εμφάνισή της πραγματοποιείται αργότερα (>4 ημέρες) στις βαριές ΚΕΚ σε σχέση με άλλα είδη τραύματος.[96 ]

### 1.3. Παθοφυσιολογία της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου (ΦΘΝ) σε ασθενείς με τραυματική βλάβη εγκεφάλου

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ), που περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ), αποτελεί μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ΚΕΚ.[15] Η εμφάνισή της σχετίζεται με παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι περιλαμβάνουν τη φλεβική στάση, την υπερπηκτικότητα και τη βλάβη του ενδοθηλίου, στοιχεία που συνθέτουν την κλασική τριάδα του Virchow. [16] Η αναγνώριση αυτών των μηχανισμών είναι σημαντική για την ανάπτυξη στοχευμένων στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας. Ο παρατεταμένος περιορισμός της κινητικότητας που συχνά συνοδεύει τους ασθενείς με ΚΕΚ συμβάλλει καθοριστικά στην πρόκληση φλεβικής στάσης. Οι περιορισμένες κινήσεις των κάτω άκρων επιφέρουν μειωμένη φλεβική επιστροφή, αυξάνοντας τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων. Σε αυτό το πλαίσιο, ο παρατεταμένος περιορισμός της κινητικότητας ευνοεί την πήξη του αίματος και την απόφραξη των αγγείων. Παράλληλα, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις του πηκτικού μηχανισμού, καθώς η αντίδραση του οργανισμού στο τραύμα πυροδοτεί έναν καταρράκτη φλεγμονωδών διεργασιών που ενισχύουν την προθρομβωτική κατάσταση[16].

Η υπερπηκτικότητα αποτελεί έναν από τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέονται με την αυξημένη επίπτωση της ΦΘΝ σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Μετά από σοβαρό κρανιοεγκεφαλικό τραύμα,

παρατηρούνται υψηλά επίπεδα ιστικού παράγοντα (Tissue Factor), ο οποίος ενεργοποιεί την εξωγενή οδό πήξης, ενισχύοντας τη θρομβίνη και προάγοντας τον σχηματισμό ινικής. Ταυτόχρονα, οι αναστολείς της πήξης, όπως η πρωτεΐνη C και η πρωτεΐνη S, παρουσιάζουν μειωμένη δραστηριότητα, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση της διαδικασίας πήξης. Η κατάσταση αυτή επιδεινώνεται από την αυξημένη παρουσία φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-6 και η IL-8, οι οποίες προάγουν περαιτέρω την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη δημιουργία θρόμβων[17].

Σε αυτό το πλαίσιο, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονώδης απόκριση αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην παθογένεση της υπερπηκτικότητας μετά από τραυματική εγκεφαλική κάκωση. Η αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species/ROS), που συνοδεύει την ενδοθηλιακή βλάβη, ενισχύει τη φλεγμονώδη απόκριση και την έκκριση κυτταροκινών, προάγοντας την προθρομβωτική κατάσταση. Οι ROS αλληλεπιδρούν με το αγγειακό ενδοθήλιο, αυξάνοντας την έκφραση του ιστικού παράγοντα, που αποτελεί βασικό ρυθμιστή της εξωγενούς οδού πήξης.[18] Επιπλέον, η οξειδωτική βλάβη ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και ενισχύει την αλληλεπίδραση μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων και μορίων προσκόλλησης, διευκολύνοντας τον σχηματισμό θρόμβων.

Η ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα μετά από ΚΕΚ αποτελεί βασικό μηχανισμό πρόκλησης υπερπηκτικής κατάστασης, καθώς οδηγεί σε εκτεταμένη ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού πήξης. Η υπερβολική ενεργοποίηση των μηχανισμών της αιμόστασης μπορεί να οδηγήσει σε εξάντληση των παραγόντων πήξης, αυξάνοντας τελικά τον κίνδυνο αιμορραγίας[19].

Η ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλείται από την αρχική ΚΕΚ, σε συνδυασμό με τις επακόλουθες φλεγμονώδεις αντιδράσεις, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της ΦΘΝ. Η διαταραχή της αγγειακής ακεραιότητας οδηγεί σε αυξημένη έκφραση προθρομβωτικών παραγόντων, όπως ο παράγοντας von Willebrand, και σε ενισχυμένη έκκριση μορίων προσκόλλησης, τα οποία προάγουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό θρόμβων[17]. Παράλληλα, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που παρατηρείται στους ασθενείς με ΚΕΚ ενισχύει την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, δύναται να

αυξήσει τη θερμοκρασία και συμβάλλει στην ανάπτυξη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, αυξάνοντας τον συνολικό κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης.

Ένα ιδιαίτερα ανησυχητικό εύρημα είναι ότι οι ασθενείς με ΚΕΚ, ακόμη και χωρίς κλινικά εμφανή θρόμβωση, παρουσιάζουν μικροθρομβώσεις που συμβάλουν σε δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη. Η κατάσταση αυτή, που περιγράφεται ως τραυματική εγκεφαλική αγγειοπάθεια, είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της υπερβολικής ενεργοποίησης της πήξης. Οι μεταβολές αυτές συμβάλλουν στην απορρύθμιση της εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας, προκαλώντας μειωμένη αιμάτωση, μικροθρομβώσεις και αυξημένο κίνδυνο δευτερογενούς νευρολογικής επιδείνωσης.[20]

Γενικά, διαταραχές πήξης επισυμβαίνουν στα τραύματα ως αποτέλεσμα κυρίως της απώλειας αίματος, αλλά και της αιμο-αραίωσης που προκαλείται δευτερογενώς κατά την υποστήριξη με χορήγηση υγρών. Η αιτία των σχετιζόμενων με το τραύμα διαταραχών της πήξης ( trauma-associated coagulopathy ή Acute Coagulopathy of Trauma/ACoT) είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μεταξύ άλλων: την κατανάλωση ή την αραίωση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων, δυσλειτουργίες των αιμοπεταλίων και του πηκτικού μηχανισμού, καθώς και αύξηση της ινωδόλυσης.[21,22,23] Οι σχετιζόμενες με το τραύμα διαταραχές πήξης συχνά ακολουθούν μια πορεία μετάβασης από το υπερπηκτικό στάδιο στο υποπηκτικό, κατά το πρότυπο της Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης. Η επίπτωση των διαταραχών της πήξης είναι ακόμη μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΚΕΚ, ιδιαίτερα σε όσους υφίστανται διατιτραίνον τραύμα.[24] Αναδρομικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης έχουν επανειλημμένως δείξει ότι οι σχετιζόμενες με το τραύμα διαταραχές πήξης είναι πιο συχνές σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις [25,26,27], αλλά η επίπτωσή τους διαφέρει πολύ στην βιβλιογραφία και κυμαίνεται από 10 έως 97,2%.[27] Οι ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και διαταραχές πήξης έχουν πτωχή πρόγνωση[28,29,30], γιατί φέρουν βαρύτερους τραυματισμούς [31,32], συχνά παρουσιάζουν επιδεινούμενη αιμορραγία [33,34,35,36], είναι επιρρεπείς σε δευτερογενείς ισχαιμικές βλάβες [37] και αναπτύσσουν μικροαγγειακές θρομβώσεις [33,34,36,38]. Ανάμεσα στους τύπους του κρανιοεγκεφαλικού τραύματος, οι διαταραχές της πήξης είναι συχνότερες στους

ασθενείς με διατιτραίνοντα τραύματα[29], πιθανώς λόγω της βαριάς κάκωσης του εγκεφαλικού ιστού και της διάρρηξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Όμως, και οι αμβλείες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, επαναλαμβανόμενα αναγνωρίζονται ως υπεύθυνες για την ενεργοποίηση του μονοπατιού της πήξης.[26] Σε παλαιότερη μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση της θνητότητας μεταξύ ασθενών με μεμονωμένη αμβλεία ΚΕΚ που παρουσίαζαν διαταραχές της πήξης και ασθενών με μεμονωμένη αμβλεία ΚΕΚ χωρίς διαταραχές πήξης. Η θνητότητα στην πρώτη ομάδα (με διαταραχές πήξης) ήταν 50,4% σε σύγκριση με θνητότητα 17,3%, για την ομάδα με ΚΕΚ χωρίς διαταραχές πήξης.[39] Σε άλλη προοπτική μελέτη αναδείχθηκε ότι καταστάσεις με μικρή βαθμολογία Κλίμακας Κώματος Γλασκώβης ( $GCS \leq 8$ ) ή αυξημένη βαθμολογία βαρύτητας τραύματος (Injury Severity Score,  $ISS \geq 16$ ) ή με υπόταση κατά την εισαγωγή των ασθενών, με παρουσία εγκεφαλικού οιδήματος, υπαραχνοειδούς αιμορραγίας ή μετατόπισης μέσης γραμμής στην αξονική εγκεφάλου, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραχών πήξεως σε ασθενείς με μεμονωμένη ΚΕΚ.[29] Παρά την εκτεταμένη έρευνα, οι μηχανισμοί της έναρξης και ανάπτυξης των διαταραχών της πήξης σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, δεν έχουν γίνει ξεκάθαρα κατανοητοί. Κατά το παρελθόν είχε διερευνηθεί ο ρόλος των αιμοπεταλίων[40,41,42], του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (Platelet-Activating Factor, PAF) [45,46,47,48,49,50], του παράγοντα von Willebrand [51,52], της ψευδαργυρικής μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS-13 [53,54,55,56], του ιστικού παράγοντα [56-62], της φωσφατιδυλσερίνης [63-69] και άλλων φωσφολιπιδίων. Η φωσφατιδυλσερίνη (PS) προάγει το σχηματισμό θρομβίνης. Αλλά και η φωσφατιδυλαιθανολαμίνη (PE) που είναι επίσης ανιονικό φωσφολιπίδιο, συνδέεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα Va και προάγει την παραγωγή θρομβίνης.[66,68,69] Η ύπαρξη υπερδραστηριότητας των αιμοπεταλίων κατά την ΚΕΚ υποστηρίχθηκε και από την ανεύρεση ενδοαγγειακών θρομβώσεων μετά τον τραυματισμό.[38,43,44] Οι έρευνες είχαν εστιάσει κυρίως στη δυνητικά προπηκτική δράση των προαναφερθέντων παραγόντων. Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις είχε θεωρηθεί ότι δημιουργούν μια παθολογική υπερπηκτική κατάσταση, εν μέρει γιατί ο εγκεφαλικός ιστός είναι πλούσιος σε ουσίες με δυνητικά προπηκτική δράση. Η συνεισφορά όμως αυτών των ουσιών στις σχετιζόμενες με τις ΚΕΚ διαταραχές της πήξης παρέμεινε αδιευκρίνιστη.

Κλινικές δοκιμές για την αποτελεσματικότητα της αντιθρομβίνης III [70] , των μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών [71,72,73], του ενεργοποιημένου παράγοντα VII (VIIa)[74,75] και της προστακυκλίνης[76,77] απέφεραν ποικίλα αποτελέσματα όσον αφορά τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και τις σχετικές παθολογικές καταστάσεις. Μεταγενέστερες μελέτες εστίασαν περισσότερο στην υποπηκτική κατάσταση που επιφέρουν οι ΚΕΚ. Έρευνες που περιέλαβαν διατιτραίνοντα εγκεφαλικά τραύματα (διατιτραίνουσες ΚΕΚ/ penetrating-TBI) συμπέραναν ότι τα τελευταία παρουσιάζουν συχνότερα διαταραχές πήξης σε σχέση με τους αμβλείς (blunt) κρανιοεγκεφαλικούς τραυματισμούς και συσχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση.[78] Είναι σημαντικό να ορίζεται σαφώς η έννοια της διαταραχής των πηκτικών μηχανισμών. Στις συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις που αφορούσαν τη γενική αίματος, το χρόνο προθρομβίνης(PT), τον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης(α-PTT), το ινωδογόνο, το ACT(Activated Clotting Time/χρόνος ενεργοποιημένης πήξης), προστέθηκαν την τελευταία τουλάχιστον δεκαπενταετία οι μετρήσεις που δίνει η θρομβοελαστογραφία. Με την προσθήκη και αυτών των μετρήσεων έχουμε πιο ολοκληρωμένη και συχνά πιο γρήγορη εικόνα, με δεδομένο ότι η ταχεία θρομβοελαστογραφία (r-TEG) μπορεί να πραγματοποιηθεί τάχιστα στο χώρο των Επειγόντων. Εστιάζοντας και πάλι στο μηχανισμό με τον οποίο προκαλείται η τραυματική εγκεφαλική βλάβη, ξεχωρίζουμε (όπως προαναφέρθηκε) τους αμβλείς από τους διατιτραίνοντες εγκεφαλικούς τραυματισμούς. Οι αμβλείς τραυματισμοί είναι οι συχνότεροι (88-95%), οφειλόμενοι κυρίως σε πτώσεις και δευτερευόντως σε αυτοκινητιστικά ατυχήματα. [78,79] Οι διατιτραίνοντες εγκεφαλικοί τραυματισμοί (5-12% των ΚΕΚ) οφείλονται κυρίως σε πυροβολισμούς. Τα διατιτραίνοντα εγκεφαλικά τραύματα παρουσιάζουν θνητότητα της τάξης του 61%, όταν τα αμβλέα περιορίζονται σε λιγότερο από 1%. [78,79] Επιπλέον, η μεγάλη πλειοψηφία των πυροβολισμών είναι αυτοπροκαλούμενοι πυροβολισμοί, ενώ η θνητότητα σε αυτή την ομάδα φθάνει το 83%.[80] Έχοντας ως δεδομένο ότι οι ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και διαταραχές πήξης παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση [29,81,82], οι πιο πρόσφατες έρευνες προσπάθησαν να ξεχωρίσουν συγκεκριμένες εργαστηριακές παραμέτρους που να ανιχνεύουν και να σηματοδοτούν τη διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Παραδοσιακά, οι συμβατικές εργαστηριακές τεχνικές συσχετίζουν τις

διαταραχές πήξης με την ύπαρξη θρομβοπενίας στη γενική αίματος ή την παράταση του INR>1,5 . Ακόμη και οι απλές αυτές παράμετροι πετύχαιναν να αναγνωρισθούν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες φτωχής πρόγνωσης.[83] Μετά την ένταξη της θρομβοελαστογραφίας(TEG) -που αναλύει φυσικές ιδιότητες του ολικού αίματος- στη φαρέτρα της εργαστηριακής διερεύνησης, έγινε αντιληπτό ότι η υποπηκτική θρομβοελαστογραφία αποτελεί σαφέστερο προγνωστικό παράγοντα κακής πρόγνωσης σε σχέση με τις συμβατικές εργαστηριακές εξετάσεις.[84,85,86] Κάπως διαφορετικά αποτελέσματα είχε μελέτη που συσχέτισε μόνο σοβαρές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις που συνοδεύονταν από ιστική υποάρδευση, με διαταραχές πήξης.[87] Σε αυτή τη μελέτη, η ιστική υποάρδευση καθορίσθηκε ως η καταγραφή ελλείμματος βάσης μεγαλύτερου από έξι. (>6). Πιο πρόσφατη μελέτη των Lee και συνεργατών, επιβεβαίωσε ότι ασθενείς με βαριές ΚΕΚ και έλλειμμα βάσης  $\geq 6$  παρουσίαζαν υποπηκτικά ευρήματα τόσο στις συμβατικές εξετάσεις, όσο και στη θρομβοελαστογραφία.[88] Είναι αξιοσημείωτο ότι ακόμη και με τις συμβατικές εργαστηριακές εξετάσεις αίματος, ερευνητές ξεχώρισαν τα ευρήματα μεταξύ διαττραίνουσών (penetrating-TBI/p-TBI) και αμβλειών ΚΕΚ (blunt-TBI/b-TBI) και κατέδειξαν από νωρίς ότι μεμονωμένες διαττραίνουσες ΚΕΚ παρουσιάζουν βαρύτερες διαταραχές πήξης σε σχέση με τις αμβλίες κλειστές ΚΕΚ. Αυτές οι διαταραχές είναι περισσότερο υποπηκτικές στις διαττραίνουσες ΚΕΚ (p-TBI).[29] Μάλιστα στη συγκεκριμένη μελέτη, αναδείχθηκε και η μεγάλη διαφορά θνητότητας μεταξύ ασθενών με ΚΕΚ και συνοδών διαταραχών πήξης (50%), σε σύγκριση με ασθενείς με ΚΕΚ χωρίς διαταραχές πήξης(7%).[29]

## 2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της φαρμακευτικής προφυλακτικής αγωγής έναντι της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου, στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας με κρανιοεγκεφαλική κάκωση.

Ειδικότερα, επιδιώκεται η αποτύπωση της σύγχρονης βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης σχετικά με:

- τον βέλτιστο χρόνο έναρξης της φαρμακευτικής προφύλαξης,
- την επιλογή του κατάλληλου αντιπηκτικού παράγοντα (LMWH vs UFH),
- τον κίνδυνο επιδείνωσης της ενδοκρανιακής αιμορραγίας,
- τον κίνδυνο της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής,
- και τη συσχέτιση της θρομβοπροφύλαξης με τη συνολική έκβαση των ασθενών (θνητότητα, ανάγκη για νευροχειρουργική επέμβαση ή επανεπέμβαση, διάρκεια νοσηλείας).

Σε αυτή την περιγραφική ανασκόπηση επιδιώκεται, μέσω της πρόσφατης βιβλιογραφίας, να οδηγηθούμε σε ασφαλείς ατραπούς για το τι δέον γενέσθαι σε σχέση με την προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή, την επόμενη φορά που θα βρεθούμε μπροστά σε έναν βαρέως πάσχοντα, με κρανιοεγκεφαλική κάκωση, ασθενή της ΜΕΘ.

## 2.2. Μεθοδολογία

Κατά τη διαδικασία αναζήτησης της σχετικής βιβλιογραφίας για τις ανάγκες της παρούσας διπλωματικής εργασίας, κρίθηκε σκόπιμη η αξιοποίηση τόσο της βάσης δεδομένων PubMed, όσο και της μηχανής αναζήτησης Google Scholar, με στόχο τη διασφάλιση της πληρέστερης δυνατής καταγραφής των υπαρχόντων επιστημονικών τεκμηρίων αναφορικά με τη φαρμακευτική πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΒΝ/VTE) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ/TBI). Αν και το ερευνητικό ερώτημα παρέμεινε ενιαίο και σταθερά προσανατολισμένο στον συνδυασμό αυτών των δύο θεματικών πεδίων (VTE prophylaxis και TBI), κρίθηκε αναγκαία η προσαρμογή της στρατηγικής αναζήτησης στο κάθε πληροφοριακό σύστημα, λαμβάνοντας υπόψη τις λειτουργικές και τεχνικές ιδιαιτερότητες του καθενός. Οι αναζητήσεις στις βάσεις δεδομένων πραγματοποιήθηκαν το Φεβρουάριο του 2025. Στο περιβάλλον του PubMed, το οποίο βασίζεται στην ελεγχόμενη ορολογία του Medical Subject Headings (MeSH) και επιτρέπει τη χρήση όρων (MeSH terms) με αυστηρή συντακτική ακρίβεια, επιδιώχθηκε η μέγιστη εννοιολογική κάλυψη μέσω της ενσωμάτωσης πολλαπλών συνώνυμων όρων και εναλλακτικών διατυπώσεων. Για τον λόγο αυτόν, χρησιμοποιήθηκε ένα σύνθετο ερώτημα που περιλάμβανε ευρύ φάσμα φράσεων σχετικών με την πρόληψη της VTE (όπως “venous thromboembolism prophylaxis”, “thromboprophylaxis”, “DVT prevention” κ.ά.), καθώς και ποικίλες παραλλαγές του όρου κρανιοεγκεφαλική κάκωση (που αποδίδεται διαφορετικά στα αγγλικά όπως “traumatic brain injury/TBI”, “brain trauma”, “head trauma”, “severe head injury” κ.λπ.). Η λογική δομή της αναζήτησης στηρίχθηκε στη χρήση των Boolean operators (δυναμικών διαχειριστών) OR και AND, με στόχο την ανασκόπηση άρθρων που σχετίζονται με οποιονδήποτε από τους επιμέρους όρους των δύο θεματικών αξόνων. Με τη συγκεκριμένη στρατηγική, κατέστη δυνατός ο ακριβής εντοπισμός **159** σχετικών δημοσιεύσεων, οι οποίες κρίθηκαν εντός του πεδίου ενδιαφέροντος της μελέτης. Όταν από αυτές επιλέγησαν οι μελέτες της τελευταίας δεκαετίας, οι δημοσιεύσεις περιορίστηκαν στις **112**.

Αντίθετα, κατά την αναζήτηση στο Google Scholar, η οποία πραγματοποιήθηκε συμπληρωματικά, διαπιστώθηκε ότι η μηχανή αυτή δεν υποστηρίζει με την ίδια ακρίβεια τη λογική των Boolean operators, ούτε επιτρέπει τη χρήση παρενθέσεων για την ομαδοποίηση εννοιών με συνέπεια. Επιπλέον, ο αλγόριθμος κατάταξης και τα αποτελέσματα του Scholar δεν βασίζονται σε

ελεγχόμενη ορολογία, αλλά συνήθως σε αυτόματη ανίχνευση φράσεων εντός του πλήρους κειμένου των δημοσιεύσεων, γεγονός που το καθιστά λιγότερο αυστηρό, αλλά και περισσότερο ευρύ. Συνεπώς, για να αποφευχθεί η ανεύρεση υπερβολικά μεγάλου αριθμού αποτελεσμάτων που θα περιλάμβαναν άσχετο ή περιφερειακά σχετικό περιεχόμενο, προτιμήθηκε μια πιο στοχευμένη προσέγγιση. Το τελικό ερώτημα που εφαρμόστηκε στο Scholar περιλάμβανε πιο συγκεκριμένους όρους (“venous thromboembolism prophylaxis”, “traumatic brain injury”, “Intensive Care Unit», “heparin”, “enoxaparin”) με τη χρήση του συνδέσμου AND, ώστε να εξασφαλιστεί η εννοιολογική σύγκλιση (σύμπτωση) των εννοιών εντός κάθε αποτελέσματος. Η προσέγγιση αυτή αρχικά οδήγησε στην εύρεση **12.500** σχετικών καταχωρήσεων, γεγονός που αντανάκλα την πιο «ανοιχτή» φύση της μηχανής, αλλά και την αυξημένη πιθανότητα εντοπισμού γκρι βιβλιογραφίας (όπως μεταπτυχιακές διατριβές, κεφάλαια βιβλίων και αδημοσίευτα άρθρα). Οι καταχωρίσεις μειώθηκαν στις **6.260** όταν η διερεύνηση περιορίστηκε στην τελευταία δεκαετία. Στο περιβάλλον του Google Scholar υπάρχει η δυνατότητα “Advanced Search”. Όταν επιλέχθηκαν τα πλαίσια “Advanced search with all of the words” και “in the title of the article”, χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι τελείως απαραίτητες έννοιες για έναν τίτλο: “prophylaxis” AND “traumatic brain injury”. Στη θέση του “thromboembolic prophylaxis” χρησιμοποιήθηκε το prophylaxis γενικά, για να μη χαθούν συναφείς τίτλοι όπως “pharmacological prophylaxis”. Η επιλογή αυτή οδήγησε στην ανάκτηση μόλις **47** δημοσιεύσεων. Ακολούθως, χρησιμοποιώντας την επιλογή “without the words” της μηχανής αναζήτησης, ζητήθηκε να αφαιρεθούν τα άρθρα που είχαν τη λέξη “seizure” στον τίτλο τους -μια λογική στόχευση «προφύλαξης» σε ασθενή με τραυματική εγκεφαλική βλάβη-, με αποτέλεσμα τα προς εξέταση άρθρα να γίνουν **35**.

Συμπερασματικά, οι διαφοροποιήσεις στις ερωτήσεις αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν μεταξύ PubMed και Google Scholar δεν υποδηλώνουν αλλαγή στο ερευνητικό ερώτημα, αλλά αντιθέτως προκύπτουν ως εύλογες και αναγκαίες τεχνικές προσαρμογές στις διαφορετικές αρχιτεκτονικές αναζήτησης των δύο συγκεκριμένων βιβλιογραφικών βάσεων δεδομένων. Η στρατηγική που υιοθετήθηκε είχε ως στόχο τη βέλτιστη ισορροπία μεταξύ ευαισθησίας (sensitivity) και ειδικότητας (specificity), εξασφαλίζοντας τόσο την κάλυψη της σχετικής βιβλιογραφίας όσο και την ακρίβεια της θεματολογικής συνάφειας.

**Πίνακας 1. Ερωτήματα που χρησιμοποιήθηκαν ανά βάση δεδομένων**

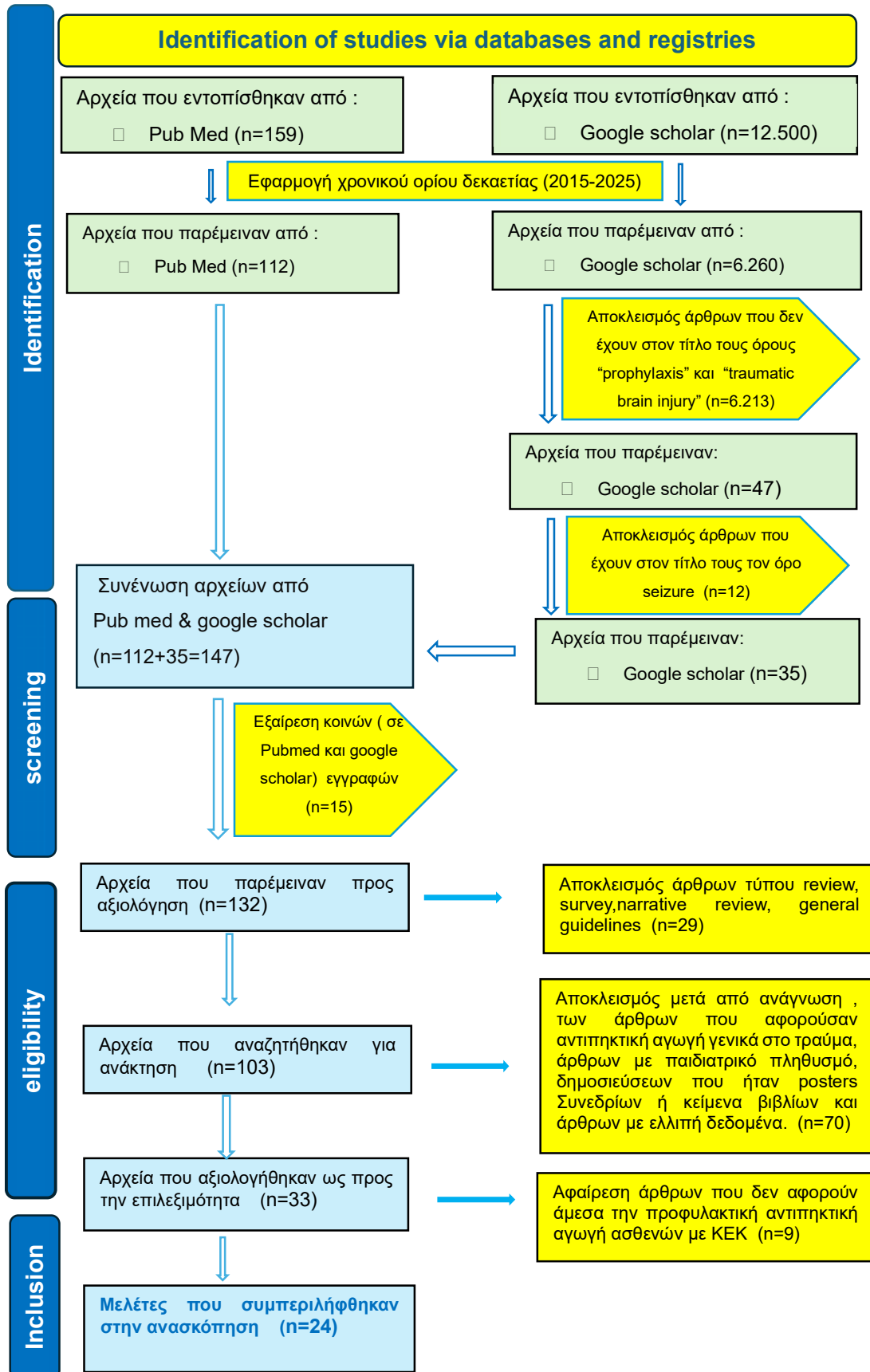
| Βάση Δεδομένων | Ερώτημα Αναζήτησης                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PubMed         | ("venous thromboembolism prophylaxis"<br>OR "VTE prevention"<br>OR "thromboprophylaxis"<br>OR "VTE prophylaxis"<br>OR "venous thromboembolism prevention"<br>OR "deep vein thrombosis prevention"<br>OR "DVT prevention"<br>OR "DVT prophylaxis"<br>OR "pulmonary embolism prevention")<br>AND<br>("traumatic brain injury"<br>OR "TBI"<br>OR "brain trauma"<br>OR "severe head injury"<br>OR "head trauma"<br>OR "moderate TBI"<br>OR "severe TBI") |
| Google Scholar | " venous thromboembolism prophylaxis"<br>AND "traumatic brain injury"<br>AND "Intensive Care Unit"<br>AND (heparin OR enoxaparin)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Για την αναζήτηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar. Από το PubMed ανακτήθηκαν προς μελέτη **112** αποτελέσματα, ενώ από το Google Scholar προέκυψαν συνολικά **35** εγγραφές. Υπενθυμίζεται ότι και στις δύο ομάδες είχε ήδη προηγηθεί έλεγχος του έτους δημοσίευσης κάθε μελέτης, με στόχο τη διατήρηση μόνο όσων έχουν δημοσιευθεί από το έτος 2015 και έπειτα (χρονικό εύρος δεκαετίας). Η χρονική αυτή περίοδος επιλέχθηκε με σκοπό την ενσωμάτωση πρόσφατων και κλινικά επίκαιρων δεδομένων. Ακολούθησε διασταύρωση των αποτελεσμάτων μέσω σύγκρισης τίτλων, συγγραφέων και DOI, και εξαιρέθηκαν **15** κοινές ("double") εγγραφές. Ως αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας, διατηρήθηκαν **(112+35)-15=132 μελέτες**, οι οποίες αποτέλεσαν και το σύνολο προς περαιτέρω αξιολόγηση. Ουσιαστικά από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed/Scholar με χρήση ενός διευρυμένου ερωτήματος που περιελάμβανε συνώνυμα και παραλλαγές για τις έννοιες της φλεβικής θρομβοεμβολικής προφύλαξης (VTE prophylaxis) και της τραυματικής εγκεφαλικής κάκωσης

(TBI), εντοπίστηκαν συνολικά **132** ξεχωριστές δημοσιεύσεις, προς περαιτέρω αξιολόγηση.

Στο επόμενο στάδιο της διαδικασίας επιλογής, πραγματοποιήθηκε αποκλεισμός μελετών *με βάση τον τύπο δημοσίευσης*, ανεξάρτητα από την ταξινόμηση που είχαν λάβει από το σύστημα του PubMed. Εξετάστηκαν μεμονωμένα οι τίτλοι, οι περιλήψεις και, όπου κρίθηκε αναγκαίο, το πλήρες κείμενο των άρθρων, με σκοπό τον αποκλεισμό δημοσιεύσεων που αντιπροσώπευαν δευτερογενή βιβλιογραφία, περιγραφικές ανασκοπήσεις ή κατευθυντήριες οδηγίες. Συγκεκριμένα, απομακρύνθηκαν **29** άρθρα που χαρακτηρίστηκαν ως review, narrative review, survey ή general guidelines, καθώς δεν ανταποκρίνονταν στα κριτήρια ένταξης της μελέτης, που επικεντρώνεται σε πρωτογενή ερευνητικά δεδομένα. Η επιλογή να πραγματοποιηθεί ο αποκλεισμός αυτός *ιδίους όμμασι* και όχι μέσω φίλτρων του PubMed, βασίστηκε στην παρατήρηση ότι η θεματική κατηγοριοποίηση των άρθρων ενδέχεται να μην αποτυπώνει πλήρως τη φύση τους, οδηγώντας ενδεχομένως σε απώλεια σημαντικών εγγραφών, αλλά και στην επιθυμία να υπάρχει μια οπτική επαφή με περισσότερα άρθρα. Υπενθυμίζεται η ύπαρξη άρθρων που ξεκινούν με μια έρευνα παρατήρησης και εξελίσσονται σε review. Κατά την ίδια διαδικασία αφαιρέθηκαν άρθρα που σχετίζονται με το τραύμα γενικά (και όχι μόνο με ΚΕΚ), άρθρα με παιδιατρικούς ασθενείς, εγγραφές που αποτελούν κεφάλαια βιβλίων ή poster Συνεδρίων ή μελέτες που δεν περιλάμβαναν επαρκή δεδομένα για τον πληθυσμό των ασθενών ή για τη μεθοδολογία. Επίσης αποκλείστηκαν 9 μελέτες γιατί δεν αφορούσαν προφυλακτική χρήση αντιπηκτικής αγωγής μετά από ΚΕΚ. Το σύνολο των μελετών που αποκλείστηκαν σε αυτό το στάδιο έφθασαν τις **79**, έτσι ώστε το πρωτογενές υλικό της ανασκόπησης να αποτελείται τελικά από **24 επιλέξιμες μελέτες**.

## ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ PRISMA



Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με βάση τις αρχές της PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)[142], ακολουθώντας τα τέσσερα στάδια: Ταυτοποίηση (Identification), Προκαταρκτικός έλεγχος (Screening), Αξιολόγηση επιλεξιμότητας (Eligibility), και Τελική συμπερίληψη (Inclusion).

Για τη συστηματική αναζήτηση, διαμορφώθηκε η ερευνητική ερώτηση σύμφωνα με το PICO Model:

- Population (Πληθυσμός): Ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική κάκωση (TBI)
- Intervention (Παρέμβαση): Φαρμακευτική (LMWH, UFH) ή μηχανική (IPC) πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου
- Comparison (Σύγκριση): Διαφορετικές μέθοδοι πρόληψης ή καθόλου πρόληψη
- Outcome (AIS Έκβαση): Συχνότητα φλεβικής θρομβοεμβολής (DVT, PE), επιβίωση, αιμορραγικές επιπλοκές.

Κατά την περιγραφή των μελετών χρησιμοποιούνται ταξινομήσεις των τραυμάτων βασισμένες σε διεθνώς αναγνωρισμένα συστήματα ανατομικής βαθμολόγησης όπως το Abbreviated Injury Scale(AIS) και το Injury Severity Score(ISS). Τα συγκεκριμένα συστήματα αξιολόγησης τραύματος χρησιμοποιούνται από το Υγειονομικό Προσωπικό για να περιγράψουν τη σοβαρότητα των τραυμάτων κάθε ασθενή.

Το AIS είναι ένα σύστημα αξιολόγησης βαρύτητας τραύματος που βασίζεται σε συγκεκριμένη ανατομική περιοχή και ταξινομεί τον κάθε τραυματισμό ανά ανατομική περιοχή (από το 1 έως το 6), ως εξής:

- AIS 1 – έλασσον τραύμα
- AIS 2 – μέσης βαρύτητας τραυματισμός
- AIS 3 – σοβαρός τραυματισμός
- AIS 4 – βαρύς (πολύ σοβαρός) τραυματισμός
- AIS 5 – κριτικής σημασίας/ κρίσιμο για την επιβίωση του ασθενούς
- AIS 6 – μέγιστο (πιθανά μη αναστρέψιμο)

Το Injury Severity Score (ISS) είναι ένα σύστημα ανατομικής αξιολόγησης τραύματος που παρέχει μια συνολική βαθμολόγηση για τη βαρύτητα τραύματος σε ασθενείς με πολλαπλά τραύματα. Για κάθε τραύμα καθορίζεται μια Συντομευμένη Κλίμακα Τραύματος (Abbreviated Injury Scale/AIS ) με βαθμό από 0-6 , για 6 διαφορετικές περιοχές του σώματος ( κεφαλή και τράχηλος, πρόσωπο, θώρακας, κοιλιακή χώρα και εσωτερικοί τραυματισμοί πυέλου, τραυματισμοί άκρων και πυελικής ζώνης και εξωτερικοί τραυματισμοί ) και αποτελεί το άθροισμα των τετραγώνων των τριών πιο σοβαρά τραυματισμένων περιοχών του σώματος.[143] Ο ασθενής με  $ISS > 15$  θεωρείται ασθενής με μείζον τραύμα ή πολυτραυματίας. Το ISS λαμβάνει βαθμούς από 0-75. Και αυτό γιατί αν κάποια περιοχή του σώματος (όπως αναφέρεται άνωθεν) βαθμολογηθεί με 6, ο ασθενής κρίνεται ως πρακτικά μη αντιμετωπίσιμος και λαμβάνει τελική αξιολόγηση 75 . Το 75 δύναται να είναι και το άθροισμα των τετραγώνων των τριών χειρότερων τραυμάτων που έχουν λάβει βαθμολογία 5. ( $5^2 + 5^2 + 5^2 = 75$ ).

### 2.3. Στατιστικά

Δεδομένου ότι η παρούσα εργασία αποτελεί περιγραφική βιβλιογραφική ανασκόπηση, δεν πραγματοποιήθηκε ποσοτική μετα-ανάλυση. Αντ' αυτού, εφαρμόστηκε ποιοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων, με βάση τις προδιαγραφές της μεθοδολογίας PRISMA. Οι μελέτες που περιλήφθηκαν αξιολογήθηκαν ως προς τον πληθυσμό, τις παρεμβάσεις, τις συγκρίσεις και τα αποτελέσματά τους (PICO), και οργανώθηκαν σε συνοπτικό συγκριτικό πίνακα (βλ. ΠΙΝΑΚΑ 2)

Για την αποτύπωση των ευρημάτων, ελήφθησαν υπόψη τα κύρια στατιστικά μεγέθη κάθε μελέτης, όπως οι αναφερόμενοι λόγοι πιθανοτήτων (Odds Ratio), τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI), οι τιμές p, καθώς και άλλοι σχετικοί δείκτες, κυρίως η συχνότητα VTE (αλλά και η επέκταση της ICH, η θνησιμότητα). Δεν επιχειρήθηκε ενιαία στατιστική σύγκριση, καθώς η ετερογένεια του σχεδιασμού των μελετών (πολυκεντρικές αναδρομικές, προοπτικές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρατήρησης κ.ά.) καθιστά ακατάλληλη τη συνδυαστική στατιστική ανάλυση χωρίς προηγούμενη κανονικοποίηση των δεδομένων. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων βασίστηκε σε κριτική ποιοτική ερμηνεία, με έμφαση στην κλινική σημαντικότητα των ευρημάτων και όχι μόνο στη στατιστική τους ισχύ.

## 2.4. Αποτελέσματα

Η συστηματική ανασκόπηση των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στον πίνακα PICO ανέδειξε ένα σημαντικό εύρος ερευνητικών δεδομένων σχετικά με τη φαρμακευτική πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ). Ακολουθεί περιγραφική παρουσίαση των βασικών αποτελεσμάτων των μελετών αυτών.

### 2.4.1. Περιληπτική Παρουσίαση Μελετών

- 1) Η αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης των **Johnson et al. (2024)** [144] ανέλυσε ένα μεγάλο δείγμα 12.879 ασθενών με σοβαρή τραυματική εγκεφαλική κάκωση (AIS 3–5), οι οποίοι νοσηλεύτηκαν σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (από Ιανουάριο 2017-Ιούνιο 2022, σε 35 κέντρα τραύματος). Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η συσχέτιση μεταξύ του χρόνου έναρξης της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης (εντός ή μετά τις 48 ώρες από την εισαγωγή) και της επιλογής αντιπηκτικού παράγοντα (LMWH ή UFH), με τα κλινικά αποτελέσματα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 5 ομάδες: όσοι δεν πήραν θρομβοπροφύλαξη, όσοι έλαβαν LMWH σε χρόνο  $\leq 48$  ωρών από την εισαγωγή, όσοι έλαβαν LMWH σε χρόνο  $\geq 48$  ωρών από την εισαγωγή, όσοι έλαβαν UFH σε χρόνο  $\leq 48$  ωρών και όσοι έλαβαν UFH σε χρόνο  $\geq 48$  ωρών από την άφιξη στο Νοσοκομείο. Από τους 12.879 ασθενείς, το 32% δεν έλαβαν προφυλακτική αγωγή για θρομβοεμβολική νόσο, 36% έλαβαν αγωγή με LMWH και το 32% αγωγή με UFH. Η ολική θνητότητα υπολογίστηκε στο 8,3%, ενώ η ομάδα με τη μικρότερη θνητότητα από όλους ήταν η ομάδα ασθενών που έλαβαν LMWH σε χρόνο  $\leq 48$  ωρών από την εισαγωγή τους (θνητότητα 4,1%). Η επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου υπολογίστηκε χαμηλότερη στους ασθενείς που πήραν LMWH (1,6% vs 4,5%, odds ratio 2,98%, 95% CI /Confidence Interval,  $p=0,005$ ), χωρίς να συνοδεύει από αύξηση της θνητότητας ή της ανάγκης για νευροχειρουργική επέμβαση. Η επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου υπολογίστηκε χαμηλότερη στους ασθενείς που πήραν πρώιμα ( $\leq 48$  ώρες) θρομβοπροφύλαξη (2.0% vs. 3.5%; odds ratio, 1.76; 95% confidence interval, 1.15–2.71;  $p = 0.01$ ), χωρίς να αυξήσουν θνητότητα (αλλά με  $p=1$ ). Η πρώιμη θρομβοπροφύλαξη συσχετίστηκε με περισσότερες μη θανατηφόρες επεμβάσεις για αύξηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας ( $p<0,001$ ), αλλά οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε

νευροχειρουργική επέμβαση μετά την έναρξη προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής δεν παρουσίασαν διαφορά στη θνητότητα ( $p=0,7$ ), απόσυρση θεραπείας ( $p=0,1$ ) ή ανεπιθύμητη κατάσταση κατά την έξοδο( $p=0,5$ ). (Level of evidence: III)

- 2) Η μονοκεντρική αναδρομική μελέτη παρατήρησης των **Lara-Reyna et al. (2024)** [145] επικεντρώθηκε σε 90 ασθενείς με ΚΕΚ που υποβλήθηκαν σε νευροχειρουργική παρέμβαση και νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ (αστικού Κέντρου Τραύματος τύπου II), από ένα σύνολο 483 ασθενών με ΚΕΚ που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Για τους 90 ασθενείς που μελετήθηκαν, διάμεση τιμή ηλικίας 66 έτη, 67 άρρενες με διάμεση τιμή GCS=14 και ISS=25, αντίστοιχα. Ανάμεσα στους 90 ασθενείς : 52(57,8%) είχαν ήπια ΚΕΚ, 23(25,6%) βαριά ΚΕΚ και 15(16,7%) είχαν μέσης βαρύτητας ΚΕΚ. Η συνολική επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου ήταν 3,3%. Η ενοξαπαρίνη φαίνεται να χορηγήθηκε ως προφυλακτική αγωγή, με διαφοροποίηση ως προς τον χρόνο έναρξης ανάλογα με τον τύπο χειρουργικής παρέμβασης. Το 87,8% των ασθενών αυτών έλαβε φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε -διάμεση τιμή- 85 ώρες μετά την επέμβαση. Ο χρόνος έναρξης της προφυλακτικής αγωγής μετά από κρανιοτομή για παροχέτευση υποσκληριδίου αιματώματος ήταν περίπου 66 ώρες, ενώ οι πιο εργώδεις επεμβάσεις και κυρίως οι αποσυμπιεστικές κρανιεκτομές απαιτούσαν 109-116 ώρες μετά την αρχική επέμβαση. Επιδείνωση της ενδοκρανιακής κατάστασης παρατηρήθηκε στο 5,6% των ασθενών, με έναν ασθενή να παρουσιάζει επιδείνωση μετά την έναρξη της προφυλακτικής αγωγής. Οι ασθενείς παρουσίασαν μέσο όρο ημερών νοσηλείας στη ΜΕΘ (ICU LOS) 7,9 ημέρες ( $SD \pm 8,4$ ). Ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας στο Νοσοκομείο ήταν 21,3 ημέρες. Η συχνότερη διάγνωση ήταν το οξύ ή το οξύ επί χρονίου υποσκληρίδιο αιμάτωμα στο 85,6% των ασθενών, με τις υπόλοιπες διαγνώσεις να σχετίζονται με επισκληρίδιο αιμάτωμα, τραυματική υπαραχνοειδή αιμορραγία, εγκεφαλικές θλάσεις και αιματώματα, καθώς και διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα. 11 ασθενείς (12,2%) δεν έλαβαν θρομβοπροφύλαξη. Πραγματοποιήθηκε CT εγκεφάλου σε 51/90 ασθενείς που άρχισαν θρομβοπροφύλαξη, με τους 48/51 (94,1%) των ασθενών να χαρακτηρίζονται σταθεροί στην αξονική τομογραφία. 5 ασθενείς (5,6%) χρειάστηκαν επανεπέμβαση (εκ των οποίων 4 πριν, και 1 μετά την έναρξη της

προφυλακτικής αγωγής). Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος βρέθηκε σε 3 (3,3%) των 90 χειρουργικών ασθενών.

- 3) Η αναδρομική μελέτη των **Condon et al. (2024)** [146] περιέλαβε 14.926 ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών με μεμονωμένη σοβαρή ΚΕΚ (AIS κεφαλής  $\geq 3$ ), οι οποίοι έλαβαν φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη είτε με LMWH είτε με UFH. Από τους 14.926 ασθενείς, οι 11.036 (73,9%) έλαβαν LMWH και οι υπόλοιποι UFH. Μετά από αντιστοίχιση των ομάδων ως προς δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση LMWH συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη θνητότητα σε σύγκριση με την UFH (OR 0,81, 95% CI 0,67-0,97,  $p < 0,001$ ), χωρίς να αυξάνεται η επίπτωση VTE (OR 0,83, 95% CI 0,63-1,08). Η ανάλυση που σχετίζεται με το AIS-κεφαλής έδειξε ότι οι LMWH συσχετίστηκαν με μικρότερη πιθανότητα Πνευμονικής Εμβολής στους ασθενείς με AIS -3 αλλά όχι σε ασθενείς με AIS 4 ή 5. Η 1:1 αντιστοίχιση ασθενών με LMWH και ασθενών υπό UFH, έδειξε παρόμοιο κίνδυνο για ΠΕ, ΕΒΦΘ και γενικά Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσο, αλλά οι ασθενείς υπό LMWH συνέχισαν να εμφανίζουν μικρότερη θνητότητα (OR 0,81, CI 0,67-0,97,  $p = 0,023$ ). Η όψιμη έναρξη της προφύλαξης (μετά την 4η ημέρα) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE. Επιπλέον, η LMWH εμφάνισε πλεονεκτήματα όσον αφορά στη μείωση της θνητότητας σε υποομάδες με υψηλότερη βαρύτητα τραύματος (AIS-4 και AIS-5), ενώ δεν καταγράφηκε αυξημένος κίνδυνος ενδοκρανιακών επιπλοκών.
- 4) Η μονοκεντρική αναδρομική μελέτη των **Al Tannir et al. (2024)** [147] διερεύνησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της πρώιμης φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με σοβαρή τραυματική εγκεφαλική κάκωση που χρειάστηκαν νευροχειρουργική παρέμβαση και περιέλαβε 351 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ICP monitoring, υποσκληρίδιο παροχέτευση, εξωτερική κοιλιακή παροχέτευση, κρανιοτομία ή κρανιεκτομή. Οι ασθενείς με ΚΕΚ που απαιτούν κάποια νευροχειρουργική παρέμβαση βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο επιδείνωσης ενδοκρανιακής αιμορραγίας και γι' αυτό ακριβώς το λόγο συνήθως εξαιρούνται των μελετών που σχετίζονται με έναρξη φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης. Οι ασθενείς της μελέτης, διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες βάσει της χρονικής στιγμής έναρξης της θρομβοπροφύλαξης: πρώιμη ( $\leq 72$  ώρες από την επέμβαση) και όψιμη ( $> 72$  ώρες) και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρώιμη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης συσχετίστηκε με σημαντικά

χαμηλότερη επίπτωση θρομβοεμβολικής νόσου-VTE (5% vs 13%,  $p < 0.001$ ) χωρίς αύξηση της επιδείνωσης της ενδοκράνιας αιμορραγίας (10% έναντι 13%,  $p = 0.44$ ) ή της ανάγκης για νέα νευροχειρουργική παρέμβαση (8% έναντι 10%,  $p = 0.7$ ). Επιπλέον, στην υποομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κρανιοτομία ή κρανιεκτομή ( $n = 169$ ), η πρώιμη θρομβοπροφύλαξη συνέχισε να δείχνει στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης VTE (2% έναντι 12%,  $p < 0.001$ ), χωρίς σημαντικές διαφορές στην αιμορραγική επιδείνωση ή στις επανεπεμβάσεις.

- 5) Η μονοκεντρική συγχρονική μελέτη των **Cole et al. (2024) [148]**, είναι μια περιγραφική μελέτη επιπολασμού που εξέτασε 818 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, εντός κέντρου τραύματος επιπέδου I και έλαβαν φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη, είτε με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) είτε με ενοξαπαρίνη (LMWH). Ο συνολικός επιπολασμός της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΝ/VTE) στη μελέτη ανήλθε σε ποσοστό 9,1% του εξεταζόμενου πληθυσμού, με 7,6% να παρουσιάζει ΕΒΦΘ/DVT, 3,2% να παρουσιάζει ΠΕ/ΡΕ και 1,7% και τα δύο. Ο διάμεσος χρόνος για τη διάγνωση ήταν 7 ημέρες για την ΕΒΦΘ (διατεταρτημοριακό εύρος 4-11) και 5 ημέρες (διατεταρτημοριακό εύρος 3-12) για την Πνευμονική Εμβολή. Συγκρινόμενοι με αυτούς που δεν παρουσίασαν θρομβοεμβολική νόσο, οι ασθενείς που παρουσίασαν ΦΘΝ ήταν νεότεροι (44 έναντι 54 ετών,  $p=0,02$ ), είχαν πιο βαρύ τραύμα (διάμεση τιμή GCS 7,5 vs 14,  $p=0,002$ , ISS 27 vs 21,  $p<0,001$ ), ήταν συχνότερα πολυτραυματίες (55,4% vs 34%,  $p<0,001$ ), συχνότερα χρειάστηκαν νευροχειρουργική παρέμβαση (45,9% vs 30,5%,  $p=0,007$ ), συχνότερα έχασαν μία ή περισσότερες δόσεις φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης (39,2% vs 28,4%,  $p=0,04$ ) και ήταν πιο πιθανό να έχουν προηγούμενο ιστορικό ΦΘΝ (14,9% vs 6,5%,  $p=0,008$ ). Ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης ήταν ότι ο μέσος χρόνος έναρξης της φαρμακευτικής προφύλαξης δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς που παρουσίασαν VTE και σε εκείνους που δεν παρουσίασαν (51 ώρες έναντι 48 ωρών, αντίστοιχα). Αντιθέτως, παρατηρήθηκε ότι οι παραλείψεις δόσεων φαρμακευτικής προφύλαξης ήταν συχνότερες στους ασθενείς που τελικά εμφάνισαν VTE και ότι 4-6 συνολικά χαμένες δόσεις ήταν προγνωστικός παράγοντας για μεγάλο κίνδυνο ΦΘΝ (odds ratio 4,08, 95% CI 1,53-10,86,  $p=0,005$ ).

- 6) Η αναδρομική μελέτη παρατήρησης της **Filiberto** και των συνεργατών της [149](**2023**) εξέτασε 39.520 ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ, από τη βάση δεδομένων του TQIP του ACS /American College of Surgeons), εκ των οποίων περίπου το 65% (25.671) έλαβε LMWH και το 35% (13.849) UFH, με μέσο χρόνο έναρξης της προφύλαξης τις 52 ώρες από την εισαγωγή. Το BMI 25-29 kg/m<sup>2</sup> (odds ratio 1.375, 95% CI 1.180-1.603, P< 0.0001) και το BMI>30 kg/m<sup>2</sup> (OR 1.831, 95% CI 1.570-2.137, P<0.0001) αποτέλεσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για εμφάνιση ΦΘΝ. Οι ασθενείς με BMI 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> (OR 1.145; 95% CI 1.016-1.289; P = 0.0265) παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας. Για κάθε ώρα καθυστέρησης της έναρξης της θρομβοπροφύλαξης οι ασθενείς είχαν κατά 0,2% μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν ΦΘΝ (OR 1.002, 95% CI 1.002-1.003, P<0.0001). Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με UFH είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για ΦΘΝ (OR 1.085, 95% CI 1.058-1.112, P< 0.0001) και αυξημένη θνητότητα (OR 1.116, 95% CI 1.094-1.139, P<0.0001) ανεξαρτήτως BMI και χρόνου έναρξης της φαρμακευτικής αγωγής, σε σχέση με όσους έλαβαν LMWH. Σημειώνεται ότι ο ΔΜΣ (BMI) έχει βρεθεί να αυξάνει τον κίνδυνο για ΦΘΝ σε άλλους χειρουργικούς ασθενείς, αλλά δεν είχε άλλοτε συσχετισθεί με παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΕΚ. Η συγκεκριμένη μελέτη συνδέει τον τύπο της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης με τη βέλτιστη αντιμετώπιση του ασθενούς με αυξημένο BMI και ΚΕΚ, στοιχείο που δεν είχε μέχρι τότε (2023) αναφερθεί στη βιβλιογραφία.
- 7) Η αναδρομική μελέτη της **Hollfelder** και των συνεργατών της (**2023**) εξέτασε τη σημασία της έγκαιρης φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης σε 198 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή τραυματική εγκεφαλική κάκωση.[150] Πιο συγκεκριμένα εξετάστηκαν στη μελέτη 198 ασθενείς από ένα σύνολο 2093 ασθενών που νοσηλεύθηκαν μεταξύ 2012 και 2017. Οι 198 διαχωρίστηκαν σε 3 ομάδες: σε αυτούς που έλαβαν θρομβοπροφύλαξη: α) με πρώιμη έναρξη (≤ 72 ωρών από την εισαγωγή του ασθενή), β) με όψιμη έναρξη (>72 ώρες έως 7 ημέρες από την εισαγωγή) και γ) αρκετά καθυστερημένη έναρξη (>7 ημέρες από την εισαγωγή). Ως κύριο αποτέλεσμα μελετήθηκε η εμφάνιση ΦΘΝ. Δευτερεύοντα αποτελέσματα η εμφάνιση ενδοκράνιας αιμορραγίας που να απαιτεί διακοπή φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης και διαφορές ανάμεσα σε LMWH και UFH. Διάμεσος τιμή ηλικίας 44 έτη (IQR 25-60), διάμεση τιμή GCS ήταν 3 (IQR 3-7), διάμεση τιμή ISS (Injury Severity Score) 27 (IQR= 22-34). Οι πιο συχνές μορφές

ΚΕΚ ήταν: τραυματική υπαραχνοειδής αιμορραγία (70,2%), υποσκληρίδια αιμορραγία (51,5%)(- υπονοείται αλληλοεπικάλυψη-).Οι συχνότερες αιτίες τα αυτοκινητιστικά ατυχήματα (57,1%) και οι πτώσεις (23,7%).Η διάμεσος τιμή έναρξης της προφυλακτικής αγωγής στο σύνολο των 198 ασθενών ήταν 80,6 h (ώρες).( IQR 52.7–151.8). Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη της προφύλαξης για ΦΘΝ ήταν: α) για την ομάδα της πρώιμης έναρξης 50.8 h (IQR 37.8–61.4), για την ομάδα της όψιμης έναρξης 106.2 h (IQR 87.3–137.2),και για την ομάδα της καθυστερημένης έναρξης 221.6 h (IQR 193.5–287.9). Η νοσοκομειακή διάρκεια νοσηλείας (LOS) ήταν ίδια ανάμεσα στις ομάδες, αλλά οι ασθενείς της όψιμης και καθυστερημένης έναρξης προφυλακτικής αγωγής είχαν αυξημένη ICU LOS .16 ασθενείς πέθαναν κατά τη νοσηλεία τους(8,1%). 20 ασθενείς (10,1% ) παρουσίασαν ΦΘΝ. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση της ΦΘΝ ανάμεσα στις τρεις ομάδες ασθενών( $p=0,09$ ) *αλλά υπήρχε διαφορά στην εμφάνιση ΦΘΝ ανάμεσα στις ομάδες της πρώιμης και της όψιμης έναρξης θρομβοπροφύλαξης ( $p=0,04$ ),(πρώτη και δεύτερη ομάδα).* Δεν υπήρχαν επεισόδια αύξησης ή πρόκλησης νέας αιμορραγίας που να οδήγησαν σε διακοπή φαρμακευτικής αγωγής σε καμία ομάδα ασθενών. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ΦΘΝ ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν μόνο LMWH ή μόνο UFH ( $p=0,4$ ). Οι ασθενείς της ομάδας που έλαβε μόνο LMWH ήταν, σε σχέση με όσους έλαβαν UFH, στατιστικά σημαντικά νεότεροι (35 vs 50 years,  $p=0,02$ ) και είχαν μικρότερη συχνότητα υπαραχνοειδών, υποσκληριδίων , επισκληριδίων αιμορραγιών και μικρότερη διάμεση τιμή AIS-κεφαλής.Παρατηρήθηκε ότι η θνητότητα όσων λάμβαναν LMWH , σε σχέση με όσους λάμβαναν UFH ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη (0% vs. 13.0%, $p<0.01$ ). 154 ασθενείς (77,8%) βρίσκονταν υπό οδηγία για χρήση μηχανικής προφύλαξης (IPC/διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης) έναντι ΦΘΝ κατά τη νοσηλεία τους. 14 από αυτούς (9,1%) παρουσίασαν θρομβοεμβολικές επιπλοκές έναντι 6 (13,6%) που δεν είχαν IPC ( $p=0,4$ , χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά). Από τους 16 ασθενείς που απεβίωσαν (8,1%), υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες έναρξης προφυλακτικής αγωγής ( $p=0,04$ ) γεγονός που αντανakλά την υψηλότερη θνητότητα στην ομάδα της όψιμης σε σχέση με την ομάδα της πρώιμης έναρξης.(14,7% vs 3,4%,  $p=0,02$ ).

- 8) Η μελέτη των **Jakob et al. (2024) [151]** αποτελεί μια εκτενή *πολυκεντρική αναδρομική ανάλυση* 75.570 ασθενών με μεμονωμένη σοβαρή τραυματική εγκεφαλική κάκωση, όπως αυτή ορίζεται από AIS 3–5 στο κεφάλι, χωρίς συνοδές σοβαρές εξω-κρανιακές κακώσεις (στοιχεία από την ACS/TQIP βάση δεδομένων (για τα έτη: 2013-2019). Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι ο διατιτραίνων μηχανισμός τραυματισμού (π.χ. διαμπερές τραύμα από πυροβόλο όπλο) συνδέεται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΝ/VTE, σε σύγκριση με τον αμβλύ τραυματισμό του εγκεφάλου (OR 1.49). Αντίθετα, προστατευτικοί παράγοντες έναντι της ανάπτυξης VTE ήταν η πρώιμη έναρξη φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης (<48 ώρες), η χρήση LMWH έναντι της UH και η υψηλότερη βαθμολογία GCS κατά την εισαγωγή. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς με διατιτραίνουσα ΚΕΚ είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (LOS) και υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ κατά τους συγγραφείς είναι: 1) ο διατιτραίνων μηχανισμός τραύματος του εγκεφάλου (OR 1.49, CI 95% 1.26–1.77), 2) η αύξηση της ηλικίας (age 16–45:reference; age > 45–65: OR 1.65, CI 95% 1.48–1.85; age > 65–75: OR 1.71, CI 95% 1.45–2.02; age > 75: OR 1.73, CI 95% 1.44–2.07), 3) το άρρεν φύλο (OR 1.53, CI 95% 1.36–1.72), 4) η ταχυκαρδία (OR 1.31, CI 95% 1.13–1.51), 5) η αύξηση του AIS-κεφαλής (AIS 3: reference; AIS 4: OR 1.52, CI 95% 1.35–1.72; AIS 5: OR 1.76, CI 95% 1.54–2.01), 6) οι συνυπάρχουσες κακώσεις κοιλίας, άνω και κάτω άκρων, 7) η ύπαρξη κρανιοτομής, κρανιεκτομής ή ICP-monitoring (OR 2.96, CI 95% 2.65–3.31), 8) η προϋπάρχουσα υπέρταση (OR 1.18, CI 95% 1.05–1.32), 9) η παχυσαρκία (OR 1.35, CI 95% 1.22–1.51). Οι συγγραφείς καταλήγουν στην υπόθεση ότι ίσως χρειάζεται πιο «επιθετική» θρομβοπροφύλαξη για το διατιτραίνον τραύμα, σε σχέση με το αμβλύ τραύμα εγκεφάλου.
- 9) Η αναδρομική μελέτη των **Ratnasekera et al. (2023), [152]** περιέλαβε 1.784 ασθενείς με μεμονωμένο σοβαρό τραυματισμό εγκεφάλου (AIS head  $\geq 3$ ), οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε τρεις ομάδες: αυτοί που δεν έλαβαν καθόλου VTEP (n=782 ασθενείς), αυτοί που έλαβαν VTEP εντός 24 ωρών από σταθερό απεικονιστικό έλεγχο (VTEP  $\leq 24$ h) (n=273) και αυτοί που την έλαβαν καθυστερημένα (>24h) (n=729). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι ασθενείς που έλαβαν VTEP >24h παρουσίασαν μεγαλύτερη επίπτωση VTE σε σύγκριση με την ομάδα της πρώιμης προφύλαξης (ιδιαίτερα θρόμβωσης κάτω άκρων), χωρίς

σημαντική διαφορά στα ποσοστά επιδείνωσης ICHE. Παρόλο που οι διαφορές δεν έφτασαν στατιστική σημαντικότητα, η γενική τάση έδειξε πλεονέκτημα υπέρ της πρώιμης παρέμβασης. Επίσης, η ομάδα που δεν έλαβε καθόλου θρομβοπροφύλαξη είχε μειωμένη πιθανότητα επέκτασης της ενδοκρανιακής αιμορραγίας(ICHE). Τονίζεται όμως, ότι μετά από στατιστική στάθμιση των τάσεων δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες όσον αφορά τις επιπλοκές της θρομβοεμβολικής νόσου. (Level of Evidence III).

10) Η πολυκεντρική αναδρομική μελέτη των **Shulkosky et al. (2023) [153]** ανέλυσε 5.589 ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ από 32 κέντρα τραύματος από το 2008-2018 (Michigan Trauma Quality Improvement Program, MTQIP), έδειξε ότι η έναρξη προφύλαξης εντός 24 ωρών σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση VTE σε σύγκριση με μεταγενέστερη έναρξη. Συγκεκριμένα, το ποσοστό της VTE αυξήθηκε από 1.3%(πρώιμη αγωγή<24 ώρες), σε 2,6% στην ομάδα που έλαβε θρομβοπροφύλαξη στις 24-48ώρες, σε 4,1% στην ομάδα που έλαβε αγωγή στις 48-72 ωρών και σε 8.1% (για λήψη αγωγής>72 ώρες). Επιπλέον, η καθυστερημένη χορήγηση (>72 ώρες) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ενδονοσοκομειακών επιπλοκών και παράταση της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο. Αντιθέτως, η πρώιμη χορήγηση δεν συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα ή ανάγκη επανεπέμβασης, ενισχύοντας την άποψη για ασφάλεια της πρακτικής αυτής. Σημειώνεται η αρκετά μεγαλύτερη ομάδα των ασθενών με καθυστερημένη (>72h) λήψη θρομβοπροφύλαξης (n=2227), σε σχέση με την ομάδα πρώιμης(<24h) έναρξης αγωγής (n=698). Η ομάδα καθυστερημένης λήψης είχε και τους ασθενείς με τα βαρύτερα τραύματα.

11) Στην αναδρομική μελέτη των **Byrne et al. (2022), [154]** που περιέλαβε 4951 ενήλικες ασθενείς με μεμονωμένη σοβαρή ΚΕΚ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε *επείγουσα* κρανιοτομία/ κρανιεκτομή ή/και τοποθέτηση ενδοκράνιου καθετήρα παροχέτευσης εντός 24 ωρών από την εισαγωγή τους, φάνηκε ότι η καθυστερημένη έναρξη της θρομβοπροφύλαξης συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VTE (adjusted odds ratio [aOR], 1.08 ανά ημέρα, 95% CI, 1.04-1.12). Αντίθετα, η πρώιμη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης, ιδιαίτερα εντός των πρώτων τριών ημερών, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάγκης για νευροχειρουργική επανεπέμβαση. Συγκεκριμένα, όταν ο ασθενής ελάμβανε φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη εντός των 3 πρώτων ημερών μετά

την αρχική νευροχειρουργική επέμβαση, για κάθε επιπρόσθετη ημέρα καθυστέρησης της θρομβοπροφύλαξης καταγραφόταν μείωση κατά 28% του σχετικού λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων για νευροχειρουργική επανεπέμβαση (aOR, 0.72 per day; 95% CI, 0.59-0.88). Μετά τις 3 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, κάθε πρόσθετη ημέρα καθυστέρησης θρομβοπροφύλαξης συσχετίστηκε με 15% μείωση των πιθανοτήτων για νευροχειρουργική επανεπέμβασης (aOR, 0.85 per day; 95% CI, 0.80-0.90). Η πρώιμη θρομβοπροφύλαξη συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα ανάμεσα στους ασθενείς που αρχικά υπεβλήθησαν σε τοποθέτηση συσκευής μέτρησης ενδοκράνιας πίεσης (ΕΚΠ/ICP) ή σε επεμβάσεις παροχέτευσης, έτσι ώστε κάθε πρόσθετη ημέρα καθυστέρησης της αγωγής να συσχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα θανάτου (aOR, 0.94 ανά ημέρα, 95% CI, 0.89-0.99). Τέλος, η χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (LMWH) σε σχέση με την μη κλασματοποιημένη (UFH) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης VTE. (aOR, 0.64, 95% CI, 0.49-0.84).

- 12) Η αναδρομική μελέτη με αντιστοίχιση κοόρτης των **Jakob et al,(2022 a)**,[155] αξιολόγησε τη συσχέτιση μεταξύ του χρόνου έναρξης της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης και της εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με μεμονωμένη βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση (συνδυασμός οξείας επισκληρίδιου και υπαραχνοειδούς αιμορραγίας). Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα της ACS-TQIP βάσης δεδομένων (2013-2017). Μετά από σύγκριση δύο ισομεγεθών ομάδων (n=2.152 η καθεμία), που έλαβαν είτε πρώιμη ( $\leq 48$  ώρες) είτε καθυστερημένη ( $>48$  ώρες) έναρξη προφυλακτικής αγωγής, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η πρώιμη θρομβοπροφύλαξη υπήρξε ανεξάρτητος προφυλακτικός παράγοντας για επιπλοκές ΦΘΝ (OR 0,468, CI 0,293-0,748), αλλά όχι για τη θνητότητα ( $p=0,485$ ) . Ο προσαρμοσμένος κίνδυνος για νευροχειρουργική επανεπέμβαση (κρανιεκτομή) δεν συσχετίστηκε περισσότερο με την πρώιμη σε σχέση με την καθυστερημένη φαρμακευτική προφύλαξη ( $p=0,283$ ). Ο τύπος φαρμακευτικής προφύλαξης δεν συσχετίστηκε με θρομβοεμβολικές/VTE επιπλοκές ( $p=0.301$ ), θνητότητα ( $p=0.391$ ) ή καθυστερημένη κρανιεκτομή ( $p=0.126$ ).
- 13) Η αναδρομική μελέτη με αντιστοίχιση κοόρτης των **Jakob και συνεργατών (2022b)**,[156] αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της πρώιμης φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης σε 4.680 ασθενείς με μεμονωμένο

βαρύ, τραυματικό, οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα, στους οποίους πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ πρώιμης ( $\leq 48$  ώρες) και όψιμης ( $>48$  ώρες) έναρξης θρομβοπροφύλαξης (LMWH ή UFH). Τα δεδομένα ελήφθησαν από την ACS-TQIP βάση δεδομένων και αφορούσαν τα έτη 2013-2016. Οι 1.941 ασθενείς (41,5%) έλαβαν πρώιμη θρομβοπροφύλαξη και οι 2.739 (58,5%) έλαβαν όψιμη προφύλαξη. Μετά από στατιστική επεξεργασία 1:1 αντιστοίχισης επιλέχθηκαν 1660 ασθενείς που αποτέλεσαν τη βάση της συγκεκριμένης μελέτης. Στις 2 ομάδες ασθενών της αντιστοίχισης, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις νευροχειρουργικές παρεμβάσεις (τοποθέτηση ICP monitor, κρανιεκτομή, 2<sup>η</sup> νευροχειρουργική επέμβαση). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν όφελος από την πρώιμη έναρξη προφύλαξης, η οποία συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση συνολικών φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε σχέση με την όψιμη έναρξη θρομβοπροφύλαξης (0,5% έναντι 3,1%,  $p < 0,001$ ), με τις υποομάδες α) των ΕΒΦΘ (DVT) να είναι επίσης λιγότερες στην πρώιμη από την όψιμη προφύλαξη (0,5% vs 2,7%,  $p < 0,007$ ) και β) των ΠΕ (Πνευμονικών Εμβολών) επίσης λιγότερες στην πρώιμη από την καθυστερημένη θρομβοπροφύλαξη (0,1% vs 0,6%,  $p = 0,007$ ). Μετά τη στατιστική αναπροσαρμογή ο χρόνος έναρξης της θρομβοπροφύλαξης δεν φάνηκε να έχει επίδραση στη θνητότητα ( $p = 0,587$ ) ή στην ανάγκη καθυστερημένης κρανιεκτομής ( $p = 0,095$ ). Ενδιαφέρον είναι το ότι οι LMWH αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας έναντι της θνητότητας, σε σχέση με την UFH (OR 0,480, CI 0,280-0,824), αλλά όχι έναντι των θρομβοεμβολικών επιπλοκών της ΦΘΝ ( $p = 0,550$ ) ή της ανάγκης κρανιεκτομής ( $p = 0,995$ ).

- 14) Η πολυκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης των **Ang Darwin et al. (2022)** [157] συμπεριέλαβε συνολικά 23.548 ασθενείς από 87 Κέντρα Τραύματος (εκ των οποίων, οι 7.977 ασθενείς με μέτρια έως βαριά ΚΕΚ). Η ανάλυση επικεντρώθηκε τόσο στον ρόλο της UFH και της LMWH, όσο και στη χρονική στιγμή της χορήγησής τους, με στόχο την αποσαφήνιση του κατάλληλου θεραπευτικού πρωτοκόλλου για μείωση της θνητότητας και θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε θρομβοπροφύλαξη. Οι άλλες ομάδες έλαβαν μόνο LMWH, μόνο UFH, ή συνδυασμό LMWH και UFH. Πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση ξεχώρισε πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα ταξινομήθηκαν ανάλογα με το χρόνο χορήγησης

της προφυλακτικής αγωγής, το ΔΜΣ(BMI) και τον τύπο της ΚΕΚ. Για τους ασθενείς με μεμονωμένες ΚΕΚ, ανεξαρτήτως βαρύτητας, η προφύλαξη με LMWH συσχετίστηκε με μειωμένη θνητότητα. Αν και ο χρόνος χορήγησης της χημειοπροφύλαξης θα μπορούσε να προλάβει τη ΦΘΝ σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών, αυτή η μελέτη δεν κατάφερε να δείξει ότι η φαρμακευτική αγωγή προφύλαξε από ΦΘΝ την πλειονότητα των ασθενών με μεμονωμένη ΚΕΚ. Η χρήση των ΜΜΒΗ (LMWH) δεν συσχετίστηκε με κλινικά σημαντική αύξηση της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, που να οδήγησε σε νευροχειρουργική επέμβαση. Σε συνδυασμό με το συσχετισμό τους με μικρότερη θνητότητα, οι LMWH εμφανίζονται προτιμητέες έναντι της UFH ή της μη προφύλαξης, σε ασθενείς με μεμονωμένη ΚΕΚ.

- 15) Στη μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη κοόρτης των **Al-Dorzi et al. (2022)**, [158] 322 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΚΕΚ που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ (μεταξύ 2016-2019) ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες βάσει του χρόνου έναρξης της φαρμακευτικής προφύλαξης: πρώιμη ( $\leq 72$  ώρες) και καθυστερημένη ( $> 72$  ώρες). Διάμεσος τιμή ηλικίας  $31,3 \pm 12$  έτη, GCS κατά την εισαγωγή (διάμεσος τιμή  $6,0 \pm 2,9$ ). Όλοι ασθενείς χρειάστηκαν διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό. Ο πιο κοινός τύπος ΚΕΚ ήταν ενδοεγκεφαλική αιμορραγία / αιματώματα (80,4%). Η πλειοψηφία των ασθενών είχε συνυπάρχοντα τραύματα με μόνο 76(23,6%) να έχει μεμονωμένη ΚΕΚ. Κρανιοτομή πραγματοποιήθηκε σε 68(21,1%) ασθενείς. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (87%) έλαβαν μηχανική θρομβοπροφύλαξη, κυρίως με συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης, ενώ μόνο στο 2% χρησιμοποιήθηκαν ελαστικές κάλτσες. Από τους 322 ασθενείς, οι 46(14,3%) δεν έλαβαν φαρμακολογική προφύλαξη κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ (20 ασθενείς με σοβαρά τραύματα και σημαντική ενεργό αιμορραγία και 18 ασθενείς με πρώιμο εγκεφαλικό θάνατο). Η διάμεσος τιμή από την εισαγωγή του ασθενούς μέχρι την έναρξη της προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής ήταν 64,5 ώρες (με ενδοτεταρτημοριακά εύρη 38,108 ώρες). 152(47,2%) ασθενείς έλαβαν πρώιμη προφύλαξη και 124(38,5%) καθυστερημένη. Σχεδόν το 1/3 των ασθενών έλαβαν φαρμακευτική προφύλαξη εντός των 48 ωρών και 55,1% εντός των πρώτων 72 ωρών. Περίπου 10% των ασθενών έλαβαν φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη μετά τις 7 ημέρες από την εισαγωγή. Η καθυστερημένη προφύλαξη συσχετίστηκε με μικρότερο BMI και μικρότερο αριθμό αιμοπεταλίων, ενεργό αιμορραγία, κατάγματα οστών και

τραυματική υπαραχνοειδή αιμορραγία κατά την εισαγωγή. Η UFH χρησιμοποιήθηκε συχνότερα από τις LMWH για φαρμακευτική προφύλαξη, ιδιαίτερα στην ομάδα της καθυστερημένης θρομβοπροφύλαξης (65,8% UFH για πρώιμη προφύλαξη, 77,4% UFH στην καθυστερημένη προφύλαξη,  $p=0,03$ ). Ο χρόνος έναρξης της φαρμακευτικής προφύλαξης ήταν  $39,6 \pm 20,2$  ώρες για την ομάδα της πρώιμης και  $143 \pm 107,1$  ώρες για την ομάδα της καθυστερημένης προφύλαξης ( $p=0,01$ ). «Επανακτήσιμα» (retrievable) φίλτρα ΚΚΦ εφαρμόστηκαν σε 30 ασθενείς σε διάμεσο χρόνο 5 ημερών (IQR:3,13) από την εισαγωγή και συχνότερα χρησιμοποιήθηκαν στην ομάδα της καθυστερημένης αγωγής (16,9% vs 6%,  $p=0,004$ ). ΦΘΝ (VTE) διεγνώσθη σε 43 ασθενείς, σε χρόνο (διάμεσος τιμή) 10 ημερών από τον τραυματισμό (IQR:5,15). Αυτοί οι ασθενείς αντιστοιχούσαν στο 6,6% και στο 26,6% του group της πρώιμης και της καθυστερημένης προφύλαξης αντίστοιχα ( $p<0,001$ ). Μέσω ανάλυσης πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης, προγνωστικοί παράγοντες για τη ΦΘΝ αναδείχθηκαν το APACHE II score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II score), η υπαραχνοειδής αιμορραγία και η καθυστερημένη έναντι της πρώιμης προφυλακτικής αγωγής (OR 3,858, 95%CI 1,687-8,825). Η ομάδα της καθυστερημένης φαρμακευτικής προφύλαξης παρουσίασε μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών με τραχειοστομία, μεγαλύτερη διάρκεια μηχανικού αερισμού και νοσηλείας στο Νοσοκομείο, χειρότερη GCS κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, αλλά παρόμοια επιβίωση με την ομάδα της πρώιμης προφυλακτικής αγωγής. Συνοψίζοντας, στους ασθενείς με μέσης βαρύτητας προς σοβαρή ΚΕΚ, η καθυστερημένη (>72h) προφύλαξη συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών ΦΘΝ, αλλά όχι με υψηλότερη θνητότητα. Στους περιορισμούς της μελέτης: μονοκεντρική, με μικρό δείγμα ασθενών, αναδρομικός χαρακτήρας της μελέτης.

- 16) Η αναδρομική μελέτη των **Rivas et al., 2022, [159]** είναι μια αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 264 ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ) από αμβλύ τραύμα, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: σε αυτούς που έλαβαν πρώιμη χορήγηση χημειοπροφύλαξης ( $\leq 24$  ώρες) και αποτελούσαν το 40% του συνόλου, και σε αυτούς που έλαβαν καθυστερημένη (>24 ώρες) προφύλαξη (αποτελούσαν το υπόλοιπο 60%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν περίπου 57 έτη και η μέση χρονική στιγμή έναρξης χημειοπροφύλαξης ήταν 17 ώρες στην πρώιμη ομάδα και 46 ώρες στην καθυστερημένη ( $p<0,0001$ ). Η πλειοψηφία των

ασθενών στην πρώιμη ομάδα έλαβε LMWH (88%), ενώ στην καθυστερημένη μόνο το 63%. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιδείνωση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας μεταξύ των ομάδων (5.6% στην πρώιμη και 7% στην καθυστερημένη,  $p=0.67$ ), ούτε στην ανάγκη για νευροχειρουργική παρέμβαση ( $>24$  ώρες) (1.9% vs 2.5%,  $p=0.81$ ). Επιπλέον, η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και ο αριθμός των αξονικών ήταν σημαντικά μικρότερος στην πρώιμης έναρξης ομάδα, όπως επίσης σε αυτή την ομάδα καταγράφηκε υψηλότερο ποσοστό εξιτηρίου από το νοσοκομείο και χαμηλότερη τάση θνησιμότητας. Τέλος, αναφέρθηκε ότι η εμφάνιση VTE ήταν μηδενική στην πρώιμη ομάδα και 2.5% στην ομάδα με καθυστερημένη χορήγηση χημειοπροφύλαξης. Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη που αξιολογεί αποτελέσματα που βασίστηκαν σε αμετάβλητη, επαναληπτική μετά από 7 ώρες αξονική εγκεφάλου, και με έναρξη προφυλακτικής αγωγής εντός του πρώτου 24ώρου από τον τραυματισμό.

- 17) Η πολυκεντρική αναδρομική μελέτη των **Coleman et al**, (2021), [160] αφορούσε τα έτη 2014-2016 και παρουσίαζε δεδομένα για την επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου και την αύξηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας στο πλαίσιο των θρομβοπροφυλακτικών στρατηγικών, σε πολυτραυματίες με ΚΕΚ. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς από πέντε Κέντρα Τραύματος. Παρακολούθησε 1.803 ενήλικες ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ, οι οποίοι έλαβαν είτε πρώιμη ( $<48$  ώρες), είτε όψιμη ( $\geq 48$  ώρες) θρομβοπροφύλαξη. Η πρώιμη χορήγηση προφύλαξης δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της ενδοκράνιας αιμορραγίας. Αντιθέτως, η καθυστερημένη ( $\geq 48$  ώρες) έναρξη θρομβοπροφύλαξης αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ΦΘΝ/VTE, ιδίως σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε νευροχειρουργικές παρεμβάσεις. Παράλληλα, σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα VTE ήταν ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος ( $BMI >30$ ), το ISS (Injury Severity Score), τα κατάγματα μηριαίων και πυέλου, ο τραυματισμός της Σπονδυλικής Στήλης, καθώς και απώλειες δόσεων θρομβοπροφύλαξης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. 29 ασθενείς (2%) παρουσίασαν ΠΕ, 118 ΕΒΦΘ (7%), με συνολικό ποσοστό ΦΘΝ 8% ( $n=137$ ). Η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με επιπλοκές ΦΘΝ, σε σχέση με όσους δεν είχαν επιπλοκές ΦΘΝ (15% vs 8%,  $p=0,01$ ).

18) Η αναδρομική μελέτη των **Dhillon et al. (2021)** [161] ερευνήσε τις επιδράσεις της φαρμακευτικής προφύλαξης με ενοξαπαρίνη (LMWH) σε ασθενείς με τραύμα, με ή χωρίς ΚΕΚ, με στόχο να προσδιοριστεί καλύτερα ο χρόνος και η δόση που είναι αναγκαία, για να επιτευχθούν τα κατάλληλα anti-Xa επίπεδα της ενοξαπαρίνης. Από Αύγουστο 2014 έως Οκτώβριο 2016, 4014 ασθενείς εισήχθησαν στη μελέτη. Από τους 163 τραυματίες που τηρούσαν τα κατώτερα προφυλακτικά όρια anti-Xa για ενοξαπαρίνη, οι 41 (25,2%) είχαν ΚΕΚ. Οι ομάδες ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το BMI, και την CrCl. Η διάμεσος τιμή του ISS (Injury Severity Score) ήταν 18 στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, με τους ασθενείς με ΚΕΚ να παρουσιάζουν υψηλότερο ISS σε σχέση με τους τραυματίες χωρίς ΚΕΚ (ISS 26 vs 17,  $p < 0,01$ ). Τα ποσοστά ΦΘΝ ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με ΚΕΚ, σε σχέση με τους υπόλοιπους (22,0% vs 9%, OR 2,8 (1,1 έως 7,5),  $p = 0,03$ ). Κανένας από τους 41 ασθενείς δεν βρέθηκε να έχει Πνευμονική Εμβολή. Οι ασθενείς με ΚΕΚ χρειάστηκαν στη συντριπτική τους πλειοψηφία νοσηλεία σε ΜΕΘ συγκρινόμενοι με τους υπόλοιπους τραυματίες (92,7% vs 73,0%,  $p < 0,01$ ). Τόσο η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, όσο και η νοσηλεία στο νοσοκομείο ήταν μεγαλύτερες σε ασθενείς με ΚΕΚ σε σχέση με τους υπόλοιπους τραυματίες (ICU LOS 14 vs 3 ημέρες,  $p < 0,01$ // Νοσοκομειακή LOS 21 vs 12 ημέρες,  $p < 0,01$ ). Η θνητότητα στατιστικά ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (4,9% vs 2,5%,  $p = 0,6$ ). 4 ασθενείς από τους 41 (9,8%) είχαν ήδη κάποια ενδοκρανιακή αιμορραγία πριν την έναρξη της ενοξαπαρίνης. Δεν αναφέρθηκαν ασθενείς με αύξηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας τους ή με ανάγκη νευροχειρουργικής επέμβασης κατά τη περίοδο χορήγησης ενοξαπαρίνης. Η χορήγηση ενοξαπαρίνης στη μελέτη ξεκινούσε με 30 mg bid sc και μετά 4 ημέρες γινόταν μέτρηση anti-Xa επιπέδων και η αναγκαία διόρθωση. Χρειάστηκαν περίπου 11 ημέρες μετά την εισαγωγή για να επιτευχθεί ο στόχος anti-Xa στους περισσότερους ασθενείς και αυτό έγινε όταν η δόση ενοξαπαρίνης έφτασε στα 40 mg, 2 φορές την ημέρα (bid) (για το σύνολο των τραυματιών όμως, όχι μόνο για τους ασθενείς με ΚΕΚ).

19) Στην αναδρομική μελέτη παρατήρησης των **Park** και των συνεργατών (2021), [162] διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της χρονικής έναρξης χημειοπροφύλαξης για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (VTE) σε ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική κάκωση (TBI) που νοσηλεύονταν παρατεταμένα ( $> 7$  ημέρες) στη ΜΕΘ, οι

δευτερογενείς ενδοκρανιακές αιμορραγίες και οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές . Η μελέτη συμπεριέλαβε 100 ασθενείς, εκ των οποίων μόλις το 14% έλαβε χημειοπροφύλαξη εντός των πρώτων τριών ημερών, ενώ το ποσοστό αυτό αυξήθηκε στο 50% έως τη δέκατη ημέρα της νοσηλείας. Από την πρώτη ημέρα έγινε χρήση μηχανικής προφύλαξης με κάλτσες συμπίεσης ή συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης(IPC). Καταγράφηκαν 12 ασθενείς που εμφάνισαν ΦΘΝ, κυρίως μετά την έκτη ημέρα νοσηλείας, με τη μεγάλη πλειονότητα αυτών(10/12) να αφορά πνευμονική εμβολή. Οι ενδοκρανιακές αιμορραγίες σε ποσοστό 72%(42/58) ήταν ακτινολογικά ήπιες και η διάμεσος τιμή της ημέρας εμφάνισης της αιμορραγίας αντιστοιχούσε στην πρώτη ημέρα νοσηλείας, κατά την οποία μόνο το 3% ελάμβαναν φαρμακευτική προφύλαξη. Επιδείνωση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας παρατηρήθηκε στο 43% των ασθενών, αλλά στη συντριπτική τους πλειονότητα (82%) παρατηρήθηκε εντός των πρώτων τριών ημερών, χωρίς σοβαρές ενδοκρανιακές αιμορραγίες έκτοτε.

20) Η αναδρομική μελέτη των **Allen et al. (2021)** , [163] χρησιμοποίησε τη βάση δεδομένων του TQIP (από το 2010-2016) και προχώρησε σε πολυπαραγοντική ανάλυση 35.673 ασθενών με σοβαρή ΚΕΚ , εκ των οποίων οι 12.487 (35%) έφεραν monitor για μέτρηση ΕΚΠ (ICP) . Η μελέτη συνδύασε την τοποθέτηση της συσκευής ΕΚΠ με καθυστέρηση στην έναρξη φαρμακευτικής προφύλαξης (μέσος χρόνος έναρξης θρομβοπροφύλαξης 5 ημέρες έναντι 4 ημερών) και συσχέτισε αυτήν την καθυστέρηση με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης VTE (9.2% έναντι 4.3%,  $p < 0,001$ ). Επιπλέον, φάνηκε ότι κάθε επιπλέον ημέρα καθυστέρησης στην έναρξη της προφύλαξης αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο VTE, με σχετική αύξηση της πιθανότητας έως και 97% σε καθυστέρηση  $\geq 7$  ημερών.

21) Η αναδρομική μελέτη των **Saadi et al. (2021)** [164]αφορούσε σε 96 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή τραυματική ΤΒΙ οι οποίοι νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ από το 2013-2016 και κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το χρονικό διάστημα έναρξης της προφύλαξης σε τέσσερις ομάδες: χωρίς φαρμακευτική προφύλαξη(G1), έναρξη εντός 24 ωρών(G2), μεταξύ 24–48 ωρών(G3) και μετά τις 48 ώρες από την τεκμηρίωση σταθερής αξονικής τομογραφίας(G4). Σημαντική παρατήρηση αυτής της μελέτης ήταν ότι η συχνότητα πρόκλησης VTE ήταν αυξημένη στους ασθενείς που έλαβαν προφύλαξη μεταξύ 24–48 ωρών (28.6%), σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν νωρίτερα ή αργότερα (0% και 8.2% αντίστοιχα). Επιπλέον,

αναφέρθηκε ότι παρόλο που η πρώιμη χορήγηση (εντός 24 ωρών) συσχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά μικρής αιμορραγίας (42.9%), οι σοβαρές αιμορραγίες ήταν σπάνιες και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Αυξημένη θνητότητα βρέθηκε τόσο στην ομάδα που δεν έλαβε καθόλου θρομβοπροφύλαξη (42.9%),όσο και στην ομάδα που έλαβε προφύλαξη μετά τις 48 ώρες(επίσης 42,9%) γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της πρώιμης πρόληψης της VTE ακόμη και σε υψηλού κινδύνου πληθυσμούς.

22)Η αναδρομική μελέτη κοόρτης του **Zhang Michael** και συνεργατών (2020),[165] ανέδειξε μια σημαντική σύνδεση μεταξύ της εφαρμογής φαρμακευτικής ακινητοποίησης και της αυξημένης επίπτωσης φλεβοθρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE) σε ασθενείς με σοβαρή τραυματική εγκεφαλική κάκωση (TBI). Συγκεκριμένα, σε πληθυσμό 144 ασθενών, η υποομάδα των 34 ασθενών που υποβλήθηκε σε νευρομυϊκή παράλυση ή θεραπεία με βαρβιτουρικά παρουσίασε υπερδιπλάσια επίπτωση VTE συγκριτικά με εκείνους που δεν έλαβαν τέτοιες παρεμβάσεις (35,3% έναντι 16,4%,  $p=0.028$ ). Λοιμώξεις καταγράφηκαν σε ασθενείς με ΦΘΝ (0/22 vs 4/12,  $p=0,0107$ ). Επιπλέον, καταγράφηκε σημαντική καθυστέρηση στην έναρξη χημειοπροφύλαξης στους ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική ακινητοποίηση (5,3 ημέρες έναντι 3,4,  $p=0.048$ ), η οποία ενδέχεται να συμβάλλει στην αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Συνολικά, η θεραπεία με βαρβιτουρικά και νευρομυϊκή παράλυση συνδέεται με αυξημένη επίπτωση ΦΘΝ σε ασθενείς με ΚΕΚ.

23)Η αναδρομική μελέτη του **Dengler et al.** (2016)[167] εστιάζει στην ασφάλεια της πρώιμης φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με σοβαρή τραυματική εγκεφαλική κάκωση (GCS <8), οι οποίοι φέρουν ενδοκράνιους καθετήρες παρακολούθησης ενδοκράνιας πίεσης (ICP monitoring). Η μελέτη αυτή( Ιαν 2011- Δεκ 2013) συμπεριέλαβε 155 ασθενείς με ΚΕΚ, από τους οποίους το 21,3% δεν έλαβε φαρμακευτική προφύλαξη. Η επίπτωση της ΦΘΝ υπολογίσθηκε στο 12%. 28 ασθενείς (18%) απεβίωσαν .Ο κίνδυνος ενδονοσοκομειακής θνητότητας ήταν αυξημένος για όσους δεν έλαβαν θρομβοπροφύλαξη, σε σχέση με όσους έλαβαν (39,9% vs 12,3% ,  $p=0,001$ ). Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ α) ανάπτυξης ΕΒΦΘ , β)αύξησης αιμορραγίας (ICH-E) ή γ) αυξημένου κινδύνου από ενδοκράνιους καθετήρες μέτρησης ΕΚΠ(ICP) και της χρήσης UFH ή LMWH. Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μέχρι να γίνει μια σταθερή αμετάβλητη αξονική εγκεφάλου (διάμεση τιμή) ήταν 2 μέρες.

Η έναρξη της χημειοπροφύλαξης έγινε κατά μέσο όρο 3,6 ημέρες μετά την εισαγωγή. Το ποσοστό εμφάνισης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ/DVT) στους ασθενείς που δεν έλαβαν προφύλαξη ήταν σημαντικά υψηλότερο (30,3%) έναντι αυτών που έλαβαν (8,0%,  $p<0,01$ ). Επιπλέον, η μη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής συσχετίστηκε με πολλαπλάσια πιθανότητα εμφάνισης DVT, ενώ οι άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου ήταν το φύλο (γυναίκες), το κάπνισμα, η παρουσία ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας και η χρήση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας. Η απουσία αντιπηκτικής αγωγής συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα κατά τη νοσηλεία (39,9% έναντι 12,3%,  $p = 0.001$ ), στοιχείο που υποδηλώνει έμμεσα το κλινικό όφελος της πρώιμης παρέμβασης. Η θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που φέρουν ενδοκράνιους καθετήρες μέτρησης ΕΚΠ(ICP), είτε γίνεται με UFH , είτε με LMWH, θεωρείται ασφαλής.

24) Η μελέτη των **Skrifvars et al. (2017)** [166] είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) που πραγματοποιήθηκε σε 603 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή τραυματική εγκεφαλική κάκωση, που νοσηλεύθηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Αποτελεί post hoc ανάλυση της EPO-TBI trial των Nichol A., French C., Little L. et al,[168] μιας διεθνούς πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλά-τυφλής, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενης με placebo μελέτης, που ασχολήθηκε με την διερεύνηση θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε ασθενείς με ΚΕΚ που λαμβάνουν ερυθροποιητίνη ή placebo. Η παρούσα μελέτη υπολόγισε ποσοστό εμφάνισης ΦΘΝ(VTE) στο 19,7%, με 106(16,9%) ασθενείς να παρουσιάζουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και 24 ασθενείς να παρουσιάζουν πνευμονική εμβολή ( 4,0%). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών είχε ήδη λάβει μηχανική προφύλαξη από την πρώτη ημέρα (91%), με το ποσοστό να αυξάνεται στο 98% την έβδομη ημέρα, ενώ η φαρμακευτική προφύλαξη ξεκίνησε σε μόλις 5% των ασθενών την πρώτη ημέρα και αυξήθηκε προοδευτικά στο 57% έως την έβδομη ημέρα. Η ημέρα διάγνωσης της ΕΒΦΘ (DVT) σε διάμεσο τιμή ήταν η 6η ημέρα (IQR 2-11), ενώ η διάγνωση της ΠΕ (PE) έγινε στις 6,5 ημέρες. Παράγοντες που συσχετίστηκαν με ΦΘΝ ήταν η ηλικία, το βάρος σώματος, και η βαρύτητα της ΚΕΚ. Η εμφάνιση ΦΘΝ δεν συσχετίστηκε με αύξηση της θνητότητας (HR 0,92, 95%CI 0,51-1,65).

25)

| <div>ΠΙΝΑΚΑΣ 2.</div> <div>ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΩΝ 24 ΠΡΩΤΟΓΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΑΝΑΛΥΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ (Α)</div> |                           |                                                                                                   |                                          |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A/A                                                                                                               | Συγγραφείς                | Πληθυσμός<br>(P)                                                                                  | Παρέμβαση<br>(I)                         | Σύγκριση<br>(C)                                                                                                                                                 | Αποτέλεσμα<br>(O)                                                                                                                                                                                             |
| 1                                                                                                                 | Johnson et al.,<br>2024   | Βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ (AIS 3-5) σε ΜΕΘ<br>(N=12.879)                            | LMWH≤48 h<br><br>UFH≤48 h                | LMWH>48 h<br><br>UFH>48 h<br><br>ΧΩΡΙΣ<br>Θρομβοπροφύλαξη<br>(32%)                                                                                              | Ολική θνητότητα=8,3%<br><br>Όταν LMWH≤48 h: ↓ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ (4,1%)<br><br>Σε LMWH : ↓ ΦΘΝ<br><br>Όταν LMWH≤48 h: ↓ ΦΘΝ<br><br>Όταν LMWH≤48 h: ↑ ΜΗ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΩΝ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ                            |
| 2                                                                                                                 | LaraReyna et al.,<br>2024 | Βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σοβαρή TBI που υποβλήθηκαν σε NPX επέμβαση<br>(N=90),<br>όλοι σε ΜΕΘ | LMWH<br>(ENOXAPARIN)                     | Αναλόγως βαρύτητας της επέμβασης<br><br>Το 87,8% ασθενών έλαβε ενοξαπαρίνη (3-5 d)<br><br>κατά μ.ο. στις 85 ώρες MTX<br><br>(burr holes 66 h, craniotomy 116 h) | Συνολική επίπτωση ΦΘΝ: 3,3%<br><br>5 ασθενείς χρειάστηκαν NPX επανεπέμβαση, από τους οποίους:<br><br>οι 4 ΠΡΙΝ και ο <b>1 ΜΕΤΑ</b> την έναρξη προφυλακτικής αγωγής<br><br>ICU LOS 7,9/ hospital LOS 21,3 days |
| 3                                                                                                                 | Condon et al., 2024       | Ασθενείς >65 yo ,<br><br>Με σοβαρή ΚΕΚ, AIS≥3,<br>N=14.926                                        | LMWH vs UFH<br><br>LMWH=(73,9%)          | (1:1 matched cohort)                                                                                                                                            | ↓ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΕ LMWH<br><br>↓ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΜΒΟΛΕΣ στην υποομάδα με AIS=3, που λάμβανε LMWH                                                                                                                      |
| 4                                                                                                                 | Al Tamir et al,<br>2024   | 351 ενήλικες με βαριά ΚΕΚ που χρειάστηκαν επείγοντως επέμβαση                                     | Προφύλαξη ≤ 72 h μετά την επέμβαση (58%) | Προφύλαξη > 72 h μετά την επέμβαση                                                                                                                              | Προφύλαξη ≤ 72 h : ↓ ΦΘΝ,<br><br>ΧΩΡΙΣ ΑΥΞΗΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ<br><br>“safe and effective”                                                                                                                         |

**ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΩΝ 24 ΠΡΩΤΟΓΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΑΝΑΛΥΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ (B)**

|   |                         |                                                                           |                                                                                                      |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | Cole et al., 2024       | 818 ενήλικες με σοβαρή ΚΕΚ που έλαβαν φαρμακευτική προφύλαξη              | UFH ή LMWH<br>VTE incidence= 9,1%<br>ΔΕΝ υπήρχε στατιστ. σημαντική διαφορά για ΦΘΝ μεταξύ UFH & LMWH | Όταν απώλεια 4 δόσεων:<br>ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ<br>↑↑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΦΘΝ<br>(ενώ ο μέσος χρόνος έναρξης προφυλακτικής αγωγής ΔΕΝ διέφερε σημαντικά, 51vs 48h) | Οι ασθενείς με ΦΘΝ, ήταν: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Νεότεροι</li> <li>▪ Με βαρύτερα τραύματα</li> <li>▪ Χρειάστηκαν συχνά ΝΡΧ επέμβαση</li> <li>▪ Έχασαν δόσεις φαρμακ.προφύλαξης</li> </ul> ↑ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ σε (ΚΕΚ+ ΦΘΝ)                                    |
| 6 | Filiberto et al., 2023  | 39.520 ενήλικες με βαριά ΚΕΚ<br>Data : TQIP του ACS                       | UFH ή LMWH<br>LMWH=65%                                                                               | UFH : ↑ ΦΘΝ<br>UFH: ↑ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ                                                                                                                           | BMI=25-29 → ανεξάρτ. προγν. παράγοντας ↑ ΦΘΝ<br>BMI >30 → ανεξάρτ. προγνωστ. παράγοντας ↑ ΦΘΝ                                                                                                                                                                            |
| 7 | Hollfelder et al., 2023 | Ενήλικες με GCS=3 και ISS>27 (N=198)                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;72 h</li> </ul>                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt;72 h</li> <li>▪ &gt;7 Days</li> </ul> <p>Σημασία έγκαιρης φαρμακευτικής προφύλαξης</p>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ΦΘΝ : ↑ στις (&gt;72h) VS (&lt;72h)</li> <li>▪ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ: ↑ στις (&gt;72h) VS (&lt;72h)</li> <li>▪ ΦΘΝ: ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΦΟΡΑ (LMWH vs UFH)</li> <li>▪ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ : ΜΙΚΡΟΤΕΡΗ σε LMWH</li> </ul>                                         |
| 8 | Jakob et al., 2024      | 75.570 ασθενείς με μεμονωμένη ΚΕΚ<br>AIS κεφαλής:3-5<br>ACS/TQIP: 2013-19 | LMWH vs UFH                                                                                          | <48h vs ≥48h                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Κρανιοτομή: ↑ ΦΘΝ</li> <li>➤ ΔΙΑΤΙΤΡΑΙΝΟΝ ΤΡΑΥΜΑ: ↑ ΦΘΝ</li> <li>➤ ΑΡΡΕΝΕΣ : ↑ ΦΘΝ</li> <li>➤ ↑ AGE : ↑ ΦΘΝ</li> <li>➤ ↑ BMI : ↑ ΦΘΝ</li> <li>➤ &lt; 48 h : ↓ ΦΘΝ</li> <li>➤ LMWH : ↓ ΦΘΝ</li> <li>➤ &gt;GCS : ↓ ΦΘΝ</li> </ul> |

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΩΝ 24 ΠΡΩΤΟΓΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΑΝΑΛΥΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ (Γ)

|    |                                           |                                                                            |                                                                          |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  | Ratnasekera et al, 2023.                  | 1784 ασθενείς με μεμονωμένη ΚΕΚ                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Προφύλαξη ≤24 h</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Προφύλαξη &gt;24 h</li> <li>Καθόλου Προφύλαξη</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Τάση</b> για ↑ ΦΘΝ όταν &gt;24 h</li> <li>Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στις ομάδες</li> <li>Η ομάδα «ΚΑΘΟΛΟΥ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ» : ↓↓ ICH-E</li> </ul> |
| 10 | Shulkosky et al., 2023                    | 5589 ενήλικες με μεμονωμένη βαριά ΚΕΚ (AIS≥3)<br>Michigan TQIP (2008-2018) | 4 ομάδες<br>Φαρμακευτικής προφύλαξης                                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>&lt;24h</li> <li>24-48 h</li> <li>48-72 h</li> <li>&gt;72 h</li> </ol> | <p>&lt;24 h → ↓ ΦΘΝ σε σχέση με υπόλοιπους</p> <p>&gt;72 h → ↑ κίνδυνος ενδονοσοκομειακών επιπλοκών</p> <p>&gt;72 h → ↑ Hospital LOS</p> <p>&gt;72 h → ↑ ICU LOS</p>                          |
| 11 | Byrne et al, 2022                         | 4951 ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ, που υποβλήθηκαν σε επείγουσα NPX επέμβαση     | LMWH vs UFH →<br>LMWH: ↓ ΦΘΝ                                             | Πρώιμη θρομβοπροφύλαξη:<br>ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ λόγω ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ                                                | Αν ο ασθενής ελάμβανε προφύλαξη εντός των 3 πρώτων ημερών μετά την αρχική επέμβαση → για κάθε πρόσθετη ημέρα καθυστέρησης αγωγής μειωνόταν κατά 28% ο aOR για NPX επανεπέμβαση                |
| 12 | Jakob et al, 2022 a<br>ACS/TQIP (2013-16) | Οξ. επισκληρ.αμ. +Οξεία Υπαραχνοειδής Αιμορραγία (N=4.302)                 | <p>2.152, VTE-P ≤ 48 h</p> <p>2.152, VTE-P &gt;48 h</p> <p>UFH, LMWH</p> | <p>Ο τύπος VTE-P,</p> <p>ΔΕΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΗΚΕ με VTE/θνητότητα/καθυστερημένη κρανιεκτομή</p>                      | Η VTE-P ≤ 48 h ανεξάρτητος <b>προφυλακτικός</b> παράγοντας για θρομβοεμβολικές επιπλοκές                                                                                                      |

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΩΝ 24 ΠΡΩΤΟΓΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΑΝΑΛΥΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ (Δ)

|     |                       |                                             |                                                               |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                            |
|-----|-----------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13  | Jakob et al., 2022 b  | N=4.680 με οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα        | VTE-P ≤ 48 h,<br>VTE-P > 48 h<br><br>UFH, LMWH                | ΔΕΝ ΥΠΗΡΧΕ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜ.ΔΙΑΦΟΡΑ<br><br>▪ NPX παρεμβάσεις<br><br>(καθετ. ICP ,<br>κρανιεκτομή,<br>επανεπέμβαση)             | ➤ Όφελος από VTE-P ≤ 48 h: ↓ ΦΘΝ (↓ DVT, ↓ PE)<br><br>➤ LMWH → ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας έναντι της θνητότητας                                                 |
| 14  | Ang et al., 2022      | (N=23.548, εκ των οποίων 7.977 με HAIS ≥ 3) | Ομάδα ελέγχου ΧΩΡΙΣ VTE-Proph.<br><br>LMWH, UFH, ή συνδυασμός | ΑΥΤΗ Η ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΝ ΚΑΤΑΦΕΡΕ ΝΑ ΔΕΙΞΕΙ ΟΤΙ Η VTE-Prophylaxis κατάφερε να προφυλάξει από ΦΘΝ την πλειονότητα των ασθενών με ΚΕΚ | ▪ LMWH → ανεξάρτητος προστατευτικός παράγοντας έναντι της θνητότητας<br><br>▪ Οι LMWH εμφανίζονται προτιμητέες έναντι της UFH ή της ΜΗ-προφύλαξης , σε ασθενείς με ΚΕΚ     |
| 15. | Al-Dorzi et al., 2022 | 322 ασθενείς με μέτρια-βαριά ΚΕΚ, σε ΜΕΘ    | ▪ ≤ 72 h<br>▪ > 72 h<br><br>LMWH, UFH                         | VTE-P > 72h → συσχετ. με < BMI, θρομβοπενία, ενεργό αιμορραγία                                                               | APACHE II score, SDH και η καθυστερημένη (> 72h VTE-P) έναντι της πρώιμης → προγνωστικοί παράγ. ΦΘΝ/ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΙΔΙΑ                                                         |
| 16  | Rivas et al., 2022    | N=264, ΚΕΚ με αμβλύ τραύμα                  | ▪ ≤ 24 h<br>▪ > 24 h                                          | ΔΕΝ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιδείνωση αιμορραγίας, ή στην ανάγκη επέμβασης μεταξύ των 2 ομάδων       | ➤ VTE → ΜΗΔΕΝΙΚΗ στην 1 <sup>η</sup> ομάδα ( ≤ 24 h )<br><br>➤ Η πρώτη μελέτη που αξιολογεί αποτελέσματα από CT-εγκεφάλου στις 7 h και με έναρξη VTE-P εντός πρώτου 24ώρου |

**ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΩΝ 24 ΠΡΩΤΟΓΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΑΝΑΛΥΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ (Ε)**

|     |                      |                                                                                        |                                                                            |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17. | Coleman et al, 2021. | N=1.803, βαρέως πάσχοντες με ΚΕΚ                                                       | VTE-prophylaxis <48 h από εισαγωγή                                         | VTE-prophylaxis ≥48 h από εισαγωγή                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Η πρώιμη δεν συσχετίστηκε με αύξηση αιμορραγιών (↑ ICH-P)</li> <li>➤ ΑΥΞΗΣΗ ΦΘΝ σε VTE-P ≥48h</li> <li>➤ ΑΥΞΗΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ↑ ΦΘΝ</li> <li>➤ Όταν BMI&gt;30, ↑ISS, # πυέλου, μηριαίων, Σ.Σ., απώλεια δόσεων αντιπηκτικών → ↑ ΦΘΝ.</li> </ul> |
| 18. | Dhillon et al, 2021. | 163 ασθενείς με βαριά ΚΕΚ, ISS=26, & παρακολούθηση επιπέδων anti-Xa                    | VTE-prophylaxis με ενοξαπαρίνη, σε ΚΕΚ                                     | VTE-prophylaxis με ενοξαπαρίνη, σε Τραύμα χωρίς ΚΕΚ | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ↑↓ σε δόση, χρόνος επίτευξης κατάλληλων anti-Xa επιπέδων</li> <li>▪ ↑ ΦΘΝ σε ΚΕΚ</li> <li>▪ ΚΕΚ: ↑ Hospital LOS, ↑ ICU LOS</li> <li>▪ Από ασθενείς με ΚΕΚ υπό LMWH, κανείς δεν εμφάνισε Πνευμ.Εμβολή</li> </ul>                                  |
| 19. | Park et al, 2021     | 100 ασθενείς, με ΚΕΚ και παραμονή ≥ 7 ημερών σε ΜΕΘ                                    | Enoxaparin, UFH                                                            | Καθυστέρηση ή μη χορήγηση προφυλακτικής αγωγής.     | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 12/100 με ΦΘΝ την 6<sup>η</sup> ημέρα Νοσηλ.</li> <li>➤ 58/100 με ICH-progression κοντά στην 1<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, στην οποία κανείς δεν έπαιρνε φαρμακευτική προφύλαξη</li> </ul>                                                      |
| 20. | Allen et al, 2021.   | 12.487 ασθενείς με ΚΕΚ, σε ΜΕΘ, που φέρουν Monitor για ICP, από 35.673 ασθενείς με ΚΕΚ | Τοποθέτηση συσκευής μέτρησης ICP, συνδέεται με καθυστέρηση χορήγησης VTE-p | Σε σχέση με ασθενείς με ΚΕΚ, χωρίς monitor για ICP  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Αυξημένη επίπτωση ΦΘΝ σε όσους καθυστέρησαν να λάβουν VTE-p</li> <li>▪ Κάθε μέρα καθυστέρησης VTE-p → αύξηση κινδύνου ΦΘΝ, με σχετ. αύξηση πιθανότητας ΦΘΝ έως και 97% σε καθυστέρηση ≥7 ημερών</li> </ul>                                       |

| ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΩΝ 24 ΠΡΩΤΟΓΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΑΝΑΛΥΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ (ΣΤ) |                        |                                                                                   |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21                                                                                | Saadi et al, 2021.     | 96 ασθενείς με μέτριας βαρύτητας έως βαριά ΚΕΚ και ICH, νοσηλ.ΜΕΘ                 | Κατηγοριοποίηση ανάλογα με το χρόνο έναρξης VTE-P σε 4 ομάδες.                                   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. G1: χωρίς προφύλαξη</li> <li>2. G2: &lt;24 h</li> <li>3. G3: 24-48 h</li> <li>4. G4: &gt;48 h</li> </ol>                               | <p>G1 και G4: ↑ Θνητότητα</p> <p>G2: ↑% μικρής αιμορραγίας</p> <p>G3: ↑ ΦΘΝ</p> <p>Μικρό δείγμα, ακόμη μικρότεροι αριθμοί στις υποομάδες</p>                                                                                                                                                                   |
| 22.                                                                               | Zhang et al, 2022.     | 144 ενήλικες με βαριά ΚΕΚ και παρακολούθηση της ICP στη ΜΕΘ (ICP-monitoring)      | 34 ασθενείς σε φαρμακευτική ακινητοποίηση με νευρομυκικούς αποκλειστές ή βαρβιτουρικά            | Σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έπαιρναν φαρμακ.αγωγή ακινητοποίησης                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Υπερδιπλάσια επίπτωση ΦΘΝ σε σχέση με όσους δεν έλαβαν φάρμακα για ακινητοποίηση.</li> </ul> <p>Λοιμώξεις σε όσους εμφανίζουν ΦΘΝ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Επιπλέον καθυστέρηση αντιπηκτικών σε αυτήν την ομάδα ασθενών</li> </ul>               |
| 23.                                                                               | Denler et al, 2016.    | 155 ασθενείς με βαριά ΚΕΚ (GCS<8) με καθετήρες για ICP-monitoring (ICP-M)         | LMWH, UFH.<br><br>Δεν συσχετίστηκε με ↑ ICH-P ή με ↑ κίνδυνο αιμορραγίας από ενδοκράνιο καθετήρα | 21,3% Χωρίς VTE-p                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Επίπτωση ΦΘΝ =12%</li> <li>➤ 28 ασθενείς (18%) απεβίωσαν</li> <li>➤ ↑ Κίνδυνος ενδοσσοκομειακής θνητότητας σε όσους δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.</li> <li>➤ Η θρομβοπροφύλαξη σε όσους φέρουν ενδοκράνιο καθετήρα, είτε με UFH , είτε με LMWH→ ασφαλής</li> </ul> |
| 24.                                                                               | Skrifvars et al, 2017. | 603 ασθενείς, μέσης βαρύτητας ή βαριάς ΚΕΚ,σε ΜΕΘ. (Post Hoc ανάλυση της EPO-TBI) | Μηχανική και φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ΦΘΝ →19,7%</li> <li>■ (DVT=16,9%, PE=4%)</li> <li>■ Ημέρα διάγνωσ.DVT= 6η</li> <li>■ Ημέρα διάγνωσης PE=6,5 (διάμεσες τιμές)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Παράγοντες που συσχετίστηκαν με ΦΘΝ ήταν η ηλικία, το BMI και η βαρύτητα της ΚΕΚ.</li> </ul> <p>Η εμφάνιση ΦΘΝ ΔΕΝ συσχετίστηκε με αύξηση θνητότητας.</p>                                                                                                             |

#### ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ:

- BMI: Body Mass Index= Δείκτης Μάζας Σώματος
- DVT= Deep Vein Thrombosis
- PE= Pulmonary Embolism
- ICU=Intensive Care Unit
- LOS=Long Of Stay
- VTE-P= Venous Thromboembolism Prophylaxis
- ICH= Intracranial Hemorrhage
- ICH-P= Intracranial Hemorrhage Progress
- OR=Odds Ratio
- CI= Confidence Interval
- VTE= Venous Thromboembolism (=ΦΘΝ)
- ΦΘΝ= Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (=VTE)
- LMWH=Low Molecular Weight Heparin=MMBH=Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη
- UFH=Unfractionated Heparin= Μη κλασματοποιημένη Ηπαρίνη
- ICP=Intracranial Pressure
- ΕΚΠ= Ενδοκράνια Πίεση

#### 2.4.2. Βέλτιστος χρόνος έναρξης προφυλακτικής φαρμακευτικής αγωγής.

Σαφή απάντηση για το βέλτιστο χρόνο έναρξης της φαρμακευτικής προφύλαξης δίνουν οι 17 από τις 24 μελέτες της ανασκόπησης. Οι Cole et al [145] και οι Byrne et al [154] θέτουν το όριο των 3-5 ημερών μετά την εισαγωγή, ως σημείο αναφοράς για την έναρξη της φαρμακευτικής προφύλαξης. Οι δύο αυτές μελέτες περιλαμβάνουν σε μεγάλο ποσοστό ασθενείς με βαριές εγκεφαλικές τραυματικές βλάβες, που όλοι έχουν υποβληθεί σε χειρουργείο. Οι υπόλοιπες 15 μελέτες υποστηρίζουν την έναρξη προφυλακτικής αγωγής πριν τις 72 ώρες, με τις δώδεκα (12) από αυτές να θεωρούν τη χορήγηση της αγωγής πριν τις 48 ώρες αποτελεσματική έναντι της ΦΘΝ και ασφαλή εφόσον στον απεικονιστικό έλεγχο με CT εγκεφάλου η κατάσταση είναι σταθερή και αμετάβλητη.[144,146,148,149, 151,153, 155-157,159,160,164] Μάλιστα, δύο από αυτές τις μελέτες ,των Shulkosky et al [153] και των Al Dorzi et al, [159] θέτουν εντός του πρώτου 24ώρου από την εισαγωγή την έναρξη της θρομβοπροφύλαξης, με την προϋπόθεση της πρώιμης επανάληψης των αξονικών τομογραφιών εγκεφάλου και του αμετάβλητου των ευρημάτων.

### 2.4.3. Η επιλογή του κατάλληλου αντιπηκτικού παράγοντα

#### (LMWH vs UFH)

Στη μελέτη των Jacob et al, 2022a[155] αναφέρεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε LMWH και UFH , όσον αφορά τη θνητότητα , τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές, την επιδείνωση/πρόκληση ενδοκρανιακής αιμορραγίας ή την αύξηση των κρανιεκτομών. Η μελέτη των Dengler et al, ξεκάθαρα συμπεραίνει ότι σε ασθενείς με ΚΕΚ που φέρουν καθετήρα μέτρησης ενδοκράνιας πίεσης, η θρομβοπροφύλαξη είτε με LMWH ,είτε με UFH, είναι ασφαλής.[167] Υπάρχουν όμως δέκα (10) μελέτες που ξεκάθαρα υποστηρίζουν τη χρήση των LMWH (κυρίως αναφέρεται η ενοξαπαρίνη), έναντι της UFH, είτε γιατί οι LMWH είναι πιο αποτελεσματικές στην προφύλαξη έναντι ΦΘΝ [144,145,146,149,151,154,161] είτε γιατί οι LMWH σχετίζονται με μικρότερη θνητότητα [144,146,149,150,156,157].

#### 2.4.4. Αποτελεσματικότητα θρομβοπροφύλαξης -Επιπλοκές.

Η πρώιμη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης συνδέεται με μειωμένη επίπτωση ΦΘΝ [144,146,148,151,153,155-157,159] , αν και ενδέχεται να συσχετίζεται με μη θανατηφόρες νευροχειρουργικές επανεπεμβάσεις. Ομοίως, η άνω των 72 ωρών (>72h) καθυστέρηση της έναρξης προφύλαξης , αυξάνει τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές (ΕΒΦΘ/ΠΕ) [146,147,150,153,154,158,163, 164]. Οι Cole et al[148], αναδεικνύουν την παράλειψη δόσεων φαρμακευτικής προφύλαξης ως αιτία αύξησης επιπλοκών ΦΘΝ και συγκεκριμενοποιούν την παράλειψη 4-6 δόσεων ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αύξησης του κινδύνου ΦΘΝ. Οι ίδιοι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι ασθενείς με ΚΕΚ που χρειάστηκαν Νευροχειρουργική επέμβαση, παρουσίασαν αύξηση επιπλοκών ΦΘΝ [148]. Στο ίδιο συμπέρασμα συσχέτισης πρόσφατης νευροχειρουργικής επέμβασης με αυξημένη επίπτωση ΦΘΝ, καταλήγουν και οι Jacobs et al,[151] , οι οποίοι μεταξύ άλλων αναγνωρίζουν ως παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο την αυξημένη ηλικία, τη βαρύτητα τραύματος και το αυξημένο ΔΜΣ(BMI). Τους ίδιους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ αναγνωρίζουν οι Skrifvars et al [166], που υπολόγισαν ότι περίπου ένας στους πέντε ασθενείς με ΚΕΚ (20%) θα εμφανίσουν θρομβοεμβολική νόσο. Τον αυξημένο ΔΜΣ(BMI) καταγράφουν ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ΦΘΝ και οι Filiberto

et al.[148] Αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικής νόσου παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΚΕΚ που χρειάζονται παρατεταμένη νοσηλεία [162], λήψη βαρβιτουρικών και μη αποπολωτικών παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού[166], καθώς και χρήση συσκευών μέτρησης ΕΚΠ.[163,165] Εν κατακλείδι, φαίνεται να υπάρχει όφελος από την πρώιμη, σωστά δοσολογημένη και συνεχώς εφαρμοζόμενη θρομβοπροφύλαξη.

#### 2.4.5. Συσχέτιση θρομβοπροφύλαξης με τη συνολική έκβαση των ασθενών (θνητότητα, ανάγκη για νευροχειρουργική επέμβαση ή επανεπέμβαση, διάρκεια νοσηλείας)

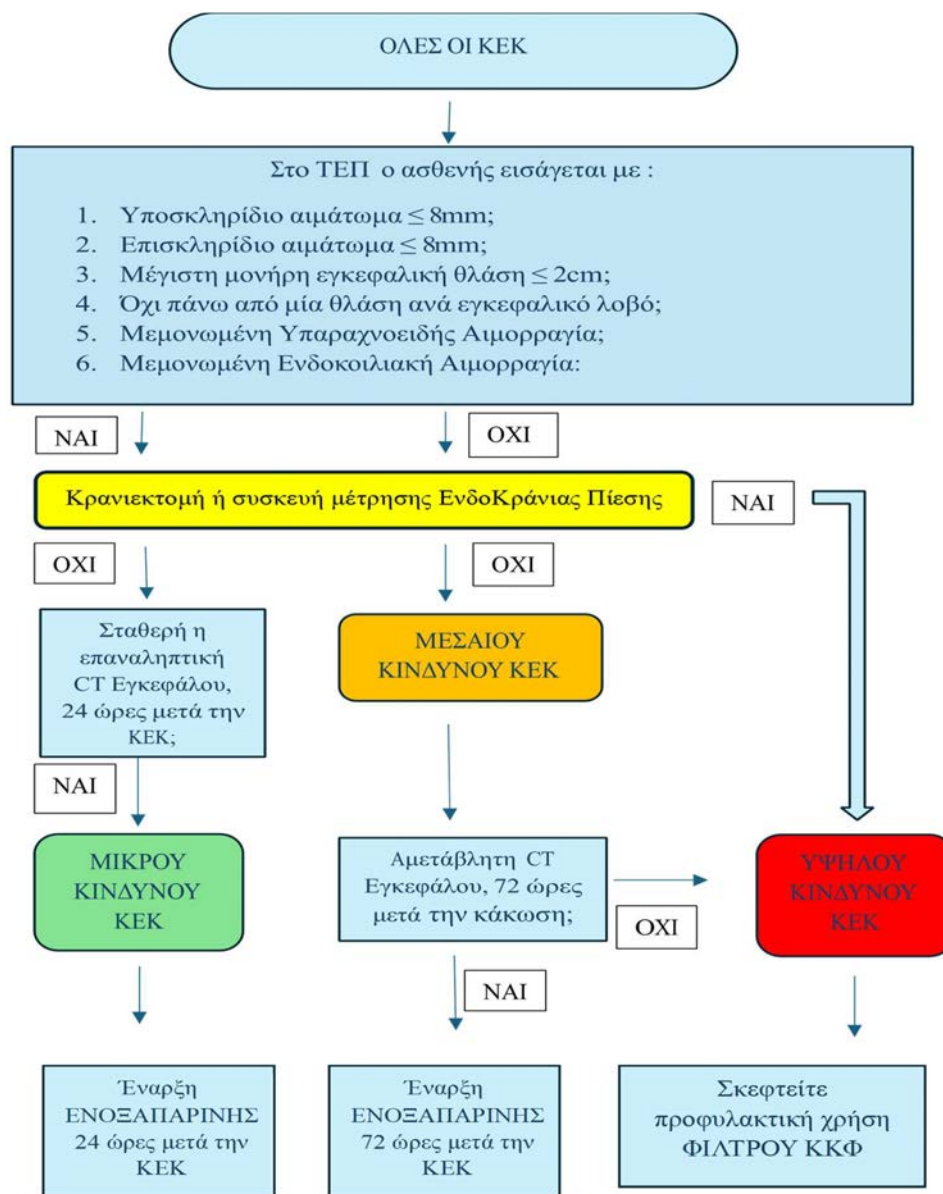
Η πρώιμη έναρξη θρομβοπροφύλαξης συνδέεται γενικά με χαμηλότερη θνητότητα [144,150], μικρότερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και στη ΜΕΘ [153,155,156], καθώς και λιγότερες ενδονοσοκομειακές επιπλοκές[153]. Οι ασθενείς που έλαβαν LMWH εντός 48 ωρών εμφάνισαν τα χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας, αν και παρουσίασαν αύξηση των μη θανατηφόρων επεμβάσεων[144] Στη μελέτες των Condon et al και Filiberto et al, οι ασθενείς υπό LMWH παρουσίασαν μικρότερη θνητότητα σε σχέση με όσους λάμβαναν UFH[146]. Όσοι καθυστέρησαν να ξεκινήσουν την αγωγή είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειαστούν τραχειοστομία, να αυξήσουν τη διάρκεια μηχανικού αερισμού και να αυξήσουν τη διάρκεια νοσηλείας στο Νοσοκομείο (LOS). [158] Όσοι ασθενείς με ΚΕΚ εκδήλωσαν και θρομβοεμβολική νόσο (ΦΘΝ), είχαν μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με τους ασθενείς με ΚΕΚ που δεν είχαν ταυτόχρονα ΦΘΝ.[148] Παρά τη συχνή ανησυχία για αύξηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας, οι περισσότερες μελέτες δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όταν η έναρξη της αγωγής ήταν εντός 72 ωρών. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε υποομάδες υψηλού κινδύνου (π.χ. με ICP monitoring), η πρώιμη προφύλαξη δεν επιδείνωσε την πρόγνωση.[167] Διαφορετικά αποτελέσματα καταγράφηκαν στη μελέτη των Byrne et al , στην οποία η πρώιμη θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με βαριά ΚΕΚ και επείγουσα κρανιοτομία/κρανιεκτομή ή/και τοποθέτηση ενδοκράνιου καθετήρα εντός του πρώτου (1<sup>ου</sup>) 24ώρου από την εισαγωγή, συσχετίσθηκε με αυξημένη θνητότητα.[154] Συμπερασματικά, στην πλειονότητα των ασθενών με ΚΕΚ, η πρώιμη προφύλαξη με LMWH [144,150] (και μάλιστα με *ενοξαπαρίνη*[161]) φαίνεται να συντελεί σε καλύτερη έκβαση, χωρίς ουσιώδη αύξηση αιμορραγιών. Η χορήγηση

θρομβοπροφύλαξης, έναντι της μη χορήγησής της , σχετίσθηκε με μειωμένη θνητότητα.[164,167]

## 2.5. Αλγόριθμοι και κατευθυντήριες οδηγίες θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη.

Διάφοροι επιστημονικοί οργανισμοί έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για τη θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη, όπως οι εξής: Brain Trauma Foundation (BTF), Joint Trauma System (JTS), Neurocritical Care Society (NCS) και Western Trauma Association (WTA). Αλλά και μεμονωμένες ομάδες συγγραφέων έχουν επιχειρήσει να προσεγγίσουν το θέμα. Παρά τη συμφωνία που υπάρχει σε ορισμένα σημεία, παρατηρούνται διαφοροποιήσεις στις συστάσεις, ιδίως όσον αφορά το χρόνο έναρξης και τον τύπο της προφύλαξης. Ένας αλγόριθμος γνωστός ως πρωτόκολλο Parkland έχει εκδοθεί και προτείνεται ως βάση για την προφύλαξη έναντι της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μετά από ΚΕΚ. Οι ασθενείς ταξινομούνται ανάλογα με τον κίνδυνο αυτόματης επιδείνωσης της αιμορραγίας , και αρχίζουν να λαμβάνουν αντιπηκτική προφυλακτική αγωγή, σε χρόνο αντίστοιχο της κατηγορίας επικινδυνότητάς τους (Σχήμα 1). Το πρωτόκολλο βασίζεται σε μια τροποποίηση των κριτηρίων βαρύτητας της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης των Berne και Norwood [116,117,118] που σχετίζονταν με την πιθανότητα ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Έχοντας βασιστεί στα τροποποιημένα Berne-Wood κριτήρια, οι Phelan et al, δημιούργησαν έναν αλγόριθμο για τη θρομβοπροφύλαξη μετά από ΚΕΚ, που έγινε γνωστός ως «πρωτόκολλο Parkland»(από το Parkland Memorial Hospital, στο οποίο υπηρετεί η ερευνητική ομάδα).[112,119] Στο πρωτόκολλο Parkland , οι ασθενείς με ΚΕΚ ταξινομούνται σε ασθενείς με μικρό, μεσαίο και αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης ενδοκρανιακής αιμορραγίας και επιχειρείται αντιστοίχιση της προτεινόμενης προφυλακτικής αγωγής με κάθε επίπεδο επικινδυνότητας.[113,114](Σχήμα 1). Το 2014 οι Pastorek et al, δημοσίευσαν μια μελέτη που αφορούσε την παρακολούθηση 414 ασθενών με ΚΕΚ [120] που ταξινομήθηκαν κατά το πρωτόκολλο Parkland. Φάνηκε ότι υπήρχε μεγάλη και στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την πιθανότητα αιμορραγίας, ανάμεσα στους ασθενείς με ΚΕΚ μικρού κινδύνου για αιμορραγία και στους ασθενείς με ΚΕΚ μεσαίου και υψηλού κινδύνου για

αιμορραγία. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες μεσαίου και υψηλού κινδύνου. Ουσιαστικά με τη μελέτη αυτή γίνεται διαχωρισμός των ασθενών με τραυματική εγκεφαλική βλάβη, πρακτικά σε δύο ομάδες: σε αυτούς με μικρό κίνδυνο αιμορραγίας και σε όλους τους άλλους, καθορίζοντας και το χρόνο φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης για τις δύο αυτές ομάδες.[120]



Σχήμα 1. Ο αυθεντικός αλγόριθμος του πρωτοκόλλου Parkland. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες κινδύνου ανάλογα με το πρότυπο της ακτινολογικής επιδείνωσης της Ενδοκρανιακής Αιμορραγίας (ICH), με κάθε κατηγορία να συνοδεύεται με την αντίστοιχη σύσταση θρομβοπροφύλαξης. ΚΕΚ= ΚρανιοΕγκεφαλική Κάκωση, CT(computed tomography) εγκεφάλου= Αξονική Τομογραφία Εγκεφάλου, ΚΚΦ= Κάτω Κοίλη Φλέβα. Βασισμένο στο " Pastorek RA, Cripps MW, Bernstein IH, Scott WW, et al. The Parkland Protocol's modified Berne-Norwood criteria predict two tiers of risk for traumatic brain injury progression.JOURNAL OF NEUROTRAUMA 31:1737–1743 (October 15, 2014) DOI: 10.1089/neu.2014.3366".[120]

Στο πλαίσιο των διεθνών συστάσεων για την αντιμετώπιση της σοβαρής τραυματικής εγκεφαλικής κάκωσης, οι κατευθυντήριες οδηγίες της **Brain Trauma Foundation (BTF)** αποτελούν σημείο αναφοράς για την κλινική πρακτική (Carney et al., 2016). [98] Στην τέταρτη έκδοσή τους, οι οδηγίες αυτές περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη σύσταση για θρομβοπροφύλαξη ως αναπόσπαστο μέρος της νοσηλείας ασθενών με ΚΕΚ, αναγνωρίζοντας την αυξημένη επίπτωση ΦΘΝ σε αυτόν τον πληθυσμό. Ειδικότερα, συνιστάται η χορήγηση μηχανικής και φαρμακευτικής προφύλαξης, υπό την προϋπόθεση ότι έχει προηγηθεί τεκμηρίωση σταθεροποίησης της ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Η κατηγορία σύστασης χαρακτηρίζεται ως Επίπεδο III (Level III), γεγονός που υποδηλώνει πως βασίζεται κυρίως σε γνωμοδοτήσεις ειδικών και περιορισμένα ποσοτικά δεδομένα. Η BTF ενθαρρύνει την προληπτική προσέγγιση, αρκεί να λαμβάνονται υπόψιν οι αιμορραγικοί και θρομβωτικοί παράγοντες κινδύνου του κάθε ασθενούς. [98]

Οι γενικές αρχές της θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με ΚΕΚ, αποτελούν τη βάση για τη διαμόρφωση τοπικών ή εξειδικευμένων πρωτοκόλλων, όπως αυτά που προτείνει το **Joint Trauma System** στις κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής (**Joint Trauma System Clinical Practice Guidelines, 2023**). Πιο αναλυτικά, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Joint Trauma System (JTS) (Bradley Dengler et al, 2023) έρχονται να δώσουν συνοπτικές και κατά το δυνατόν ακριβείς οδηγίες και συγκεκριμένα χρονικά περιθώρια για την ασφαλή έναρξη θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Σύμφωνα με τις οδηγίες, όλοι οι ασθενείς με μέτρια έως βαριά τραυματική εγκεφαλική κάκωση θα πρέπει να λαμβάνουν μηχανική προφύλαξη με συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης εκτός εάν αντενδείκνυται λόγω κάκωσης των κάτω άκρων ή άλλου σχετικού περιορισμού. Η μηχανική προφύλαξη αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας στην πρόληψη της ΦΘΝ, ιδιαίτερα κατά την πρώιμη φάση, όπου η φαρμακευτική αγωγή δεν είναι ακόμα ασφαλής λόγω του κινδύνου αιμορραγίας [169]. Η χημειοπροφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) ή ηπαρίνη μη κλασματοποιημένη (UFH) συνιστάται να ξεκινά εντός 24 έως 72 ωρών από την κάκωση, υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Βασική προϋπόθεση για την έναρξη φαρμακευτικής προφύλαξης είναι η τεκμηρίωση της σταθερότητας της ενδοκρανιακής αιμορραγίας, όπως αυτή διαπιστώνεται μέσω διαδοχικών αξονικών τομογραφιών (CT εγκεφάλου) στις οποίες δεν καταδεικνύεται εξέλιξη

της αιμορραγικής βλάβης. Ειδικά σε περιπτώσεις επανειλημμένων CT που υποδεικνύουν αιμορραγική στασιμότητα και απουσία νέας αιμορραγίας, η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής θεωρείται αποδεκτή. Εννοείται, ότι σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε νευροχειρουργική παρέμβαση (π.χ. κρανιεκτομή ή παροχέτευση αιματώματος) ή είναι πολυτραυματίες που κινδυνεύουν και από άλλες αιμορραγίες, η έναρξη φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης απαιτεί ακόμα μεγαλύτερη προσοχή. Το πρωτόκολλο JTS δεν ορίζει έναν μοναδικό, «ασφαλή» χρόνο έναρξης χημειοπροφύλαξης για όλους τους ασθενείς με ΚΕΚ, αλλά ενθαρρύνει μια εξατομικευμένη, δυναμική αξιολόγηση, με βάση τα εξής:

- την εξέλιξη της εγκεφαλικής αιμορραγίας,
- το επίπεδο συνείδησης,
- την παρουσία επιπλέον τραυμάτων (πολυτραυματίας),
- τη χρήση μηχανικού αερισμού,
- και την κατάσταση της αιμόστασης.

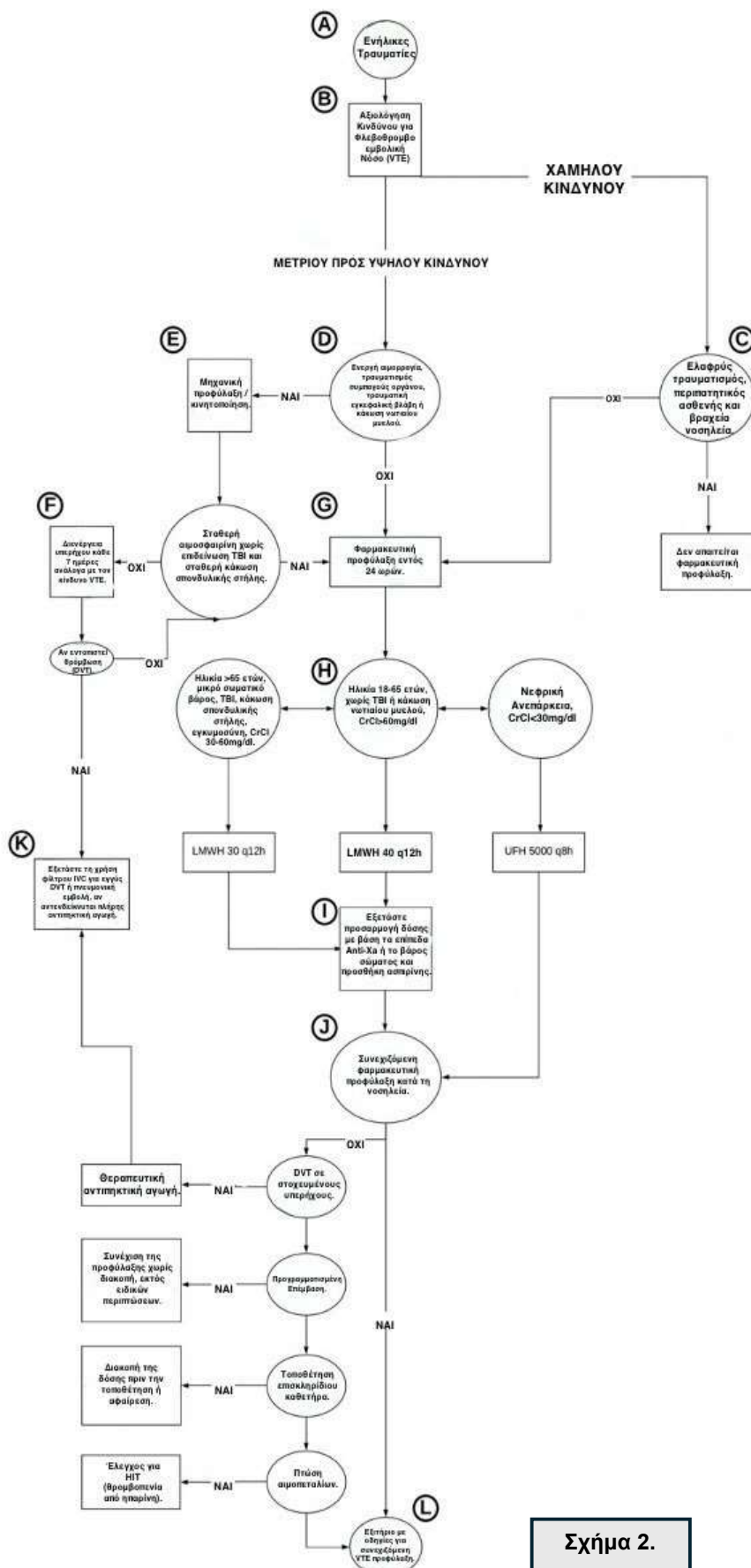
Σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, η παρατεταμένη καθυστέρηση της χημειοπροφύλαξης πρέπει να σταθμίζεται έναντι της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών ΦΘΝ, η οποία μπορεί να φτάσει το 20–30% χωρίς προληπτική αγωγή. Επιπλέον, οι οδηγίες υποδεικνύουν ότι οι κλινικές ομάδες πρέπει να επανεξετάζουν καθημερινά την καταλληλότητα για έναρξη ή συνέχιση της θρομβοπροφύλαξης, καθιστώντας σαφές ότι η στρατηγική πρόληψης της ΦΘΝ είναι συνεχής δυναμική διαδικασία και όχι στιγμιαία απόφαση.

Η **Neurocritical Care Society (NCS)** παρέχει πιο συγκεκριμένες συστάσεις σχετικά με το χρόνο έναρξης της θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με TBI [170]. Συγκεκριμένα, προτείνει την έναρξη μηχανικής προφύλαξης με IPC εντός 24 ωρών από την εισαγωγή του ασθενούς ή μετά την ολοκλήρωση της κρανιοτομής. Όσον αφορά τη χημειοπροφύλαξη, η NCS συνιστά την έναρξη LMWH ή UFH εντός 24–48 ωρών από τον τραυματισμό, υπό την προϋπόθεση ότι η ενδοκρανιακή αιμορραγία είναι σταθερή και δεν υπάρχει εξέλιξη στις απεικονιστικές εξετάσεις. Αυτές οι συστάσεις βασίζονται σε δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η πρώιμη έναρξη της χημειοπροφύλαξης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο VTE, χωρίς να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών.

Η **Western Trauma Association (WTA)** έχει αναπτύξει έναν αλγόριθμο για τη διαχείριση της χημειοπροφύλαξης σε τραυματίες, συμπεριλαμβανομένων των

ασθενών με TBI [140]. Σύμφωνα με αυτόν τον αλγόριθμο, η χημειοπροφύλαξη με LMWH θα πρέπει να ξεκινά εντός 24 ωρών από τον τραυματισμό σε ασθενείς με σταθερή ενδοκρανιακή αιμορραγία, όπως επιβεβαιώνεται από διαδοχικές αξονικές τομογραφίες. (βλ. Σχήμα 2.) Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει εξέλιξη της αιμορραγίας ή άλλες αντενδείξεις, η έναρξη της χημειοπροφύλαξης θα πρέπει να καθυστερεί μέχρι να σταθεροποιηθεί η κλινική εικόνα του ασθενούς. Η WTA υπογραμμίζει επίσης τη σημασία της εξατομικευμένης προσέγγισης, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η σοβαρότητα του τραυματισμού, η παρουσία άλλων κακώσεων και η συνολική κατάσταση του ασθενούς.

Συνολικά, οι κατευθυντήριες οδηγίες των διεθνών επιστημονικών οργανισμών συγκλίνουν στην αναγνώριση της ΦΘΝ ως σοβαρής επιπλοκής στους ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη και υποδεικνύουν τη θρομβοπροφύλαξη ως βασικό στοιχείο της θεραπευτικής προσέγγισης. Παρότι οι περισσότερες οδηγίες ευνοούν την έναρξη χημειοπροφύλαξης εντός 24 έως 48 ωρών υπό προϋποθέσεις σταθερότητας, υπάρχουν διαφοροποιήσεις όσον αφορά στον χρόνο έναρξης και στη διάρκεια της αγωγής, στη φαρμακευτική αγωγή και στη αξιολόγηση του κινδύνου. Η ανάγκη για εξατομικευμένη προσέγγιση, που λαμβάνει υπόψιν την εξέλιξη της αιμορραγίας, την κατάσταση της πήξης, το είδος του τραυματισμού, τα συνυπάρχοντα τραύματα και τις πιθανές συνοδές επιπλοκές, αποτελεί κοινό τόπο και δικλείδα ασφαλείας των κατευθυντήριων οδηγιών.



Σχήμα 2.

**Σχήμα 2.** Ο αλγόριθμος της WTA για την προφύλαξη έναντι της ΦΘΝ, μετά από τραύμα. Οι μεγάλοι κύκλοι του αλγορίθμου αντιπροσωπεύουν κριτήρια του ασθενούς, ενώ τα τετράγωνα αντιστοιχούν σε προτεινόμενες οδηγίες ειδικών. CrCl= κάθαρση κρεατινίνης, Hb=αιμοσφαιρίνη, LMWH (Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη) εδώ ειδικά αντιστοιχεί στην ενοξαπαρίνη, q8h=κάθε 8 ώρες, q12h=κάθε 12 ώρες, UFH=μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη.

Ley EJ, Brown CVR, Moore EE, Sava JA, Peck K, Ciesla DJ, Sperry JL, Rizzo AG, Rosen NG, Brasel KJ, Kozar R, Inaba K, Martin MJ. Updated guidelines to reduce venous thromboembolism in trauma patients: A Western Trauma Association critical decisions algorithm. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Nov;89(5):971-981. doi: 10.1097/TA.0000000000002830. PMID: 32590563; PMCID: PMC7587238 [140]

## 2.6. Μη Φαρμακευτικές Προσεγγίσεις για την πρόληψη της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου (ΦΘΝ)

### 2.6.1. Φίλτρα Κάτω Κοίλης Φλέβας

Τα φίλτρα της κάτω κοίλης φλέβας (ΚΚΦ) συνιστούν μια επεμβατική τεχνική για την πρόληψη της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς που εμφανίζουν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και έχουν αντένδειξη για θεραπευτική αγωγή για ΠΕ. Κατά το παρελθόν έχουν ερευνητικά χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση.[122] Έχουν συνδεθεί όμως με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών όπως δημιουργία θρόμβων, μετακίνηση του φίλτρου, ρήξη αγγείου, τραυματισμό κοίλου σπλάχνου[123]. Παρά το ότι βραχυπρόθεσμα τα φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας μειώνουν την πιθανότητα πνευμονικής εμβολής, μακροπρόθεσμα αυξάνουν τον κίνδυνο επανεμφάνισης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης [124], ενώ αναφέρονται δυσχέρειες κατά την αφαίρεσή τους σε απώτερο χρόνο. Αν και υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που συνδέουν τα φίλτρα ΚΚΦ με μειωμένη πιθανότητα πνευμονικής εμβολής και μειωμένη θνητότητα [125], υπάρχουν αναφορές για μικρό ποσοστό επιπλοκών. Καθώς οι συγκεκριμένες μελέτες δεν είναι τυχαιοποιημένες και υπάρχουν επιφυλάξεις για την ασφαλή σύγκριση με ομάδες ελέγχου και τον επαρκή χρόνο παρακολούθησης για επιπλοκές, θεωρείται αναγκαία η επικύρωση της χρήσης των φίλτρων ΚΚΦ από προοπτικές μελέτες.

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τα φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας (ΚΚΦ) ταξινομούνται σε αυτές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την τοποθέτηση του φίλτρου και στις απώτερες[126]. Συχνότερες είναι οι επιπλοκές που συμβαίνουν μετά τις 30 ημέρες από την τοποθέτηση όταν τα φίλτρα δεν

αφαιρούνται.[127] Στις αρχικές περι-επεμβατικές επιπλοκές περιλαμβάνονται: αιμορραγίες ή λοιμώξεις της φλέβας που παρακεντάται, παρακέντηση ή τραυματισμός αρτηρίας, πρόκληση αρτηριοφλεβικού συριγγίου, θρόμβωση και αιμάτωμα. Επιπλέον, στις πρώιμες επιπλοκές ανήκουν η μη ολοκληρωμένη διάνοιξη του φίλτρου, η λανθασμένη τοποθέτησή του και η διάτρηση της ΚΚΦ. Τα ποσοστά επιπλοκών κατά την εισαγωγή του φίλτρου κυμαίνονται μεταξύ 5% και 23%.[128] Οι απώτερες επιπλοκές, εμφανίζονται συνήθως μετά τις 30 ημέρες από την τοποθέτηση του φίλτρου, συχνά ανακαλύπτονται τυχαία και αφορούν εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις, μετακινήσεις του φίλτρου, εμβολές, διάσπαση του φίλτρου, διάτρηση της ΚΚΦ ή σχετιζόμενη με το φίλτρο θρόμβωση της ΚΚΦ.[127,128,129] Μελέτες συνδέουν τα φίλτρα ΚΚΦ με αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων.[130,131] Αυτός ο κίνδυνος κυμαίνεται από 5 έως 18%, και αυξάνεται όσο περισσότερο αυξάνεται ο χρόνος παραμονής του φίλτρου.[127]

Νέα δεδομένα φαίνεται να φέρνει η χρήση των βιομετατρέψιμων φίλτρων (bioconvertible IVC filters).Για ασθενείς με παροδικό κίνδυνο Πνευμονικής Εμβολής που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτικά, τα βιομετατρέψιμα φίλτρα υπόσχονται ικανοποιητική προστασία έναντι των πνευμονικών εμβολών, με λιγότερες επιπλοκές. Τα φίλτρα αυτά (που κατασκευάζονται στις ΗΠΑ) περιέχουν ένα βιοαπορροφήσιμο νήμα, το οποίο υδρολύεται μετά από περίπου 60 ημέρες, επιτρέποντας τα σκέλη του φίλτρου να ανοίγουν ξαφνικά, να εισχωρούν στο τοίχωμα του αγγείου και να ενδοθηλιοποιούνται, αφήνοντας ελεύθερο και χωρίς εμπόδια τον αυλό της ΚΚΦ.[132]

### 2.6.2. Συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης κάτω άκρων (intermittent pneumatic compression(IPC) devices) και ελαστικές κάλτσες συμπίεσης (Compression Stockings-CS)

Οι μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αποτελούν στρατηγική πρώτης γραμμής στη μεμονωμένη κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Η χρήση συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης κάτω άκρων είναι αποτελεσματική στους νοσηλευόμενους ασθενείς και δεν σχετίζεται με κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας.[133] Σε μια μονοκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης, βαρέως πάσχοντες ασθενείς ΜΕΘ, που χρησιμοποιούσαν συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης κάτω άκρων,

παρουσίασαν μειωμένη πιθανότητα φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου , ανεξαρτήτως οποιασδήποτε παράλληλης φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης.[134]

Σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που ερεύνησε τον συνδυασμό διαλείπουσας συμπίεσης-αποσυμπίεσης κάτω άκρων και ελαστικών καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης έναντι μεμονωμένης χρήσης ελαστικών καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης σε ασθενείς με εγκεφαλική αιμορραγία, κατέδειξε ότι οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης κάτω άκρων μείωσαν την επίπτωση της ασυμπτωματικής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στο συγκεκριμένο πληθυσμό.[135]

Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών Μονάδων Εντατικής Θεραπείας με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, που αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό διαλείπουσας συμπίεσης-αποσυμπίεσης κάτω άκρων και διαβαθμιζόμενης πίεσης καλτσών , έναντι μόνο διαβαθμιζόμενης πίεσης καλτσών, απέτυχε να αποδείξει στατιστικά σημαντική βελτίωση θρομβοπροφύλαξης (λιγότερες DVT) για την πρώτη ομάδα (με το συνδυασμό τεχνικών)[136]

Η μελέτη CLOTS 3 (Clots in Legs Or sTockings after Stroke ) κατέδειξε σημαντικά μικρότερη επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε ασθενείς που φορούσαν συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης κάτω άκρων, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.[137] Επομένως, αν και υπάρχουν ενδείξεις ευεργετικής επίδρασης της μηχανικής θρομβοπροφύλαξης, και δη των συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης κάτω άκρων, χρειάζονται επιπλέον μελέτες για τους ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Περιορισμοί στη χρήση των συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης κάτω άκρων σχετίζονται με την άνεση εφαρμογής, το θόρυβο, καθώς και την ύπαρξη τραυμάτων ή βλαβών των μαλακών μορίων των κάτω άκρων.

Όπως προαναφέρθηκε, στις κατευθυντήριες οδηγίες (Brain Trauma Foundation TBI Guidelines, 4th Edition, 2016) υποστηρίζεται (LEVEL III) η προφυλακτική χρήση μικρής δόσης μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ή μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών για την πρόληψη της ΕΒΦΘ σε ασθενείς με ΚΕΚ σε συνδυασμό με μηχανική προφύλαξη (κάλτσες συμπίεσης).[98]

## 2.7. Συζήτηση

Στην παρούσα περιγραφική ανασκόπηση διερευνήθηκε η προφυλακτική αγωγή της Θρομβοεμβολικής Νόσου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ), με στόχο την αποτύπωση των βέλτιστων πρακτικών, της αποτελεσματικότητας αλλά και της ασφάλειας των διαφορετικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Τα ευρήματα συγκλίνουν στην αναγνώριση της αναγκαιότητας για έγκαιρη φαρμακευτική προφύλαξη στους ασθενείς αυτούς και την τήρηση επιλεγμένων οδηγιών - πρωτοκόλλων έτσι ώστε να μην αυξάνεται ο κίνδυνος πρόκλησης ή επιδείνωσης μιας ενδοκρανιακής αιμορραγίας.

Αρκετές μελέτες συμφωνούν ως προς τη συσχέτιση της κατά το δυνατόν **πρώιμης φαρμακευτικής προφύλαξης** έναντι της θρομβοεμβολικής νόσου με τη μειωμένη επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου. Οι Al-Tannir και συνεργάτες, σε εργασία του 2024 [147] συμπεραίνει ότι η πρώιμη ( μικρότερη <72 ωρών ) έναρξη της χημειοπροφύλαξης σχετίστηκε με μειωμένο ποσοστό εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (χωρίς επιδείνωση ενδοκράνιας αιμορραγίας) .Μικρότερη επίπτωση θρομβοεμβολικής νόσου κατεγράφη στην ομάδα της πρώιμης (<72 ωρών) θρομβοπροφύλαξης και στη μελέτη των Byrne et al (2022)[154]. Παρομοίως οι Al-Dorzi et al,(2022) [158] συσχέτισαν την πρώιμη (<72 ωρών) φαρμακευτική προφύλαξη με μικρότερο ποσοστό θρομβοεμβολικής νόσου, αν και δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα. Στη μελέτη των Al-Dorzi et al [158], υπήρχαν καλύτερα αποτελέσματα στην ομάδα της πρώιμης έναρξης προφυλακτικής αγωγής και όσον αφορά τα ποσοστά τραχειοστομίας, διάρκειας μηχανικού αερισμού και διάρκειας νοσηλείας στο νοσοκομείο. Στη μελέτη των Shulkosky et al, (2023), οι ασθενείς με έναρξη της θρομβοπροφύλαξης εντός των 48 ωρών , παρουσίασαν μικρότερη επίπτωση θρομβοεμβολικών επιπλοκών.[153] Στη μελέτη των Saadi et al. (2021) [164] η καθυστέρηση της έναρξης φαρμακευτικής προφύλαξης πέραν των 48 ωρών ή στο εύρος 24-48 ωρών προκάλεσε αύξηση στην επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου , ενώ αυξημένη θνητότητα παρουσίασαν οι ασθενείς που δεν έλαβαν προφυλακτική αγωγή. Η αυξημένη επίπτωση ΦΘΝ στην καθυστερημένη έναρξη της προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής περιγράφεται και στη μελέτη των Skifvars

et al.(2017)[166] στην οποία μάλιστα η διάγνωση των ΕΒΦΘ παρατηρείται κατά διάμεση τιμή την 6<sup>η</sup> ημέρα από τον τραυματισμό και η και οι Πνευμονικές Εμβολές 6,5 ημέρες μετά τον τραυματισμό. Παρόμοια δεδομένα από τη μελέτη των Park et al. (2021), η οποία επικεντρώθηκε σε ασθενείς με παρατεταμένη νοσηλεία στη ΜΕΘ, καταγράφοντας την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών (κυρίως πνευμονικών εμβολών) συχνότερα μετά την έκτη ημέρα νοσηλείας.[162]

Το ζήτημα της **ασφάλειας των αντιπηκτικών** σε βαρέως πάσχοντες με ΚΕΚ αναπτύχθηκε εμφατικά. Η πλειοψηφία των μελετών επιβεβαιώνει τη σχετική ασφάλεια της πρώιμης χορήγησης, ιδίως όταν εφαρμόζονται κατάλληλα πρωτόκολλα σταθεροποίησης. Η μελέτη των Dengler et al. (2016) [167] σε ασθενείς με ενδοκράνιους καθετήρες παρακολούθησης της ΕΚΠ(ICP) έδειξε ότι ούτε η ενοξαπαρίνη, ούτε η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη προκάλεσαν επιδείνωση της αιμορραγίας. Αντίστοιχα, οι Jakob et al. ( 2022a, 2022b, 2024) έδειξαν ότι η πρώιμη χορήγηση προφύλαξης ( $\leq 48$  ώρες) μειώνει σημαντικά την επίπτωση ΦΘΝ και δεν συσχετίζεται με αύξηση της ανάγκης για κρανιεκτομή σε ασθενείς με σοβαρά υποσκληρίδια αιματώματα [156], σε ασθενείς με υποσκληρίδια ή επισκληρίδια αιμορραγία [155], ενώ υποστηρίζουν πιο επιθετική προφύλαξη για τη ΦΘΝ στις διατιτραίνουσες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.[151] Ιδιαίτερη σημασία αποκτά η μελέτη των Shulkosky et al. (2023), η οποία έδειξε ότι φαρμακευτική προφύλαξη αφορούσε ασθενείς με ανάγκη για νευροχειρουργική παρέμβαση και υποστήριξε ότι η πρώιμη φαρμακευτική προφύλαξη εντός των 48 ωρών δεν αυξάνει στατιστικά σημαντικά τις αιμορραγικές επιπλοκές.[153]. Αλλά και οι Skifvars et al, ανέδειξαν ότι τόσο οι LMWH , όσο και η UFH είναι ασφαλείς κατά τη χρήση τους έναντι στη ΦΘΝ, σε ασθενείς που φέρουν ενδοκράνιους καθετήρες για μέτρηση ΕΚΠ.[166]Αντιθέτως , στη μελέτη των Byrne et al, η πιο γρήγορη έναρξη αντιπηκτικής αγωγής είχε καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη θρομβοεμβολική νόσο, αλλά σχετιζόταν και με αυξημένο κίνδυνο νευροχειρουργικής επανεπέμβασης.[154]

Όσον αφορά στη **σύγκριση μεταξύ των αντιπηκτικών παραγόντων**, η πλειονότητα των μελετών καταλήγει ότι η χρήση της ενοξαπαρίνης (LMWH) είναι τουλάχιστον εξίσου ασφαλής και ίσως πιο αποτελεσματική συγκριτικά με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH). Οι Ang Darwin et al. (2022) ανέλυσαν

δεδομένα από 23.548 ασθενείς και ανέφεραν ότι οι LMWH συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερη θνητότητα και λιγότερη αύξηση αιμορραγιών, ενώ σε υποομάδες με BMI  $\geq 35$  ή υποσκληρίδιο αιμάτωμα, η πρώιμη έναρξη LMWH προσέφερε σημαντική προστασία από VTE.[158] Επιπλέον, ανάλυση της ίδιας ομάδας (Ang Darwin et al., 2022) έδειξε ότι οι LMWH συσχετίστηκαν με μικρότερα ποσοστά καθυστερημένης αποσυμπιεστικής κρानιεκτομής, θέτοντας εν αμφιβόλω την υποτιθέμενη υπεροχή της UFH σε όρους ασφάλειας.[158] Οι Filiberto και συνεργάτες (2023), ανέδειξαν ότι οι LMWH υπερτερούν της UFH στην προφύλαξη έναντι της θρομβοεμβολικής νόσου. [149] Αλλά και οι Byrne και συνεργάτες συσχετίζουν τις LMWH με καλύτερη προφύλαξη έναντι της ΦΘΝ, σε σχέση με την UFH.[154] Οι Jacobs et al.(2022b), αναδεικνύουν τις LMWH ως προστατευτικό παράγοντα έναντι θνητότητας, σε σχέση με την UFH. Οι Hollfender και συν, (2023), συνηγορούν στο ότι οι LMWH παρουσιάζουν μικρότερη θνητότητα σε σχέση με την UFH. Βλέποντας όμως πιο προσεκτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών της ομάδας που λαμβάνει LMWH στη συγκεκριμένη μελέτη, αυτοί είναι στατιστικά νεότεροι και εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά υπαραχνοειδούς , επισκληριδίου και υποσκληριδίου αιμορραγίας, καθώς και μικρότερο κατά διάμεση τιμή βαθμό AIS-κεφαλής.[150]

Σημαντική είναι επίσης η διαπίστωση ότι επιμέρους χαρακτηριστικά των ασθενών επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θρομβοπροφύλαξης. Για παράδειγμα, οι Cole et al. (2024) διαπίστωσαν ότι η καθυστέρηση στη χορήγηση ή οι παραλείψεις δόσεων είχαν σημαντικότερη επίδραση στην εμφάνιση ΦΘΝ από τον ίδιο τον χρόνο έναρξης.[148] Επιπλέον, η μελέτη των Zhang et al. (2020) κατέδειξε ότι η χρήση βαρβιτουρικών ή φαρμακολογικής παράλυσης για έλεγχο της ενδοκράνιας πίεσης σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ΦΘΝ γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για εντατικότερη παρακολούθηση και επιθετικότερη πρόληψη.[165] Οι Filiberto και συνεργάτες ανέδειξαν ότι σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ το αυξημένο BMI (BMI=25-29 kg/m<sup>2</sup> & BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για εμφάνιση ΦΘΝ.[149] Μάλιστα οι ασθενείς με ΚΕΚ και BMI=25-29 kg/m<sup>2</sup> παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας.[149] Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με UFH είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για ΦΘΝ και αυξημένη θνητότητα ανεξαρτήτως BMI και χρόνου έναρξης της φαρμακευτικής αγωγής, σε σχέση με όσους έλαβαν LMWH.[149]

Ο ρόλος των **επεμβατικών παρεμβάσεων**, όπως η τοποθέτηση ICP-M [συσκευής για monitoring της ΕΚΠ(ICP), ή η εκτέλεση κρανιεκτομής, έχει εξετασθεί επίσης και όπως αναφέρεται στη μελέτη των Allen et al. (2021), η παρουσία ICPM καθυστερεί την έναρξη προφύλαξης και διπλασιάζει περίπου τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΝ.[163] Ομοίως, η μελέτη των Byrne et al. (2022) έδειξε ότι η πρώιμη θρομβοπροφύλαξη συσχετίσθηκε με αυξημένη θνητότητα ανάμεσα σε όσους υπεβλήθησαν σε τοποθέτηση ενδοκράνιου καθετήρα για την μέτρηση της ΕΚΠ ή υπεβλήθησαν σε επεμβάσεις παροχέτευσης.[154]

Επιπλέον, οι Rivas et al. (2022) διερεύνησαν την επίδραση των αλλαγών στην κινητικότητα, στην εμφάνιση ΦΘΝ και διαπίστωσαν ότι η καθυστέρηση στην κινητοποίηση επηρεάζει σημαντικά τη συχνότητα θρομβώσεων, ενισχύοντας την ανάγκη για πολυπαραγοντική προσέγγιση στην πρόληψη της ΦΘΝ.[159]

Συνολικά, η βιβλιογραφία συγκλίνει σε δύο βασικά συμπεράσματα: Πρώτον, η έγκαιρη έναρξη της χημειοπροφύλαξης (<72 ώρες)[145,153,156,157,167] είναι ασφαλής στους περισσότερους ασθενείς με βαριά ΚΕΚ, υπό την προϋπόθεση παρακολούθησης της σταθερότητας της αιμορραγίας μέσω αξονικής και κλινικής εκτίμησης. Δεύτερον, οι Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) και δη η ενοξαπαρίνη υπερέχουν σε αποτελεσματικότητα και πιθανότητα και σε ασφάλεια συγκριτικά με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ακόμα και σε ιδιαίτερα ευαίσθητους πληθυσμούς. [149,150,154]

Τα **φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας** που συνιστούν επεμβατική τεχνική πρόληψης της πνευμονικής εμβολής, κυρίως σε ασθενείς με ΕΒΦΘ που αντενδείκνυται να πάρουν φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη, έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν την αποτελεσματικότητα των φίλτρων παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια, με κάποιες μελέτες να τα θεωρούν αποτελεσματικά και άλλες μελέτες να μην αποδεικνύουν στατιστικά αυτή την αποτελεσματικότητα. [115] Ενίοτε έχουν επιπλοκές (ιδιαίτερα απώτερες, >30 ημερών από την τοποθέτησή τους).[123,125,127] Για όσα φίλτρα ΚΚΦ εμφανίζουν δυσκολία κατά την αφαίρεσή τους, αναφέρεται πως υπάρχει υποβοηθούμενη με Laser τεχνική απομάκρυνσής τους. Η τεχνική αυτή θεωρείται αποτελεσματική και ασφαλής, αλλά υπάρχει μόνο σε συγκεκριμένα κέντρα (χρήση λέιζερ διεγερμένου διατομικού μορίου (XeCl), μήκους κύματος 308nm).[124] Πιο ελπιδοφόρα

φαίνονται τα βιομετατρέψιμα φίλτρα ΚΚΦ (bioconvertible IVC filters) που υπόσχονται ικανοποιητική προστασία έναντι των πνευμονικών εμβολών, με λιγότερες επιπλοκές.[132]

Οι μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αποτελούν στρατηγική πρώτης γραμμής στη μεμονωμένη κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Η χρήση συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης κάτω άκρων (IPC) είναι αποτελεσματική στους νοσηλευόμενους ασθενείς και δεν σχετίζεται με κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας.[133]

Σε κάθε θεραπευτική προσέγγιση ασθενούς, αλλά κυρίως στις περιπτώσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, χρειάζεται εξατομικευμένη προσέγγιση. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την ανάγκη για αντιμετώπιση των ασθενών μέσω κατάλληλων πρωτοκόλλων και αλγορίθμων, με στόχο την καλύτερη αποτελεσματικότητα αλλά και τη μεγαλύτερη ασφάλεια των ασθενών.

Αρκετοί περιορισμοί αναδεικνύονται κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων των μελετών της ανασκόπησης. Ο αναδρομικός χαρακτήρας της συντριπτικής πλειοψηφίας των μελετών που περιλαμβάνονται, συσχετίζεται με την ετερογένεια των μελετών, τα διαφορετικά πρωτόκολλα, τις ασυνέπειες κατά την χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής, αλλά και τη συχνή εξαίρεση από τις μελέτες των ασθενών που πεθαίνουν στο πρώτο εικοσιτετράωρο, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η μεροληψία επιλογής (selection bias). Είναι πολύ πιθανό, λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα των μελετών, να λαμβάνουν πρώιμη αντιπηκτική αγωγή οι ασθενείς που είναι σταθεροί και έχουν καλύτερη κλινική εικόνα, ενώ αντίστοιχα να καθυστερούν να λάβουν προφυλακτική αγωγή οι ασθενείς που έχουν βαρύτερη ΚΕΚ. Χρειάζονται μεγάλες καλοσχεδιασμένες προοπτικές, μελέτες για να διερευνηθεί καλύτερα ο χρόνος έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής. Επιπρόσθετα, στις περισσότερες μελέτες, όταν προσδιορίζεται η πρώιμη από την καθυστερημένη θρομβοπροφύλαξη χρησιμοποιείται ως αρχή μετρήσεων η ώρα εισαγωγής στο Νοσοκομείο και όχι η ώρα τραυματισμού, γεγονός που αυξάνει τις ασάφειες καθώς οι χρόνοι διακομιδής διαφέρουν. Συνοψίζοντας, είναι αναγκαίες οι προοπτικές (- ιδανικά τυχαιοποιημένες-) μελέτες με μεγάλο μέγεθος δείγματος και καλοσχεδιασμένα πρωτόκολλα, που να υπολογίζουν την ώρα τραυματισμού ως χρόνο έναρξης.

## 2.8. Συμπεράσματα

Η παρούσα περιγραφική ανασκόπηση αναδεικνύει τη σημασία της έγκαιρης-πρώιμης και ορθά τιτλοποιημένης φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης, βάσει αλγορίθμων, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη (TBI/ΚΕΚ). Η ανάλυση 24 πρωτογενών μελετών της τελευταίας δεκαετίας, ανέδειξε συγκλίνουσες τάσεις αλλά και σημαντικές διαφοροποιήσεις, τόσο για το χρόνο έναρξης, όσο και για τον κατάλληλο αντιπηκτικό παράγοντα. Η συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανάλυση συγκλίνει στην αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής αγωγής όταν αυτή δίνεται εντός των πρώτων 72 ωρών από τον τραυματισμό. Αρκετές μελέτες θεωρούν ότι η χορήγηση της θρομβοπροφύλαξης εντός των 48 ή και των 24 πρώτων ωρών, υπό προϋποθέσεις σταθερότητας, έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα, αλλά όσο μειώνεται ο χρόνος έναρξης της προφυλακτικής αγωγής παρατηρείται αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών (μείωση της ασφάλειας). Αλγόριθμοι όπως το τροποποιημένο πρωτόκολλο Parkland, ο αλγόριθμος κρίσιμων αποφάσεων της Western Trauma Association (2020) , οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της σοβαρής τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης του Brain Trauma Foundation (4<sup>η</sup> έκδοση, 2016), καθώς και οι κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής του Joint Trauma System (2023), βοηθούν στην ορθή κλινική αντιμετώπιση, όλων των κατηγοριών ασθενών με ΚΕΚ ή τραύμα. Σύμφωνα με τις οδηγίες , όλοι οι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή βαριά τραυματική εγκεφαλική βλάβη, χρειάζεται να λαμβάνουν μηχανική προφύλαξη από την πρώτη μέρα νοσηλείας με συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης (IPC), εκτός αν υπάρχει σοβαρός τραυματισμός των κάτω άκρων ή άλλη αντένδειξη. Η φαρμακευτική προφυλακτική αγωγή προστίθεται στη μηχανική προφύλαξη συνήθως στο χρονικό διάστημα των 24-72 ωρών μετά τον τραυματισμό ή και αργότερα, ανάλογα με την επαναληπτική αξονική τομογραφία εγκεφάλου (στην οποία πρέπει να τεκμηριώνεται η σταθεροποίηση της ενδοκρανιακής αιμορραγίας), τη γενική κλινική εικόνα του ασθενούς, την παρουσία κρανιοτομής ή συσκευής μέτρησης ενδοκράνιας πίεσης, τη συνύπαρξη άλλων σοβαρών τραυμάτων και την κατάσταση του πηκτικού μηχανισμού του ασθενούς. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι οι LMWH έχουν καλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια για την προφύλαξη από τη ΦΘΝ, όταν συγκρίνονται με την UFH. Από τις LMWH, συχνότερα χρησιμοποιείται στις μελέτες η ενοξαπαρίνη. Παρόλα αυτά, η UFH

χρησιμοποιείται ακόμη συχνά, καθώς είναι φθηνότερη και υπάρχουν μελέτες που δεν βρίσκουν στατιστικά ή κλινικά σημαντικές διαφορές αποτελεσματικότητας ανάμεσα στις LMWH και την UFH.

Σε σταθερούς ασθενείς, η χορήγηση φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης έναντι της μη χορήγησής της, σχετίσθηκε με μειωμένη θνητότητα. Ο συνδυασμός φαρμακευτικής και μηχανικής (IPC) προφύλαξης βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θρομβοπροφύλαξης.

Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η θρομβοπροφύλαξη με LMWH ή με UFH σε ασθενείς που φέρουν ενδοκράνιο καθετήρα μέτρησης ICP, θεωρείται ασφαλής εφόσον έχει αποδειχθεί η σταθερότητα της τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης με επαναληπτικές αξονικές τομογραφίες.

Ο αυξημένος Δείκτης Μάζας Σώματος και η παράλειψη δόσεων θρομβοπροφύλαξης, περιλαμβάνονται στους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες αύξησης των θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη.

Τα φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας, προορισμένα να προφυλάξουν από βαριές πνευμονικές εμβολές τους ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν φαρμακευτική αντιπηκτική αγωγή, ενίοτε συνδέονται με δυσχέρεια στην αφαίρεσή τους και με επιπλοκές νέων θρομβώσεων, λοιμώξεων και αιμορραγιών (ιδιαίτερα κατά τη μακρά παραμονή τους). Τα βιομετατρέψιμα (bioconvertible) φίλτρα φαίνεται να είναι η απάντηση της τεχνολογίας στα προβλήματα που προαναφέρθησαν.

Η στενή κλινική παρακολούθηση των βαρέως πασχόντων ασθενών στο περιβάλλον της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, οι στοχευμένες απεικονιστικές εξετάσεις, οι πρώιμες κλινικές παρεμβάσεις και η συνεργασία των διαφόρων ειδικοτήτων, ενισχύουν την ασφάλεια και αυξάνουν την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών ενεργειών. Η εξατομίκευση της προφυλακτικής αγωγής όσον αφορά το χρόνο έναρξης αλλά και το θεραπευτικό παράγοντα, αποτελεί βασική ασφαλιστική δικλείδα.

Η ανασκόπηση μας έδειξε ότι χρειάζονται περισσότερες, μεγάλες, τυχαιοποιημένες, προοπτικές, κλινικές μελέτες όσον αφορά το χρόνο χορήγησης, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των διαφορετικών φαρμακευτικών αγωγών θρομβοπροφύλαξης στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cryer, H. & FACS, & Manley, Geoffrey & Adelson, P. David & Alali, Aziz & Calland, M.D., James & Cipolle, Mark & FACS, Christopher & Davis, Matthew & Hemmila, Mark & Hemphill, J. & Huang, Michael & Jawa, Randeep & Kilbaugh, Todd & Kozar, Rosemary & Maas, Andrew & Merck, Lisa. (2015). American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program (TQIP) Guidelines, Traumatic Brain Injury. Committee on Trauma Expert Panel 1/2015, American College of Surgeons.
2. Knudson, M. M., Ikossi, D. G., Khaw, L., Morabito, D., & Speetzen, L. S. (2004). Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Annals of surgery*, 240(3), 490-498.
3. Scales, D. C., Riva-Cambrin, J., Wells, D., Athaide, V., Granton, J. T., & Detsky, A. S. (2010). Prophylactic anticoagulation to prevent venous thromboembolism in traumatic intracranial hemorrhage: a decision analysis. *Critical care*, 14, 1-10.
4. Berndtson, A. E., Costantini, T. W., Lane, J., Box, K., & Coimbra, R. (2016). If some is good, more is better: an enoxaparin dosing strategy to improve pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 81(6), 1095-1100.
5. Denson, K., Morgan, D., Cunningham, R., Nigliazzo, A., Brackett, D., Lane, M., ... & Albrecht, R. (2007). Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. *The American journal of surgery*, 193(3), 380-384.
6. Koehler, D. M., Shipman, J., Davidson, M. A., & Guillaumondegui, O. (2011). Is early venous thromboembolism prophylaxis safe in trauma patients with intracranial hemorrhage? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 70(2), 324-329.
7. Salottolo, K., Offner, P., Levy, A. S., Mains, C. W., Slone, D. S., & Bar-Or D. (2011). Interrupted pharmacological thromboprophylaxis increases venous thromboembolism in traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 70(1), 19-26.
8. Andrew I R Maas, David K Menon, Geoffrey T Manley, Mathew Abrams et al, Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol* 2022; 21:1004–60 Published Online September 29, 2022.[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00309-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00309-X) This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at [thelancet.com](https://www.thelancet.com) on Oct 7, 2022
9. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Health* 2016; 1: e76–83.
10. Cohen DB, Rinker C, Wilberger JE. Traumatic brain injury in anticoagulated patients. *J Trauma* 2006; 60:553–557.
11. Venous thromboembolism in adult hospitalizations: United States, 2007 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:401–404.
12. Kim DY, Kobayashi L, Barmparas G, et al. Venous thromboembolism in the elderly: the result of comorbid conditions or a consequence of injury? *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72:1286–1291.
13. Tracy BM, Dunne JR, Oneal CM, Clayton E. Venous thromboembolism prophylaxis in neurosurgical trauma patients. *JSurgRes*. 2016;205(1):221–227.
14. Strollo BP, Bennett GJ, Chopko MS, Guo WA. Timing of venous thrombo embolism chemoprophylaxis after traumatic brain injury. *J Crit Care*. 2018; 43:75–80.
15. Klemen, N. D., Feingold, P. L., Hashimoto, B., Wang, M., Kleyman, S., Brackett, A. & Pei, K. Y. (2020). Mortality risk is associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *The Lancet Haematology*, 7(8), e583-e593.
16. Piazza, G. (2015). Beyond Virchow's Triad: does cardiovascular inflammation explain the recurrent nature of venous thromboembolism?. *Vascular Medicine*, 20(2), 102-104.
17. Pastori, D., Cormaci, V. M., Marucci, S., Franchino, G., Del Sole, F., Capozza, A., ... & Pignatelli, P. (2023). A comprehensive review of risk factors for venous

- thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3169.
18. Shen, Q., Hiebert, J. B., Hartwell, J., Thimmesch, A. R., & Pierce, J. D. (2016). Systematic review of traumatic brain injury and the impact of antioxidant therapy on clinical outcomes. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 13(5), 380-389.
  19. Pathak, A., Dutta, S., Marwaha, N., Singh, D., Varma, N., & Mathuriya, S. N. (2005). Change in tissue thromboplastin content of brain following trauma. *Neurology India*, 53(2), 178-182.
  20. Maegele, M. (2013). Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options. *Transfusion*, 53, 28S-37S.
  21. Wafaisade, A., Wutzler, S., Lefering, R., Tjardes, T., Banerjee, M., Paffrath, T., Bouillon, B., and Maegele, M. (2010). Drivers of acute coagulopathy after severe trauma: a multivariate analysis of 1987 patients. *Emerg. Med. J.* 27, 934-939.
  22. Maani, C.V., DeSocio PA ,Holcomb JB(2009). Coagulopathy in trauma patients: what are the main influence factors? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 22, 255-260.
  23. Mitra B., Cameron P.A., Mori A., Maini A, Fitzgerald M., Paul E, Street A. (2011) Early prediction of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation* 82, 1208-1213.
  24. Jianning Zhang, Rongcai Jiang, Li Liu, Timothy Watkins, et al. Traumatic Brain Injury-Associated Coagulopathy. *JOURNAL OF NEUROTRAUMA* 29:2597-2605(November 20, 2012), Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/neu.2012.2348
  25. Stein, S.C., and Smith, D.H. (2004). Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit. Care* 1, 479-488.
  26. Hulka, F., Mullins, R.J., and Frank, E.H. (1996). Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch. Surg.* 131, 923-927.
  27. Harhangi, B.S. Kompanje, E.J., Leebeek, F.W., and Maas, A.I. (2008). Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir. (Wien)* 150, 165-175.
  28. Sun, Y., Wang, J., Wu, X., Xi, C., Gai, Y., Liu, H., Yuan, Q., Wang, E., Gao, L., Hu, J., and Zhou, L. (2011). Validating the incidence of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in patients with traumatic brain injury—analysis of 242 cases. *Br. J. Neurosurg.* 25, 363-368.
  29. Talving, P., Benfield, R., Hadjizacharia, P., Inaba, K., Chan, L.S., and Demetriades, D. (2009). Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J. Trauma* 66, 55-61.
  30. Franschman, G., Boer, C., Andriessen, T., Van der Naalt, J., Horn, J., Haitsma, I., Jacobs, B., and Vos, P.E. (2012). Multicenter evaluation of the course of coagulopathy in patients with isolated traumatic brain injury: relation to CT characteristics and outcome. *J. Neuro trauma* 29, 128-136.
  31. Cap, A.P., and Spinella, P.C. (2011). Severity of head injury is as sociated with increased risk of coagulopathy in combat casualties. *J. Trauma* 71, S78-S81.
  32. Kim, Y.J. (2011). A systematic review of factors contributing to outcomes in patients with traumatic brain injury. *J. Clin. Nurs.* 20, 1518-1532.
  33. Stein, S.C., and Spettell, C.M. (1995). Delayed and progressive brain injury in children and adolescents with head trauma. *Pediatr. Neu rosurg.* 23, 299-304.
  34. Stein, S.C., Young, G.S., Talucci, R.C., Greenbaum, B.H., and Ross, S.E. (1992). Delayed brain injury after head trauma: significance of coagulopathy. *Neurosurgery* 30, 160-165.
  35. Kaufman, H.H., Moake, J.L., Olson, J.D., Miner, M.E., duCret, R.P., Pruessner, J.L., and Gildenberg, P.L. (1980). Delayed and recurrent intracranial hematomas related to disseminated intravascular clotting and fibrinolysis in head injury. *Neurosurgery* 7, 445-449.
  36. Stein, S.C., Spettell, C., Young, G., and Ross, S.E. (1993). Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma: radiological demonstration. *Neurosurgery* 32, 25-30.
  37. Graham, D.I., and Adams, J.H. (1971). Ischaemic brain damage in fatal head injuries. *Lancet* 1, 265-266.
  38. Maeda, T., Katayama, Y., Kawamata, T., Aoyama, N., and Mori, T. (1997). Hemodynamic depression and microthrombosis in the peripheral areas of cortical contusion in the rat: role of platelet activating factor. *Acta Neurochir. Suppl.* 70, 102-105.

39. Wafaisade, A., Lefering, R., Tjardes, T., Wutzler, S., Simanski, C., Paffrath, T., Fischer, P., Bouillon, B., and Maegele, M. (2010). Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit. Care* 12, 211–219.
40. Awasthi, D., Rock, W.A., Carey, M.E., and Farrell, J.B. (1991). Coagulation changes after an experimental missile wound to the brain in the cat. *Surg. Neurol.* 36, 441–446.
41. Auer, L.M., and Ott, E. (1979). Disturbances of the coagulatory system in patients with severe cerebral trauma II. Platelet function. *Acta Neurochir. (Wien)* 49, 219–226.
42. Jacoby, R.C., Owings, J.T., Holmes, J., Battistella, F.D., Gosselin, R.C., and Paglieroni, T.G. (2001). Platelet activation and function after trauma. *J. Trauma* 51, 639–647.
43. Kaufman, H.H., Hui, K.S., Mattson, J.C., Borit, A., Childs, T.L., Hoots, W.K., Bernstein, D.P., Makela, M.E., Wagner, K.A., Kahan, B.D., et al. (1984). Clinicopathological correlations of disseminated intravascular coagulation in patients with head injury. *Neurosurgery* 15, 34–42.
44. Stein, S.C., Graham, D.I., Chen, X.H., and Smith, D.H. (2004). Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery* 54, 687–691.
45. **Chao**, W., and Olson, M.S. (1993). Platelet-activating factor: receptors and signal transduction. *Biochem. J.* 292, 617–629.
46. Nakamura, M., Honda, Z., Izumi, T., Sakanaka, C., Mutoh, H., Minami, M., Bito, H., Seyama, Y., Matsumoto, T., Noma, M., et al. (1991). Molecular cloning and expression of platelet-activating factor receptor from human leukocytes. *J. Biol. Chem.* 266, 20400–20405.
47. Kunz, D., Gerard, N.P., and Gerard, C. (1992). The human leukocyte platelet-activating factor receptor. cDNA cloning, cell surface expression, and construction of a novel epitope-bearing analog. *J. Biol. Chem.* 267, 9101–9106.
48. Kumar, R., Harvey, S.A., Kester, M., Hanahan, D.J., and Olson, M.S. (1988). Production and effects of platelet-activating factor in the rat brain. *Biochim. Biophys. Acta* 963, 375–383.
49. Goracci, G., and Francescangeli, E. (1991). Properties of PAF-synthesizing phosphocholinetransferase and evidence for lysoPAF acetyltransferase activity in rat brain. *Lipids* 26, 986–991.
50. Yue, T.L., and Feuerstein, G.Z. (1994). Platelet-activating factor: a putative neuromodulator and mediator in the pathophysiology of brain injury. *Crit. Rev. Neurobiol.* 8, 11–24.
51. De Oliveira, C.O., Reimer, A.G., Da Rocha, A.B., Grivicich, I., Schneider, R.F., Roisenberg, I., Regner, A., and Simon, D. (2007). Plasma von Willebrand factor levels correlate with clinical outcome of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 24, 1331–1338.
52. Yokota, H., Naoe, Y., Nakabayashi, M., Unemoto, K., Kushimoto, S., Kurokawa, A., Node, Y., and Yamamoto, Y. (2002). Cerebral endothelial injury in severe head injury: the significance of measurements of serum thrombomodulin and the von Willebrand factor. *J. Neurotrauma* 19, 1007–1015.
53. Furlan, M., Robles, R., and Lammle, B. (1996). Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 87, 4223–4234.
54. Tsai, H.M. (1996). Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 87, 4235–4244.
55. Levy, G.G., Nichols, W.C., Lian, E.C., Foroud, T., McClintick, J.N., McGee, B.M., Yang, A.Y., Siemieniak, D.R., Stark, K.R., Gruppo, R., Sarode, R., Shurin, S.B., Chandrasekaran, V., Stabler, S.P., Sabio, H., Bouhassira, E.E., Upshaw, J.D., Jr., Ginsburg, D., and Tsai, H.M. (2001). Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 413, 488–494.
56. Dong, J.F., Moake, J.L., Nolasco, L., Bernardo, A., Arceneaux, W., Shrimpton, C.N., Schade, A.J., McIntire, L.V., Fujikawa, K., and Lopez, J.A. (2002). ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood* 100, 4033–4039.

57. Drake, T.A., Morrissey, J.H., and Edgington, T.S. (1989). Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am. J. Pathol.* 134, 1087–1097.
58. Fleck, R.A., Rao, L.V., Rapaport, S.I., and Varki, N. (1990). Localization of human tissue factor antigen by immunostaining with monospecific, polyclonal anti-human tissue factor antibody. *Thromb. Res.* 59, 421–437.
59. Eddleston, M., de la Torre, J.C., Oldstone, M.B., Loskutoff, D.J., Edgington, T.S., and Mackman, N. (1993). Astrocytes are the primary source of tissue factor in the murine central nervous system. A role for astrocytes in cerebral hemostasis. *J. Clin. Invest.* 92, 349–358.
60. Falati, S., Liu, Q., Gross, P., Merrill-Skoloff, G., Chou, J., Vanden dries, E., Celi, A., Croce, K., Furie, B.C., and Furie, B. (2003). Accumulation of tissue factors into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J. Exp. Med.* 197, 1585–1598.
61. Keimowitz, R.M., and Annis, B.L. (1973). Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. *J. Neurosurg.* 39, 178–180.
62. Fleck, R.A., Rao, L.V., Rapaport, S.I., and Varki, N. (1990). Localization of human tissue factor antigen by immunostaining with monospecific, polyclonal anti-human tissue factor antibody. *Thromb. Res.* 59, 421–437.
63. Lentz, B.R. (2003). Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Prog. Lipid Res.* 42, 423–438.
64. Benjamins J.A., Hajara A.K., and Agranoff B.W. (2006). Chemistry and metabolism of brain lipids, in: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. G. Siegel, W.R. Albers, S. Brady, and D. Price (eds). Elsevier Academic Press: San Diego, pps. 33–50.
65. Phillis, J.W., Horrocks, L.A., and Farooqui, A.A. (2006). Cyclooxygenases, lipoxygenases, and epoxygenases in CNS: their role and involvement in neurological disorders. *Brain Res. Rev.* 52, 201–243.
66. Nesheim, M.E., and Mann, K.G. (1983). The kinetics and cofactor dependence of the two cleavages involved in prothrombin activation. *J. Biol. Chem.* 258, 5386–5391.
67. Majumder, R., Weinreb, G., and Lentz, B.R. (2005). Efficient thrombin generation requires molecular phosphatidylserine, not a membrane surface. *Biochemistry* 44, 16998–17006.
68. Majumder, R., Weinreb, G., Zhai, X., and Lentz, B.R. (2002). Soluble phosphatidylserine triggers assembly in solution of a pro thrombin-activating complex in the absence of a membrane surface. *J. Biol. Chem.* 277, 29765–29773.
69. Majumder, R., Liang, X., Quinn-Allen, M.A., Kane, W.H., and Lentz, B.R. (2011). Modulation of prothrombinase assembly and activity by phosphatidylethanolamine. *J. Biol. Chem.* 285, 35535–35542.
70. Grenander, A., Bredbacka, S., Rydval, A., Aroch, R., Edner, G., Koskinen, L.O., and Olivecrona, M. (2001). Antithrombin treatment in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 13, 49–56.
71. Wahl, F., Grosjean-Piot, O., Bareyre, F., Uzan, A., and Stutzmann, J.M. (2000). Enoxaparin reduces brain edema, cerebral lesions, and improves motor and cognitive impairments induced by a traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma* 17, 1055–1065.
72. Pahatouridis, D., Alexiou, G.A., Zigouris, A., Mihos, E., Drosos, D., and Voulgaris, S. (2010). Coagulopathy in moderate head injury. The role of early administration of low molecular weight heparin. *Brain Inj.* 24, 1189–1192.
73. Dudley, R.R., Aziz, I., Bonnici, A., Saluja, R.S., Lamoureux, J., Kalmovitch, B., Gursahaney, A., Razek, T., Maleki, M., and Marcoux, J. (2010). Early venous thromboembolic event prophylaxis in traumatic brain injury with low-molecular-weight heparin: risks and benefits. *J. Neurotrauma* 27, 2165–2172.
74. Brown, C.V., Sowery, L., Curry, E., Valadka, A.B., Glover, C.S., Grabarkewitz, K., Green, T., Hail, S., and Admire, J. (2012). Recombinant factor VIIa to correct coagulopathy in patients with traumatic brain injury presenting to outlying facilities before transfer to the regional trauma center. *Am. Surg.* 78, 57–60.

75. Solomon, D., Kim, B., Scultetus, A., Arnaud, F., Auker, C., Freilich, D., and McCarron, R. (2011). The effect of rFVIIa on pro- and anti-inflammatory cytokines in serum and cerebrospinal fluid in a swine model of traumatic brain injury. *Cytokine* 54, 20–23.
76. Grande, P.O., Moller, A.D., Nordstrom, C.H., and Ungerstedt, U. (2000). Low-dose prostacyclin in treatment of severe brain trauma evaluated with microdialysis and jugular bulb oxygen measurements. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 44, 886–894.
77. Naredi, S., Olivecrona, M., Lindgren, C., Ostlund, A.L., Grande, P.O., and Koskinen, L.O. (2001). An outcome study of severe traumatic head injury using the “Lund therapy” with low-dose prostacyclin. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 45, 402–406.
78. Folkerson LE, Sloan D, Duncan E, et al. Coagulopathy as a predictor of mortality after penetrating traumatic brain injury. *The American Journal of Emergency Medicine*, Volume 36, Issue 1, January 2018, Pages 38-42
79. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2010;25(2):72–80.
80. Peek-Asa C, McArthur D, Hovda D, et al. Early predictors of mortality in penetrating compared with closed brain injury. *Brain Inj* 2001;15:801–10.
81. Sixta SL, Hatch QM, Matijevic N, et al. Mechanistic determinates of the acute coagulopathy of trauma (ACoT) inpatients requiring emergency surgery. *Int J Burns Trauma* 2012;2(3):158–66.
82. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007 Dec;13(6):680–5.
83. Joseph B, Aziz H, Zangbar B, et al. Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defined by routine laboratory tests: which laboratory values matter? *J Trauma Acute Care Surg* 2013;76(1):121–5.
84. Windelov NA, Welling KL, Ostrowski SR, et al. The prognostic value of thrombelastography in identifying neurosurgical patients with worse prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22(5):416–9.
85. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg* 2012;256(3):476–86.
86. Kunio NR, Differding JA, Watson KM, et al. Thrombelastography-identified coagulopathy is associated with increased morbidity and mortality after traumatic brain injury. *Am J Surg* 2012; 203:584–8.
87. Cohen MJ, Brohi K, Ganter MT, et al. Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway. *J Trauma* 2007;63(6): 1254–62.
88. Lee TH, Hampton DA, Diggs BS, et al. Traumatic brain injury is not associated with coagulopathy out of proportion to injury in other body regions. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77(1):67–72.
89. Timsit JF, Rupp M, Bouza E, et al. A state-of-the-art review on optimal practices to prevent, recognize, and manage complications associated with intravascular devices in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):742-759. doi:[10.1007/s00134-018-5212-y](https://doi.org/10.1007/s00134-018-5212-y)
90. Teja B, Bosch N, Diep C, et al. Complication Rates of Central Venous Catheters. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern Med.* 2024;184(5):474-482. doi:[10.1001/jamainternmed.2023.8232](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.8232)
91. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379:1835–1846.
92. Pealing L, Perel P, Prieto-Merino D, Roberts I. Risk factors for vascular occlusive events and death due to bleeding in trauma patients: an analysis of the CRASH-2 cohort. *PLoS One* 2012; 7: e50603.
93. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28:401–409.
94. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585–593.
95. Al-Dorzi, H. M., AlQahtani, S., Al-Dawood, A., Al-Hameed, F. M., Burns, K. E., Mehta, S. et al. Critical Care Trials Group. (2023). Association of early mobility with the

- incidence of deep-vein thrombosis and mortality among critically ill patients: a post hoc analysis of PREVENT trial. *Critical Care*, 27(1), 83.
96. Brakenridge SC, Toomay SM, Sheng JL, et al. Predictors of early versus late timing of pulmonary embolus after traumatic injury. *Am J Surg* 2011; 201:209–215.
  97. Guan, C., Ma, F., Chang, S., & Zhang, J. (2023). Interpretable machine learning models for predicting venous thromboembolism in the intensive care unit: an analysis based on data from 207 centers. *Critical Care*, 27(1), 406.
  98. Carney N, Totten AM et al, Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition, *Neurosurgery* 0:1–10, 2016 DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432 (BRAIN TRAUMA FOUNDATION TBI GUIDELINES)
  99. Baylis, R. A., Smith, N. L., Klarin, D., & Fukaya, E. (2021). Epidemiology and genetics of venous thromboembolism and chronic venous disease. *Circulation research*, 128(12), 1988-2002.
  100. Tritschler, T., Salvatore, S. P., Kahn, S. R., Garcia, D., Delluc, A., Kraaijpoel, N., Le Gal, G. (2021). ISTH definition of pulmonary embolism-related death and classification of the cause of death in venous thromboembolism studies: validation in an autopsy cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(10), 2514-2521.
  101. Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., ... & Kluge, S. (2020). Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Annals of internal medicine*, 173(4), 268-277.
  102. Khubdst, S., Jalilian, M., Rezaeian, S., Abdi, A., & Khatony, A. (2023). Prevalence and factors related with venous thromboembolism in patients admitted to the critical care units: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Vascular Nursing*, 41(4), 186-194.
  103. Akaraborworn O., Chittawatanarat K, Chatmongkolchart, S. (2016). Modalities in venous thromboembolism prophylaxis and symptomatic venous thromboembolism occurrence in critically ill surgical patients (THAI-SICU Study). *J Med Assoc Thai*, 99(6), S112-S117.
  104. Nobre, C., & Thomas, B. (2016). Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. *Chest*, 150(1), 250.
  105. Beitland, S., Wimmer, H., Lorentsen, T., Jacobsen, D., Drægni, T., Brunborg, C., Sunde, K. (2019). Venous thromboembolism in the critically ill: a prospective observational study of occurrence, risk factors and outcome. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 63(5), 630-638.
  106. Chen, X., Huang, J., Liu, J., Deng, H., & Pan, L. (2021). Venous thromboembolism risk factors and prophylaxis of elderly intensive care unit patients in a Chinese general hospital. *Annals of palliative medicine*, 10(4), 4453462-4454462.
  107. Eck, R. J., Hulshof, L., Wiersema, R., Thio, C. H., Hiemstra, B., van den Oever, N. C. G., Keus, F. (2021). Incidence, prognostic factors, and outcomes of venous thromboembolism in critically ill patients: data from two prospective cohort studies. *Critical Care*, 25, 1-9.
  108. Chu, Q., Liao, L., Wei, W., Ye, Z., Zeng, L., Qin, C., & Tang, Y. (2021). Venous thromboembolism in ICU patients with intracerebral hemorrhage: Risk factors and the prognosis after anticoagulation therapy. *International Journal of General Medicine*, 5397-5404.
  109. Hamada, S. R., Espina, C., Guedj, T., Buaron, R., Harrois, A., Figueiredo, S., & Duranteau, J. (2017). High level of venous thromboembolism in critically ill trauma patients despite early and well-driven thromboprophylaxis protocol. *Annals of intensive care*, 7, 1-9.
  110. Shi, D., Bao, B., Zheng, X., Wei, H., Zhu, T., Zhang, Y., & Zhao, G. (2023). Risk factors for deep vein thrombosis in patients with pelvic or lower-extremity fractures in the emergency intensive care unit. *Frontiers in Surgery*, 10, 1115920.
  111. Boo, S., Oh, H., Hwang, K., Jung, K., & Moon, J. (2021). Venous thromboembolism in a single Korean trauma center: Incidence, risk factors, and assessing the validity of VTE diagnostic tools. *Yonsei Medical Journal*, 62(6), 520
  112. Phelan HA. Pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis after traumatic brain injury: a critical literature review. *J Neurotrauma* 2012; 29:1821 1828.

113. Phelan HA, Eastman AL, Madden CJ, et al. TBI risk stratification at presentation: a prospective study of the incidence and timing of radiographic worsening in the Parkland Protocol. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73:S122–S127.
114. Phelan HA, Wolf SE, Norwood SH, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial of anticoagulation in low-risk traumatic brain injury: The Delayed Versus Early Enoxaparin Prophylaxis I (DEEP I) study. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73:1434–1441.
115. Young T, Sriram KB. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism, *Cochrane Database of Systematic reviews*, 07 October 2020, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006212.pub5>
116. Norwood, S.H., McAuley, C.E., Berne, J.D., Vallina, V.L., Kerns, D.B., Graham, T.W., and McLarty, J.W. (2001). A potentially expanded role for enoxaparin in preventing venous thromboembolism in high risk blunt trauma patients. *J. Am. Coll. Surg.* 192, 161–167.
117. Norwood, S.H., McAuley, C.E., Berne, J.D., Vallina, V.L., Kerns, D.B., Graham, T.W., and Short, K. (2002). Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. *Arch. Surg.* 137, 696–702.
118. Norwood, S.H., Berne, J.D., Rowe, S.A., Villarreal, D.H., and Ledlie, J.T. (2008). Early venous thromboembolism prophylaxis with enoxaparin in patients with blunt traumatic brain injury. *J. Trauma* 65, 1021–1027.
119. Phelan, H.A. (2013). Venous thromboembolism after traumatic brain injury. *Semin. Thromb. Hemost.* 39, 541–548.
120. RA Pastorek, MW Cripps, IH Bernstein, WW Scott, et al. The Parkland Protocol's modified Berne-Norwood criteria predict two tiers of risk for traumatic brain injury progression. *JOURNAL OF NEUROTRAUMA* 31:1737–1743 (October 15, 2014) DOI: 10.1089/neu.2014.3366
121. Kuo WT, Doshi AA, Ponting JM et al. Laser-Assisted Removal of Embedded Vena Cava Filters: A First-In-Human Escalation Trial in 500 Patients Refractory to High-Force Retrieval, *Journal of the American Heart Association*, Volume 9, Number 24, <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.017916>
122. Reys LG, Coimbra R, Fortlage D. Vena cava filters: a decade of experience in a level I trauma center. *Rev Col Bras Cir* 2012; 39:16–21.
123. Meyer A, Schonleben F, Heinz M, Lang W. Perforated inferior vena cava filters as the cause of unclear abdominal pain. *Ann Vasc Surg* 2013; 27:354.e9354.e12.
124. McManus R, Fitzmaurice D, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. *Am Fam Physician* 2012; 85:188–190.
125. Kidane B, Madani AM, Vogt K, et al. The use of prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients: a systematic review. *Injury* 2012; 43:542–547.
126. Sheahan KP, Tong E, Lee MJ. A review of inferior vena cava filters. *Br J Radiol* (2023) 10.1259/bjr.20211125.
127. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2011; 22: 1522-1530.. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.08.024>
128. Caplin DM, Nikolic B, Kalva SP, Ganguli S, Saad WEA, Zuckerman DA, et al. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1499–1506. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.07.012>
129. Deso SE, Idakoji IA, Kuo WT. Evidence-based evaluation of inferior vena cava filter complications based on filter type. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33: 93–100. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1583208>
130. Johnson MS, Nemcek AA Jr, Benenati JF, Baumann DS, Dolmatch BL, Kaufman JA, et al. The safety and effectiveness of the retrievable option inferior vena cava filter: a united states prospective multicenter clinical study. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 1173–84. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.04.004>
131. Spencer FA, Bates SM, Goldberg RJ, Lessard D, Emery C, Glushchenko A, et al. A population-based study of inferior vena cava filters in patients with acute

- venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1456–62.  
<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.272>
132. Lambe G, O' Mahony J, Courtney M, Donlon N, Donohoe C, Ryan JM. Gone in 60 days: our first experience with a bioconvertible IVC filter. *Ir J Med Sci.* 2022 Oct;191(5):2041-2046. doi: 10.1007/s11845-021-02818-6. Epub 2021 Nov 2.
  133. Salmaggi A, Simonetti G, Trevisan E, et al. Perioperative thromboprophylaxis in patients with craniotomy for brain tumours: a systematic review. *J Neurol* 2013; 113:293–303.
  134. Arabi YM, Khedr M, Dara SI, et al. Intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings are associated with lower incident venous thromboembolism in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest*;2013[Epub ahead of print].doi:10.1378/chest.12-2028
  135. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65:865–869.
  136. Vignon P, Dequin PF, Renault A, et al. Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: the CIREA1 randomized trial. *Intensive Care Med* 2013; 39:872–880.
  137. Collaboration CCiLOsaST. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2013. [Epub ahead of print]. S0140-6736(13)61050-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61050-8.
  138. Spano PJ, Shaikh S, Boneva D, Hai S, McKenney M, Elkbuli A. Anticoagulant chemoprophylaxis in patients with traumatic brain injuries: a systematic review. *J Trauma Acute Care Surg* 2020;88:454–60.
  139. JF Rappold, FR Sheppard, SP Carmichael II, J Cuschieri, E Ley, E Rangel, AJ Seshadri, CP Michetti. Venous thromboembolism prophylaxis in the trauma intensive care unit: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document, *Trauma Surg Acute Care Open*, 2021; 6:e000643.
  140. Ley EJ, Brown CVR, Moore EE, Sava JA, Peck K, Ciesla DJ, Sperry JL, Rizzo AG, Rosen NG, Brasel KJ, Kozar R, Inaba K, Martin MJ. Updated guidelines to reduce venous thromboembolism in trauma patients: A Western Trauma Association critical decisions algorithm. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Nov;89(5):971-981. doi: 10.1097/TA.0000000000002830. PMID: 32590563; PMCID: PMC7587238.
  141. Benjamin E, Recinos G, Aiolfi A, Inaba K, Demetriades D. Pharmacological thromboembolic prophylaxis in traumatic brain injuries: low molecular weight heparin is superior to unfractionated heparin. *Ann Surg* 2017;266:463–9.
  142. Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71
  143. Javali RH, Krishnamoorthy, Patil A, Srinivasarangan M, Suraj, Sriharsha. Comparison of Injury Severity Score, New Injury Severity Score, Revised Trauma Score and Trauma and Injury Severity Score for Mortality Prediction in Elderly Trauma Patients. *Indian J Crit Care Med.* 2019 Feb;23(2):73-77. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23120. PMID: 31086450; PMCID: PMC6487611.
  144. Johnson, P. L., Dualeh, S. H., Ward, A. L., Jean, R. A., Aubry, S. T., Chapman, A. J., ... & Hemmila, M. R. (2024). Association of timing and agent for venous thromboembolism prophylaxis in patients with severe traumatic brain injury on venous thromboembolism events, mortality, neurosurgical intervention, and discharge disposition. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 97(4), 590-603.
  145. Lara-Reyna, J., Jagtiani, P., Karabacak, M., Paik, G., Legome, E., & Margetis, K. (2024). Venous thromboembolism prophylaxis in operative traumatic brain injury. *Surgical Neurology International*, 15, 339.
  146. Condon, F., Grigorian, A., Russell, D., & Demetriades, D. (2024). Venous thromboembolism chemoprophylaxis in geriatric trauma patients with isolated severe traumatic brain injury. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 50(1), 197-203.

147. Al Tannir, A. H., Golestani, S., Tentis, M., Murphy, P. B., Schramm, A. T., Peschman, J., ... & Morris, R. S. (2024). Early venous thromboembolism chemoprophylaxis in traumatic brain injury requiring neurosurgical intervention: Safe and effective. *Surgery*, 175(5), 1439-1444.
148. Cole, K.L., Nguyen, S., Gelhard, S. et al. Factors Associated with Venous Thromboembolism Development in Patients with Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care* 40, 568–576 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12028-023-01780-8>
149. Filiberto, D. M., Byerly, S., Lenart, E. K., Fischer, P. E., & Kerwin, A. J. (2023). Body mass index and pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis in traumatic brain injury. *Journal of Surgical Research*, 291, 245-249.
150. Hollfelder, E. K., Rappaport, S., Cheng, J., & Patel, J. H. (2023). Retrospective evaluation of chemical venous thromboembolism prophylaxis in traumatic brain injury. *Surgery in Practice and Science*, 13, 100168.
151. Jakob, D. A., Müller, M., Lewis, M., Wong, M. D., Exadaktylos, A. K., & Demetriades, D. (2024). Risk factors for thromboembolic complications in isolated severe head injury. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 50(1), 185-195.
152. Ratnasekera, A. M., Kim, D., Seng, S. S., Jacovides, C., Kaufman, E. J., Sadek, H. M., Ferrada, P. (2023). Early VTE prophylaxis in severe traumatic brain injury: A propensity score weighted EAST multicenter study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 95(1), 94-104.
153. Shulkosky, M. M., Han, E. J., Wahl, W. L., & Hecht, J. P. (2023). Effects of early chemoprophylaxis in traumatic brain injury and risk of venous thromboembolism. *The American Surgeon™*, 89(6), 2513-2519.
154. Byrne, J. P., Witiw, C. D., Schuster, J. M., Pascual, J. L., Cannon, J. W., Martin, N. D., Seamon, M. J. (2022). Association of venous thromboembolism prophylaxis after neurosurgical intervention for traumatic brain injury with thromboembolic complications, repeated neurosurgery, and mortality. *JAMA surgery*, 157(3), e215794-e215794.
155. Jakob, D. A., Lewis, M., Benjamin, E. R., Mitchao, D. P., Exadaktylos, A. K., & Demetriades, D. (2022). Timing of venous thromboembolic pharmacological prophylaxis in traumatic combined subdural and subarachnoid hemorrhage. *The American Journal of Surgery*, 223(6), 1194-1199. (a)
156. Jakob, D. A., Benjamin, E. R., Recinos, G., Cremonini, C., Lewis, M., & Demetriades, D. (2022). Venous thromboembolic pharmacological prophylaxis in severe traumatic acute subdural hematomas: early prophylaxis is effective and safe. *The American Journal of Surgery*, 223(5), 1004-1009. (b)
157. M. Ang, D., Pierre, K., Armstrong, J., Dunne, J., Flaherty, S., Gonzalez, E. & Ziglar, (2022). Timing and type of venous thromboembolic chemoprophylaxis is associated with acute traumatic brain injury outcomes. *Neurotrauma Reports*, 3(1), 511-521.
158. Al-Dorzi, H. M., Al-Yami, G., Al-Daker, F., Alqirnas, M. Q., Alhamadh, M. S., & Khan, R. (2022). The association of timing of pharmacological prophylaxis and venous thromboembolism in patients with moderate-to-severe traumatic brain injury: A retrospective cohort study. *Annals of Thoracic Medicine*, 17(2), 102-109.
159. Rivas, L., Vella, M., Ju, T., Fernandez-Moure, J. S., Sparks, A., Seamon, M. J., Sarani, B. (2022). Early chemoprophylaxis against venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. *The American Surgeon*, 88(2), 187-193.
160. Coleman, J. R., Carmichael, H., Zangara, T., Dunn, J., Schroepfel, T. J., Campion, E., & Ferrigno, L. (2021). A stitch in time saves clots: venous thromboembolism chemoprophylaxis in traumatic brain injury. *Journal of Surgical Research*, 258, 289-298.
161. Dhillon, N. K., Hashim, Y. M., Berezin, N., Yong, F., Conde, G., Mason, R., & Ley, E. J. (2021). Characterizing the delays in adequate thromboprophylaxis after TBI. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, 6(1), e000686.
162. Park, S., Kalfas, S., Fazio, T. N., Neto, A. S., Macisaac, C., Read, D. J., Bellomo, R. (2021). Venous thromboembolism prophylaxis and related outcomes in patients with traumatic brain injury and prolonged intensive care unit stay. *Critical Care and Resuscitation*, 23(4), 364-373.

163. Allen, A., Grigorian, A., Christian, A., Schubl, S. D., Barrios, C., Lekawa, M., ... & Nahmias, J. (2021). Intracranial pressure monitors associated with increased venous thromboembolism in severe traumatic brain injury. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 47, 1483-1490.
164. Saadi, R., Brandt, K., Madlinger, R., & Nerenberg, S. F. (2021). Assessment of the use of pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis in post-traumatic brain injury patients. *Journal of Pharmacy Practice*, 34(6), 864-869.
165. Zhang, M., Parikh, B., Dirlikov, B., Cage, T., Lee, M., & Singh, H. (2020). Elevated risk of venous thromboembolism among post-traumatic brain injury patients requiring pharmaceutical immobilization. *Journal of Clinical Neuroscience*, 75, 66-70.
166. Skrifvars, M. B., Bailey, M., Presneill, J., French, C., Nichol, A., Little, L., & EPO-TBI Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. (2017). Venous thromboembolic events in critically ill traumatic brain injury patients. *Intensive care medicine*, 43, 419-428.
167. Dengler, B. A., Mendez-Gomez, P., Chavez, A., Avila, L., Michalek, J., Hernandez, B., Seifi, A. (2016). Safety of chemical DVT prophylaxis in severe traumatic brain injury with invasive monitoring devices. *Neurocritical care*, 25, 215-223.
168. Alistair Nichol et al. Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, 2015, Volume 386, Issue 10012, 2499 – 2506
169. Dangler Bradley, McCafferty Randall, Neal Christofr et al, JOINT TRAUMA SYSTEM CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, Traumatic Brain Injury Management and Basic Neurosurgery in the Deployed Environment, 15 Sep 2023, Rapid Update April 2024.
170. Nyquist P, Bautista C, Jichici D, Burns J, Chhangani S, DeFilippis M, Goldenberg FD, Kim K, Liu-DeRyke X, Mack W, Meyer K. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Evidence-Based Guideline: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2016 Feb;24(1):47-60. doi: 10.1007/s12028-015-0221-y. PMID: 26646118.