



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ"

ΥΠΟ

ΚΥΡΙΑΚΗΣ ΜΑΡΜΑΝΙΔΟΥ

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. Κ. Σπανός
3. Α. Παπαθανασίου

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: *ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN ACUTE KIDNEY INJURY*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι ένας όρος που αντικατέστησε την οξεία νεφρική ανεπάρκεια τα τελευταία χρόνια. Περίπου το 10% των νοσηλευομένων ασθενών θα παρουσιάσουν οξεία νεφρική βλάβη και τα ποσοστά αυτά ανεβαίνουν στο 44% όταν αναφερόμαστε σε ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας. Η οξεία αλλά και η χρόνια νεφρική βλάβη αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης λόγω απορύθμισης της πήξης

Σκοπός της μελέτης ήταν η αναζήτηση οδηγιών και αποτελεσμάτων μελετών σχετικά με την χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής, προφυλακτικής και θεραπευτικής, σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στα διαδίκτυο και σε μηχανές αναζήτησης ιατρικού περιεχομένου.

Από την ανασκόπηση των μελετών διαπιστώθηκε ότι είναι δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Σε ότι αφορά την προφύλαξη, η τάση φαίνεται να είναι στη χρήση των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους, όμως σημαντικό ρόλο διαδραματίζει κι η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, οι πολυσακχαρίτες αλλά και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Αναφέρονται και οι μηχανικές μέθοδοι που είναι διαθέσιμες. Σε ότι αφορά την θεραπεία κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζει η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, αλλά κι οι πολυσακχαρίτες. Επίσης σημαντικό ρόλο κατέχει η βαρφαρίνη και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Οι μελέτες είχαν αρκετούς περιορισμούς. Οι κατευθυντήριες οδηγίες υποδηλώνουν σθεναρά ότι απαιτούνται τυχαιοποιημένες μελέτες για νέα και ισχυρά στοιχεία.

Λέξεις κλειδιά: ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ, ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ, ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΗ, ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ABSTRACT

Acute kidney injury is a term that has replaced acute renal failure in recent years. Approximately 10% of hospitalized patients will present with acute kidney injury and these rates rise to 44% when referring to intensive care unit patients. Both acute and chronic kidney injury increase the risk of venous thrombosis due to coagulation dysregulation.

The aim of the study is to seek guidelines and results of studies regarding the use of antithrombotic treatment, prophylactic and therapeutic, in patients with acute kidney injury. The search was conducted on the internet and in medical search engines.

It is difficult to draw firm conclusions. As far as prophylaxis is concerned, the trend seems to be towards the use of low molecular weight heparins, but unfractionated heparin, polysaccharides and newer oral anticoagulants also play an important role. The mechanical methods available are also mentioned. As far as treatment is concerned, unfractionated heparin and low molecular weight heparins play a dominant role, but also polysaccharides. Warfarin and newer oral anticoagulants also play an important role. The studies had several limitations. The guidelines strongly suggest that randomized studies are needed for new and strong evidence.

Keywords: ANTITHROMBOTIC TREATMENT, ACUTE RENAL FAILURE, ACUTE KIDNEY INJURY, VENOUS THROMBOEMBOLISM, CRITICALLY ILL

Ευρετήριο αρκτικόλεξων/ακρωνύμιων

aPTT: χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης

CrCl: κάθαρση κρεατινίνης

DOAC: direct oral anticoagulants

GCS: κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης

HIT: θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη

INR: διεθνής ομαλοποιημένη σχέση

IPC: διαλείπουσα πνευματική συμπίεση

NOAC: new oral anticoagulants

UFH: μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη

VFP: φλεβικών αντλιών ποδιών

VKA: ανταγωνιστές βιταμίνης K

AKI: οξεία νεφρική βλάβη

ΕΒΦΘ: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

ΜΕΘ: μονάδα εντατικής θεραπείας

ΠΕ: πνευμονική εμβολή

ΦΘΕ: φλεβική θρομβοεμβολή

ΧΜΒΗ - LMWH: ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος

1. Εισαγωγή:
 - Οξεία νεφρική βλάβη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς: ορισμός, κλινικά χαρακτηριστικά και αίτια οξείας νεφρικής βλάβης
 - Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς φλεβική θρομβοεμβολική νόσος σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη
2. Σκοπός της μελέτης
3. Μεθοδολογία
4. Αποτελέσματα:

Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη

 - Προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή και στρατηγικές πρόληψης θρόμβωσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη
 - Θεραπευτική αντιθρομβωτική αγωγή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη
5. Κλινικές προκλήσεις και μελλοντικές προοπτικές
6. Συμπεράσματα
7. Βιβλιογραφικές αναφορές

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Ο νεφρός αποτελεί ζωτικής σημασίας όργανο, που συμβάλει στην αποβολή των επιβλαβών για τον οργανισμό ουσιών και την απομάκρυνση από την κυκλοφορία αζωτούχων ουσιών αλλά και εξωγενή μόρια όπως φάρμακα αλλά και ηλεκτρολύτες. Ταυτόχρονα συμβάλει στην αιμοποίηση με την παραγωγή ερυθροποιητίνης και το μεταβολισμό μικρομοριακών πρωτεϊνών όπως η ινσουλίνη. Η ανεπάρκεια του νεφρού στην αποβολή και κάθαρση όλων αυτών των ουσιών, οδηγεί στην άθροισή τους στην κυκλοφορία, με αποτέλεσμα τη νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια [1].

Η οξεία νεφρική βλάβη είναι ένα σύνδρομο που βασίζεται στη δυσλειτουργία της νεφρικής λειτουργίας. Έχει αντικαταστήσει τον όρο οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Το Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) το 2012 καθόρισε τον ορισμό της οξείας νεφρικής βλάβης. Ο ορισμός χρησιμοποιεί την τιμή της κρεατινίνης ορού και την ποσότητα των αποβαλλόμενων ούρων προκειμένου να κατατάξει την νεφρική βλάβη σε 3 επίπεδα βαρύτητας. Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι δεν πρόκειται για διαγνωστική κατάταξη, παρά μόνο για περιγραφή του φάσματος του συνδρόμου και η κατάταξή του

σε στάδια ώστε να διαγιγνώσκεται εγκαίρως και να μην καθυστερεί η αντιμετώπισή ΤΟΥ.

Table 1. KDIGO staging of AKI.		
AKI Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥26.5 μmol/L increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR serum creatinine ≥353.6 μmol/L OR Initiation of renal replacement therapy OR In patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73m ²	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

Κατάταξη οξείας νεφρικής βλάβης [2]

Three classification systems for kidney injury in the critically ill (RIFLE, top table; AKIN, middle table; KDIGO, lower table)		
	Glomerular filtration rate (GFR) criteria	Urine output (UO) criteria
Risk	Increased creatinine x1.5 or GFR decrease >25%	UO <0.5 ml/kg/hour x6 hours
Injury	Increased creatinine x2 or GFR decrease >50%	UO <0.5 ml/kg/hour x12 hours
Failure	Increased creatinine x3 GFR decrease>75% OR creatinine >4 mg/dL	UO <0.3 ml/kg/hour x24 hours or anuria x12 hours
Loss	Persistent acute renal failure = complete loss of kidney function over 4 weeks	
End-stage kidney disease	End-stage kidney disease (more than 3 months)	
RIFLE		
	Serum creatinine criteria	UO criteria
Stage 1	Increase in serum creatinine of ≥0.3 mg/dl (≥26.4 micromol/litre) or increase ≥150–200% (1.5- to 2-fold) from baseline	UO <0.5 ml/kg/hour x6 hours
Stage 2	Increase in serum creatinine >200–300% (>2- to 3-fold) from baseline	UO <0.5 ml/kg/hour x12 hours
Stage 3	Increase in serum creatinine ≥300% (>3-fold) from baseline (or serum creatinine ≥4.0 mg/dl [≥ 354 micromol/litre] with an acute increase of ≥0.5 mg/dl [44 micromol/litre]) or initiation of renal replacement therapy (RRT)	UO <0.3 ml/kg/hour x24 hours or anuria x12 hours
AKIN		
	Serum creatinine criteria	UO criteria
Stage 1	Increase in serum creatinine of ≥0.3 mg/dl (≥26.4 micromol/litre) within 48 hours OR increase ≥150–200% (1.5- to 2-fold) from baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days	UO <0.5 ml/kg/hour x6 hours
Stage 2	Increase in serum creatinine >200–300% (>2- to 3-fold) from baseline	UO <0.5 ml/kg/hour x12 hours
Stage 3	Increase in serum creatinine ≥300% (>3-fold) from baseline OR serum creatinine ≥4.0 mg/dl [≥ 354 micromol/litre] OR initiation of RRT OR In patients over 18 years, decrease in estimated GFR to <35 ml/minute per 1.73 m ²	UO <0.3 ml/kg/hour x24 hours or anuria x12 hours
KDIGO		

Τρία συστήματα κατάταξης νεφρικής βλάβης κατά RIFLE, AKIN, KIDGO [3]

Είναι χρήσιμο να κατατάξουμε τις αιτίες οξείας νεφρικής βλάβης σε κατηγορίες, ανάλογα με αιτία της αρχικής νεφρικής προσβολής: προνεφρική (μειωμένη νεφρική αιμάτωση), νεφρική (παθολογία που αφορά το νεφρό καθ' αυτό) και μετανεφρική (απόφραξη των ουροφόρων σωληναρίων περιφερικότερα των νεφρών).

Table 2. Causes of AKI.		
Pre-renal (80%)	Intravascular depletion	Insufficient intake: Anorexia, vomiting, dehydration Excess losses: Diarrhoea, high output stoma, pancreatitis
	Hypotension (Systolic BP <90 mmHg)	Bleeding Sepsis Anti-hypertensive medications
	Oedematous state	Heart failure Liver failure Nephrotic syndrome
Intrinsic renal (10–20%)	Acute tubular necrosis	Prolonged pre-renal injury
	Nephrotoxins	Antibiotics: Aminoglycosides, ACE inhibitors Angiotensin 2 receptor blockers Diuretics Iodinated contrast media
	Autoimmune disease	Vasculitis: Goodpasture's syndrome Glomerulonephritis: IgA (post streptococcal nephropathy)
	Microscopic angiopathy	Thrombotic thrombocytopenic purpura Malignant hypertension
	Metabolic	Rhabdomyolysis : Myoglobin from muscle breakdown Multiple myeloma: Accumulation and precipitation of light chains, forming casts in the distal tubules Hypercalcaemia: Malignancy
Post-renal (10%)	Prostatic hypertrophy Blocked long-term catheter Malignant infiltration of ureters Ureteric stones Retroperitoneal fibrosis	

Αιτίες ανάπτυξης νεφρικής βλάβης [2]

Η προνεφρικής αιτιολογίας οξεία νεφρική βλάβη είναι αποτέλεσμα μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου. Αυτό μπορεί να παρατηρηθεί σε υποογκαιμία, μειωμένη καρδιακή παροχή σε καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική αγγειοσύσπαση που μπορεί να παρατηρηθεί στη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, χορήγηση σκιαγραφικών, αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας, αγγειίτιδα, θρόμβωση νεφρικών φλεβών, σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος, ηπατική κίρρωση.

Οι αμιγώς νεφρικές αιτίες οξείας νεφρικής βλάβης περιλαμβάνουν την οξεία διάμεση νεφρίτιδα και την σπειραματονεφρίτιδα. Η οξεία σωληναριακή νέκρωση μπορεί να είναι ισχαιμική ως αποτέλεσμα παρατεταμένης προνεφρικής κατάστασης ή τοξική ως αποτέλεσμα τοξινών όπως οι αμινογλυκοσίδες, η αμφοτερικίνη, η μυοσφαιρίνη, η μεθοτρεξάτη και η ινδιναβίρη. Η οξεία διάμεση νεφρίτιδα μπορεί να είναι αποτέλεσμα αλλεργικής αιτιολογίας, λοίμωξης ή και αυτοάνοσης αιτίας. Τα αντιβιοτικά όπως οι βήτα-λακτάμες, τα φάρμακα που περιέχουν θείο, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι από τις πιο κοινές αιτίες για την επαγόμενη από φάρμακα οξεία νεφρική βλάβη. Η λοίμωξη που μπορεί να προκληθεί από πυελονεφρίτιδα, φυματίωση και λεγεονέλλα. Η σαρκοείδωση, η λευχαιμία και το λέμφωμα μπορούν να διηθήσουν το νεφρό και να οδηγήσουν σε καταστροφή του. Στα αυτοάνοσα αίτια περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και το σύνδρομο Sjögren.

Οι μετανεφρικές αιτίες της οξείας νεφρικής βλάβης περιλαμβάνουν την απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστης ή του ουρητήρα. Αυτά αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων [4].

Η «οξεία νεφρική βλάβη» (AKI) είναι ένας όρος λοιπόν που αντικατέστησε την οξεία νεφρική ανεπάρκεια τα τελευταία χρόνια. Η βλάβη στα νεφρά είναι αποτέλεσμα συστηματικής νόσου ή άλλων παραγόντων που μπορούν να προκαλέσουν μείωση της νεφρικής λειτουργίας έως και πλήρη νεφρική ανεπάρκεια. Η κλινική τους σημασία είναι μεγάλη γιατί οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα εάν δεν αντιμετωπιστούν κατάλληλα και έγκαιρα. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης πιθανώς υποτιμάται στην κοινότητα και στο γενικό νοσοκομείο αλλά χαρακτηρίζεται καλύτερα στους βαρέως πάσχοντες πληθυσμούς. Ωστόσο, πολυκεντρικές μελέτες αναφέρουν ότι η συχνότητα εμφάνισης κυμαίνεται μεταξύ 10% και 67%. Αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών μορφών που απαιτούν αιμοκάθαρση έχει παρατηρηθεί σε ετήσια βάση, πιθανότατα λόγω της αύξησης της ηλικίας των ασθενών και της συνύπαρξης συννοσηροτήτων. Οι ειδικοί για τον ασθενή παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ηλικία, το αρρεν φύλο, την χρόνια νεφρική νόσο, τον σακχαρώδη διαβήτη, την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, την σήψη, την μείωση του ενδοαγγειακού όγκου, την χρόνια ηπατική νόσο, την υπερουριχαιμία και την πρωτεϊνουρία [4].

Table 3. Risk factors for the development of AKI.**Risk factors for the development of AKI**

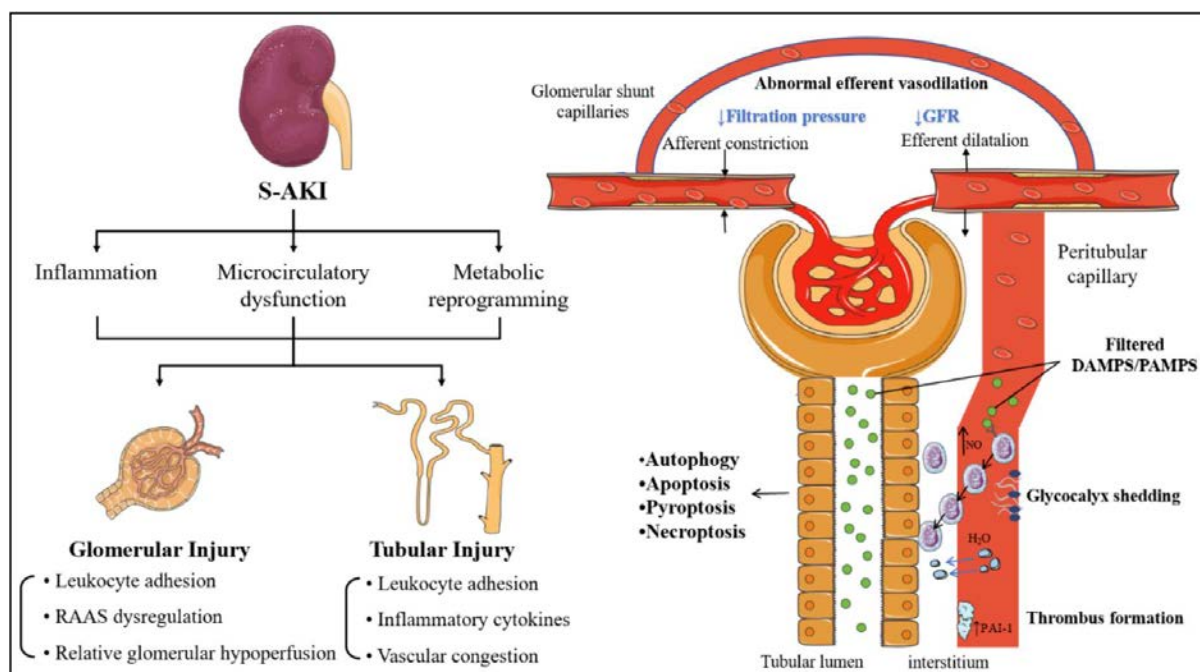
Age of 65 years or over	
A history of previous AKI	
Risk of urological obstruction	History of previous obstruction
	Prostatic hypertrophy
	Long-term urinary catheter
Chronic disease states	CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²)
	Heart failure
	Liver failure
	Diabetes mellitus
	Chronic neurological disease
Inability to manage fluid intake independently	Cognitive impairment
	Disability
Sepsis	
Exposure to nephrotoxins	Drugs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, diuretics
	Iodinated contrast agents (within a week)
	Chemotherapeutic agents
	Toxins – over-the-counter medications, poisonous animals and plants
Immunocompromise	Human immunodeficiency virus (HIV) infection

Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης νεφρικής βλάβης [2]

Common causes of acute kidney injury in the critically ill⁵

Sepsis	48%
Major surgery	34%
Cardiogenic shock	27%
Hypovolaemia	26%
Nephrotoxic agents	19%
Hepatorenal syndrome	5.7%

Κυριότερες αιτίες AKI στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς [3]



Παθογένεια της οξείας νεφρικής βλάβης που προκαλείται από την σήψη. RAASrenin angiotensin aldosterone system; GFR, glomerular filtration rate; DAMPS, damage associated molecular patterns; PAMPS, pathogen associated molecular patterns; NO, nitric oxide; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1 [5].

ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Η νοσηλεία αυξάνει την πιθανότητα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης καθώς το 25% όλων των θρομβώσεων σχετίζεται με νοσηλεία σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Οι οδηγίες από American College of Chest Physicians συστήνουν φαρμακευτική προφύλαξη σε νοσηλευόμενους ασθενείς με πιθανότητα να εμφανίσουν φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Οι οδηγίες προτείνουν τη χρήση προγνωστικών δεικτών για χειρουργικούς και μη ασθενείς, προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος ΦΘΕ. Τα προγνωστικά αυτά μοντέλα όμως δεν περιλαμβάνουν την οξεία νεφρική ή ακόμα και τη χρόνια νεφρική βλάβη στους αξιολογήσιμους παράγοντες [6].

Όλοι οι ασθενείς που εισάγονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) θεωρούνται υψηλού κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) (φλεβική θρόμβωση άνω και κάτω άκρων, περίπου 10%), ακόμη και μετά από προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή ρουτίνας [7-13] .

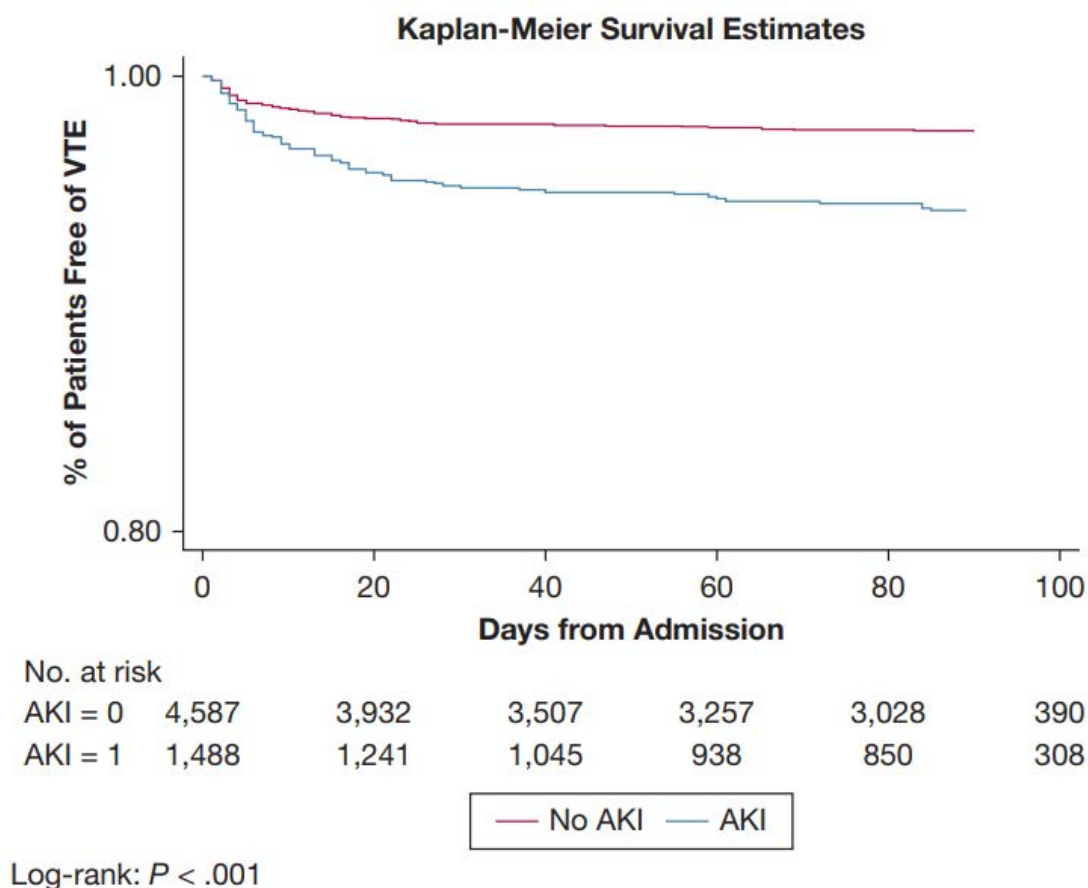
Μια αναδρομική μελέτη σε πάνω από 150.000 ενήλικες βαρέως πάσχοντες ανέφερε ότι η θνησιμότητα ήταν υψηλότερη σε εκείνους που έλαβαν καθυστερημένη θρομβοπροφύλαξη (δηλαδή, μετά τις πρώτες 24 ώρες) σε σύγκριση με εκείνους που

έλαβαν προφύλαξη από τη στιγμή της εισαγωγής 8 έναντι 6% (θνησιμότητα ΜΕΘ) και 11 έναντι 10% (νοσοκομειακή θνησιμότητα). Η αύξηση της θνησιμότητας που αποδίδεται στην καθυστερημένη θρομβοπροφύλαξη ποικίλλει ανάλογα με τον πληθυσμό και αναφέρθηκε ως 4% (ασθενείς με τραύμα), 8% (ασθενείς με σήψη), 9% (ασθενείς με καρκίνο) και 15% (ασθενείς που επέζησαν από καρδιακή ανακοπή) [14]. Σε μία δεύτερη ανάγνωση των αποτελεσμάτων μιας τυχαιοποιημένης δοκιμής 3746 ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση, η συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ ήταν 8% (5% ΕΒΦΘ, 2% ΠΕ, 1% ΕΒΦΘ συν ΠΕ). Προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας θρομβοπροφύλαξης περιελάμβαναν προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό ΦΘΕ και παχυσαρκία [13].

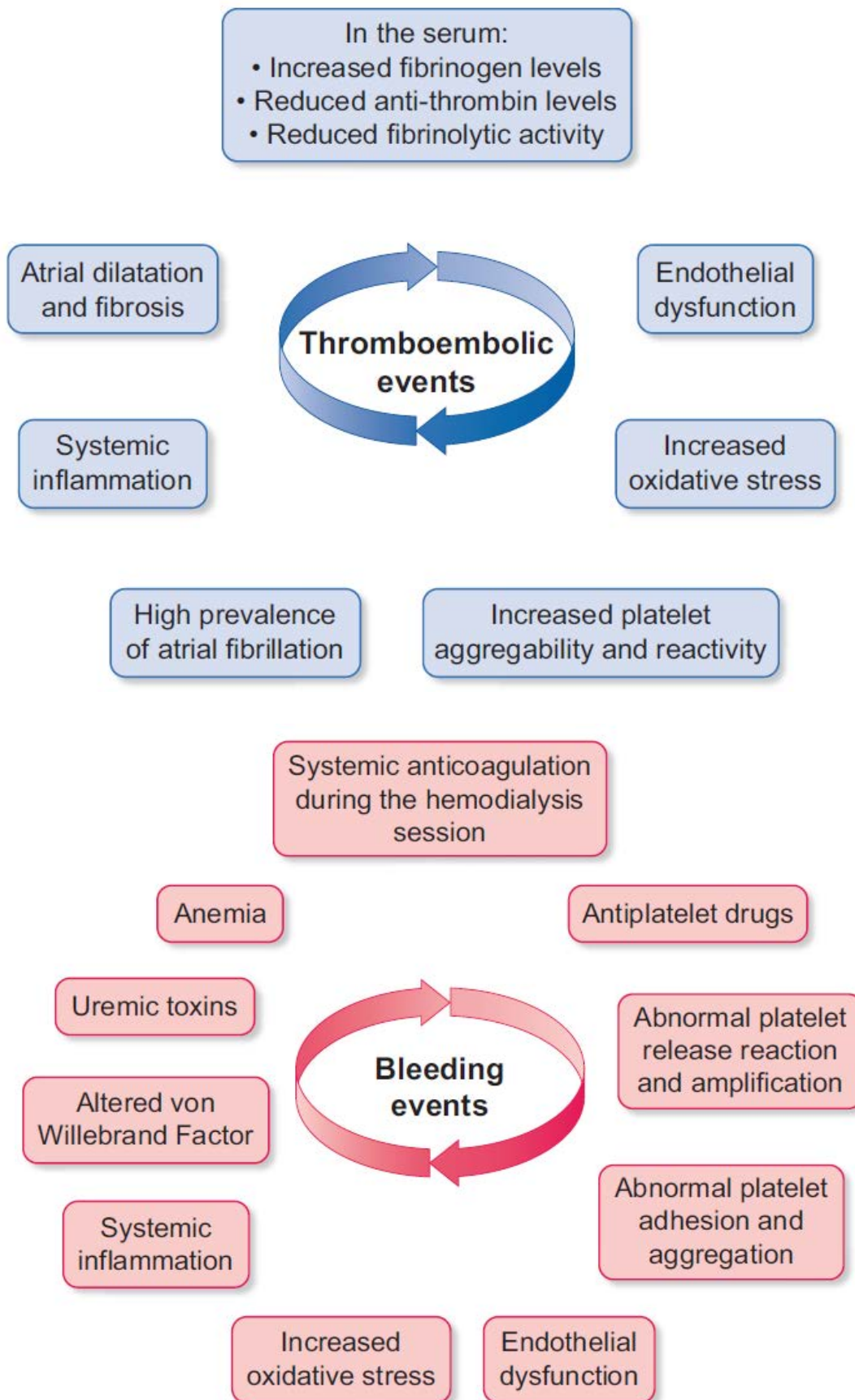
Σε μια αναδρομική ανάλυση 678 ασθενών ΜΕΘ, το 5% είχε ΕΒΦΘ παρά το γεγονός ότι λάμβαναν θρομβοπροφύλαξη. Το ιστορικό ΕΒΦΘ ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη εγγύς ΕΒΦΘ [15].

Περίπου το 10% των νοσηλευόμενων ασθενών θα παρουσιάσουν οξεία νεφρική βλάβη και τα ποσοστά αυτά ανεβαίνουν στο 44% όταν αναφερόμαστε σε ασθενείς της ΜΕΘ. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η οξεία αλλά και η χρόνια νεφρική βλάβη αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης λόγω απορύθμισης του μηχανισμού πήξης. Το 2009 σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης κοόρτης, καταγράφηκε η νεφρική λειτουργία σύμφωνα με τα κριτήρια KIDGO και η λαμβανόμενη προφυλακτική αγωγή για φλεβοθρόμβωση κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών, προκειμένου να εξεταστεί η σχέση τους. Μόνο η οξεία νεφρική βλάβη (με τα κριτήρια KIDGO) κι όχι η κρεατινίνη εισαγωγής ή η διάρκεια νοσηλείας σχετίστηκε με την φλεβοθρόμβωση στις αναλύσεις των αποτελεσμάτων. Η ανάλυση κατά COX των αποτελεσμάτων της μελέτης έδειξε ότι μετά την προσαρμογή της χορηγούμενης χημειοπροφύλαξης, ο κίνδυνος φλεβοθρόμβωσης αυξανόταν κατά 82% όταν συνυπήρχε και οξεία νεφρική βλάβη. Η πιθανότητα θρόμβωσης δεν σχετίστηκε με το επίπεδο κρεατινίνης εισαγωγής. Τα στοιχεία της συγκεκριμένης μελέτης δεν κατάφεραν να αποδείξουν γιατί μόνο η οξεία, κι όχι η χρόνια νεφρική βλάβη, σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης.. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η χειρουργική επέμβαση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα φλεβοθρόμβωσης και συστήνεται η προσαρμογή της αγωγής ανάλογα με την διαδικασία. Επιπλέον βρέθηκε σχέση μεταξύ των επιπέδων αλβουμίνης εισαγωγής και της εμφάνισης φλεβοθρόμβωσης. Τα επίπεδα αλβουμίνης θεωρήθηκε ότι υποδηλώνουν έμμεσα και τη βαρύτητα της ασθένειας ή και της

φλεγμονής. Έτσι θεωρείται ότι τα επίπεδα αλβουμίνης στην εισαγωγή, ίσως αποτελούν χρήσιμο βιοδείκτη για την πρόβλεψη της σχετιζόμενης με τη νοσηλεία, φλεβικής θρόμβωσης, σε χειρουργικούς και μη ασθενείς.



Καμπύλη Kaplan-Meier όπου φαίνεται το ποσοστό ασθενών δίχως φλεβοθρόμβωση σε συνύπαρξη οξείας νεφρικής βλάβης ή όχι... $P < .001$, log rank test. AKI ¼ acute kidney injury [6]



Η πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία των αιμορραγικών και θρομβωτικών καταστάσεων στην νεφρική ανεπάρκεια [17]

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν η αναζήτηση οδηγιών και αποτελεσμάτων μελετών σχετικά με την χρήση αντιθρομβωτικής, προφυλακτικής και θεραπευτικής αγωγής, σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η αναζήτηση έγινε στο διαδίκτυο και σε μηχανές αναζήτησης ιατρικού περιεχομένου όπως pubmed, google scholar, uptodate και cochrane από το Νοέμβριο του 2024 έως και τον Μάρτιο του 2025. Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν συστηματικές αναλύσεις, άρθρα ανασκόπησης και μετά - αναλύσεις, με έμφαση την τελευταία 15ετία, σε ενήλικες ασθενείς, και από τα δύο φύλα. Δεν περιελήφθησαν στη αναζήτηση μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς, σε ζώα και ασθενείς με λοίμωξη COVID-19. Αναζητήθηκαν δημοσιευμένες μελέτες με πρόσβαση σε πλήρες κείμενο, κυρίως στην αγγλική αλλά και στα γαλλικά και ιταλικά. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν μεμονωμένα και σε συνδυασμούς είναι: ANTITHROMBOTIC TREATMENT, ANTICOAGULATION, ANTIPLATELETS, ACUTE RENAL FAILURE, ACUTE KIDNEY INJURY, ACUTE RENAL DYSFUNCTION, VENOUS THROMBOEMBOLISM, CRITICALLY ILL, ACUTE ILL

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΗ

Η πρόληψη της ΦΘΕ μπορεί να οριστεί ως πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Η πρωτοπαθής θρομβοπροφύλαξη προτιμάται επειδή η αποτελεσματικότητά της είναι καλά εδραιωμένη και είναι πιο οικονομική από τη θεραπεία των επιπλοκών μόλις εμφανιστούν. Η δευτερογενής πρόληψη προορίζεται για ασθενείς στους οποίους η πρωτογενής προφύλαξη είτε αντενδείκνυται είτε έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική [17].

Πρωτογενής προφύλαξη

Η πρωτογενής προφύλαξη, η προτιμώμενη μέθοδος για την πρόληψη της ΦΘΕ, πραγματοποιείται είτε χρησιμοποιώντας φάρμακα (π.χ. ηπαρίνη) είτε μηχανικές μεθόδους (π.χ., διαλείπουσες μπότες πνευματικής συμπίεσης) που είναι αποτελεσματικές για την πρόληψη της ΕΒΦΘ. Τα χαρακτηριστικά μιας ιδανικής

πρωτογενούς προφυλακτικής μεθόδου περιλαμβάνουν την ευκολία χορήγησης, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια (ιδιαίτερα όσον αφορά την αιμορραγία) και την οικονομική αποδοτικότητα ή τουλάχιστον την ουδετερότητα ως προς το κόστος. Τα προφυλακτικά μέτρα που είναι διαθέσιμα για νοσηλευόμενους ασθενείς περιλαμβάνουν χαμηλή δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), φονταπαρινούξη, κάλτσες διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης (IPC) ή/και διαβαθμισμένης συμπίεσης (GCS) και, όπου είναι διαθέσιμοι, από του στόματος αναστολείς του παράγοντα Χα ή άμεσους αναστολείς θρομβίνης [18].

Δευτερογενής προφύλαξη

Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει την έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία της υποκλινικής φλεβικής θρόμβωσης μέσω του ελέγχου ασθενών με αντικειμενικές εξετάσεις που είναι ευαίσθητες στην παρουσία ΕΒΦΘ. Ωστόσο, τα οφέλη των διαθέσιμων μεθόδων ελέγχου (π.χ. φλεβικός υπέρηχος, μαγνητική φλεβογραφία) για τον ασθενή δεν είναι καλά εδραιωμένα. Συνεπώς, η δευτερογενής πρόληψη συχνά προορίζεται για ασθενείς στους οποίους η πρωτογενής προφύλαξη είτε αντενδείκνυται είτε έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική [19-20].

Εκτίμηση κινδύνου θρόμβωσης

Ο κίνδυνος ΦΘΕ εξαρτάται από τη φύση της οξείας νόσου και την παρουσία μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου. Θεωρούμε ότι οι ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για ΦΘΕ διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και/ή πνευμονικής εμβολής. Παράγοντες κινδύνου που συναντώνται συνήθως περιλαμβάνουν καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, σήψη, φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, γνωστή θρομβοφιλία, παρατεταμένη ακινησία ≥ 3 ημερών, ηλικία >60 ετών, προηγούμενη ΦΘΕ, και πιθανώς ασθενείς με αυξημένα D-διμερή. Έχουν προταθεί ορισμένα μοντέλα κινδύνου, βασισμένα σε έναν αριθμό από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου και χρειάζονται επικύρωση πριν μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή πρακτική [21-22].

Το μοντέλο πρόβλεψης Padua [23]

- ☐ Cancer: Active or treated with chemotherapy and or XRT within the last 6 months (3 points)
- ☐ History of venous thrombotic disease (not to include superficial thromboses) (3 points)
- ☐ Impaired/reduced mobility of at least 3 days duration (3 points)
- ☐ Preexisting hypercoagulable state (3 points)
- ☐ Trauma or surgery within 1 month (2 points)
- ☐ Age ≥ 70 years old (1 point)
- ☐ Heart or respiratory failure (1 point)
- ☐ Stroke or acute MI (1 point)
- ☐ Acute infectious disease or rheumatic disease (1 point)
- ☐ Obesity with a body mass index ≥ 30 kg/m² (1 point)
- ☐ Intercurrent hormone replacement treatment (1 point)

0 to 3 points: Lower risk; 0.3% risk of symptomatic VTE*

4 to 20 points: Higher risk; 11% risk of symptomatic VTE*

Improve modified score [24-25]

VTE risk factor	VTE risk score
Previous VTE	3
Known thrombophilia ^a	2
Current lower limb paralysis or paresis ^b	2
History of cancer ^c	2
ICU/CCU stay	1
Complete immobilization ^d ≥ 1 d	1
Age ≥ 60 y	1

Συντομογραφίες: CCU, cardiac care unit; ICU, intensive care unit; IMPROVE, International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism; NIH, National Institutes of Health; VTE, venous thromboembolism a Μια συγγενής ή επίκτητη κατάσταση που οδηγεί σε υπερβολικό κίνδυνο θρόμβωσης (π.χ. παράγοντας V Leiden, αντιπηκτικό λύκου, ανεπάρκεια παράγοντα C ή παράγοντα S). β Πτώση ποδιού στον ύπνο για 5 δευτερόλεπτα, αλλά κάποια προσπάθεια κατά της βαρύτητας (λήφθηκε από την κλίμακα εγκεφαλικού επεισοδίου NIH). cΚαρκίνος (εξαιρουμένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος) που υπάρχει οποιαδήποτε στιγμή τα τελευταία 5 χρόνια (ο καρκίνος πρέπει να βρίσκεται σε ύφεση για να πληροί τα κριτήρια καταλληλότητας). Η ακινητοποίηση περιορίζεται σε κρεβάτι-καρέκλα χωρίς προνόμια μπάνιου.

- Μια βαθμολογία 0 ή 1 αναγνωρίζει ασθενείς με κίνδυνο για ΦΘΕ από 0,4 έως 0,6% στις 42 ημέρες και κίνδυνο από 0,5 έως 0,7% στις 77 ημέρες.
- Μια βαθμολογία 2 ή 3 (θεωρείται υψηλός κίνδυνος) προσδιορίζει ασθενείς με κίνδυνο για ΦΘΕ από 0,8 έως 1 τοις εκατό στις 42 ημέρες και κίνδυνο από 1 έως 1,2 τοις εκατό στις 77 ημέρες.
- Μια βαθμολογία 4 ή 5 προσδιορίζει ασθενείς με κίνδυνο για ΦΘΕ από 1,6 έως 1,9 τοις εκατό στις 42 ημέρες και κίνδυνο από 2,2 έως 2,7 τοις εκατό στις 77 ημέρες.
- Μια βαθμολογία 6 ή 7 έχει παρόμοιο κίνδυνο για ΦΘΕ με μια βαθμολογία 4 ή 5.

To geneva score [26-27]

	Variables	Points
Risk factors	Age >65 years	1
	Previous deep venous thrombosis or pulmonary embolism	3
	Surgery under general anesthesia or fracture of the lower limbs within one month	2
	Active malignancy (solid or hematologic; currently active or cured within the last year)	2
Symptoms	Unilateral lower-limb pain	3
	Hemoptysis	2
Signs	Heart rate 75 to 94 beats per minute	3
	≥95 beats per minute	5
	Pain on lower limb deep venous palpation and unilateral edema	4
		Total points
Pre-test probability assessment	Low	0 to 3
	Intermediate	4 to 10
	High	≥11

Caprini score [21,28]

Risk score			
1 point	2 points	3 points	5 points
Age 41 to 60 years	Age 61 to 74 years	Age ≥75 years	Stroke (<1 month)
Minor surgery	Arthroscopic surgery	History of VTE	Elective arthroplasty
BMI >25 kg/m ²	Major open surgery (>45 minutes)	Family history of VTE	Hip, pelvis, or leg fracture
Swollen legs	Laparoscopic surgery (>45 minutes)	Factor V Leiden	Acute spinal cord injury (<1 month)
Varicose veins	Malignancy	Prothrombin 20210A	
Pregnancy or postpartum	Confined to bed (>72 hours)	Lupus anticoagulant	
History of unexplained or recurrent spontaneous abortion	Immobilizing plaster cast	Anticardiolipin antibodies	
Oral contraceptives or hormone replacement	Central venous access	Elevated serum homocysteine	
Sepsis (<1 month)		Heparin-induced thrombocytopenia	
Serious lung disease, including pneumonia (<1 month)		Other congenital or acquired thrombophilia	
Abnormal pulmonary function			
Acute myocardial infarction			
Congestive heart failure (<1 month)			
History of inflammatory bowel disease			
Medical patient at bed rest			

Surgical risk category*	Score	Estimated VTE risk in the absence of pharmacologic or mechanical prophylaxis (percent)
Very low (see text for definition)	0	<0.5
Low	1 to 2	1.5
Moderate	3 to 4	3.0
High	≥5	6.0

VTE: venous thromboembolism; BMI: body mass index.

Αξιολόγηση κινδύνου αιμορραγίας

Θα πρέπει να αξιολογείται κι ο κίνδυνος αιμορραγίας σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία νόσο στους οποίους απαιτείται φαρμακολογική προφύλαξη για ΦΘΕ. Παραδείγματα ασθενών με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας στους οποίους η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη συνήθως αντενδείκνυται, περιλαμβάνουν εκείνους με ενεργό αιμορραγία ή ενδοκράνια αιμορραγία, εκείνους στους οποίους έχει προγραμματιστεί χειρουργική επέμβαση τις επόμενες 6 έως 12 ώρες (π.χ. με νωτιαία νευροαξονική αναισθησία), ασθενείς που έχουν μέτρια ή σοβαρή διαταραχή πήξης και ασθενείς με σοβαρή αιμορραγική διάθεση ή θρομβοπενία (π.χ. αριθμός αιμοπεταλίων <50.000/μL ή <100.000/μL συν πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία). Δεν υπάρχουν επικυρωμένα μοντέλα για την αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Άλλοι παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας περιελάμβαναν την αυξημένη ηλικία, την ηπατική ή/και νεφρική ανεπάρκεια, την παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας, την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, τη ρευματική νόσο, τον καρκίνο και το ανδρικό φύλο (δηλαδή, παράγοντες που αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής). Κάθε ένας από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου, με κατάλληλη στάθμιση, εισάγονται σε ένα μοντέλο κινδύνου (μοντέλο κινδύνου αιμορραγίας IMPROVE) με βαθμολογίες που κυμαίνονταν από 0 έως 15 [29-30].

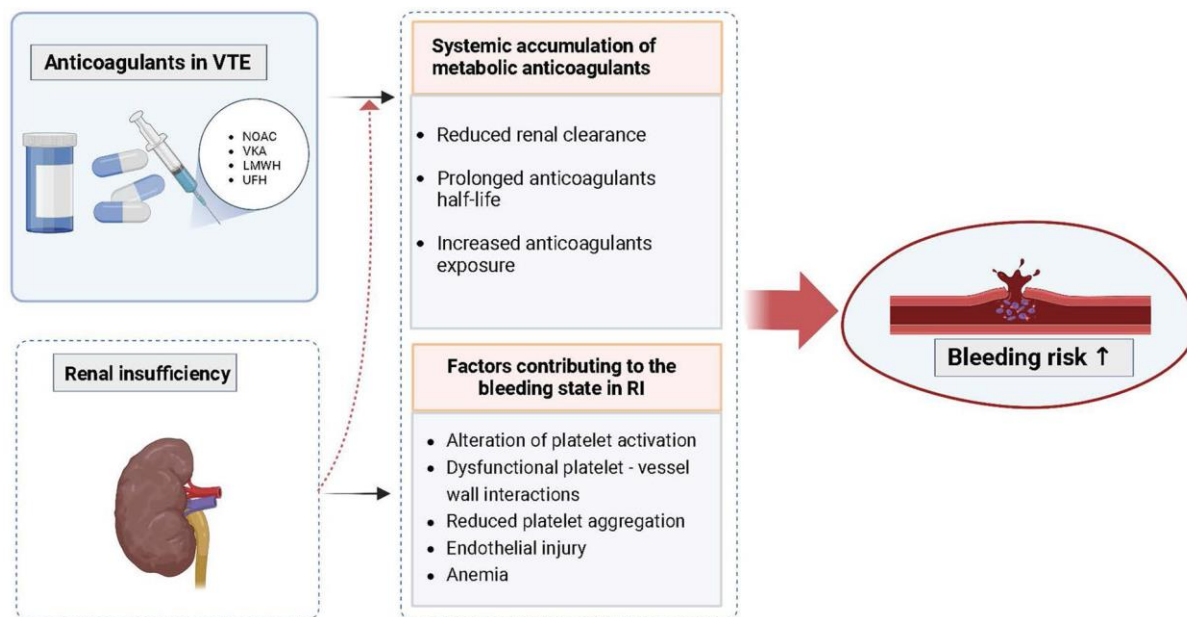
Moderate renal failure (CrCl 30 - 50 mL/min)	1
Male sex	1
Age 40 - 84 years	1.5
Active cancer (past 6 months)	2
Rheumatic disease	2
Central venous catheter	2
Admission to intensive care	2.5
Severe renal failure (CrCl <30 mL/min)	2.5
Liver insufficiency (INR >1.5)	2.5
Age ≥85 years	3.5
Thrombocytopenia ($<50 \times 10^9/L$)	4
Recent (3 months) bleeding	4
Active gastrointestinal ulcer	4.5

IMPROVE = International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism;
CrCl = creatinine clearance; INR = international normalised ratio.

Τα συνολικά ποσοστά αιμορραγίας ήταν τα ακόλουθα σε ασθενείς με:

- Βαθμολογίες κινδύνου 1: 0,5 τοις εκατό
- Βαθμολογίες κινδύνου 4: 1,6 τοις εκατό
- Βαθμολογίες κινδύνου 7: 4,1 τοις εκατό
- Βαθμολογίες κινδύνου 15: 14 τοις εκατό

Απαιτείται περαιτέρω επικύρωση αυτού του μοντέλου προτού μπορέσει να χρησιμοποιηθεί τακτικά για να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς στην εκτίμηση των κινδύνων αιμορραγίας από φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για ΦΘΕ [29-30].



Μηχανισμοί αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με εν τω βάθι φλεβοθρόμβωση και νεφρική βλάβη
 VTE, venous thromboembolism; RI, renal insufficiency; NOAC, novel oral anticoagulant; VKA, vitamin K antagonist; LMWH, low molecular heparin [31]

ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη

Σε τυχαιοποιημένες δοκιμές, η φαρμακολογική προφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) ή φονταπαρινούξη έχει αποδειχθεί ανώτερη από το εικονικό φάρμακο ή τις μηχανικές συσκευές στην πρόληψη της ΦΘΕ. Μεταξύ αυτών, προτιμούμε την LMWH επειδή οι μετα-αναλύσεις υποδηλώνουν ότι είναι ανώτερη από την UFH (δοσολογικά σχήματα δύο φορές την ημέρα ή τρεις φορές την ημέρα), ιδιαίτερα σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Τα περισσότερα δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει αισθητή επίδραση της προφύλαξης με ηπαρίνη στη θνησιμότητα και έχει περιορισμένη επίδραση στην αιμορραγία. Η ποιότητα των δεδομένων περιορίζεται από την ετερογένεια των πληθυσμών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (χαμηλού κινδύνου και υψηλού κινδύνου) και την αδυναμία διάκρισης της συμπτωματικής από την ασυμπτωματική ΦΘΕ. Η ασπιρίνη και η βαρφαρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως κύριοι παράγοντες για την πρόληψη της ΦΘΕ [32-40].

Δοσολογία

Διατίθενται διάφορα σκευάσματα ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, τινζαπαρίνη, ναδροπαρίνη), για κανένα από τα οποία δεν έχει αποδειχθεί ανωτερότητα έναντι των άλλων όταν χορηγείται ως παράγοντας για την πρόληψη της ΦΘΕ. Προτεινόμενες προφυλακτικές δόσεις για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30 mL/λεπτό και υποθέτοντας ότι δεν υπάρχουν ακραίες τιμές σωματικού βάρους είναι οι ακόλουθες:

- Ενοξαπαρίνη 40 mg υποδορίως μία φορά την ημέρα
- Δαλτεπαρίνη 5000 μονάδες υποδορίως μία φορά την ημέρα

Λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενες είναι:

- Τινζαπαρίνη 4500 αντι-Χα υποδορίως μία φορά την ημέρα
- Ναδροπαρίνη 3800 μονάδες αντι-Χα/ημέρα σε ασθενείς ≤70 kg και 5700 μονάδες την ημέρα σε ασθενείς >70 kg μία φορά την ημέρα

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων μπορεί να παρακολουθείται τακτικά (π.χ., ημέρα 5 και 9) σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους για την ανίχνευση της ανάπτυξης θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη (HIT). Όλες οι LMWH αντενδείκνυνται σε ασθενείς με HIT.

Η ιδανική δόση για ασθενείς με παχυσαρκία, που συνήθως ορίζονται ως άτομα με σωματικό βάρος μεγαλύτερο από 100 kg, είναι άγνωστη. Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται κατά περίπτωση. Γενικά προτιμούμε να αντιμετωπίζουμε εμπειρικά αυτούς τους ασθενείς με UFH. Μια εναλλακτική προσέγγιση που χρησιμοποιείται με την προφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι η αύξηση της δόσης κατά 50 τοις εκατό (π.χ. ενοξαπαρίνη 60 mg μία φορά την ημέρα ή δαλτεπαρίνη 7500 μονάδες μία φορά την ημέρα).

Με βάση δεδομένα που προέκυψαν από ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, ορισμένοι ειδικοί προτιμούν την αποφυγή αυτών των παραγόντων σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια στην εισαγωγή ή/και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (π.χ. κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min). Ωστόσο, άλλοι ειδικοί συνεχίζουν να χρησιμοποιούν επιλεγμένες ηπαρίνες

χαμηλού μοριακού βάρους σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (π.χ. τινζαπαρίνη και δαλτεπαρίνη), και απαιτείται μείωση της δόσης της ενοξαπαρίνης για όσους πάσχουν από σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Για όσους εμφανίσουν σοβαρή νεφρική βλάβη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, είναι συνετό να διακόπτονται επιλεγμένες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους και να αντικαθίστανται από UFH [41-48].

	VTE treatment	VTE prophylaxis*
Enoxaparin	CrCl ≥ 30 mL/min: No adjustment CrCl < 30 mL/min: Reduce to 1 mg/kg once daily	CrCl ≥ 30 mL/min: No adjustment CrCl < 30 mL/min: Reduce to 30 mg once daily (medical or surgical patients)
Dalteparin	CrCl ≥ 30 mL/min: No adjustment CrCl < 30 mL/min: Use an anticoagulant with less dependence on renal clearance ⁶	CrCl ≥ 30 mL/min: No adjustment
Nadroparin (not available in the US)	CrCl ≥ 50 mL/min: No adjustment CrCl 30 to 50 mL/min: Reduce dose by 25 to 33% if clinically warranted CrCl < 30 mL/min: Contraindicated	CrCl ≥ 50 mL/min: No adjustment CrCl 30 to 50 mL/min: Reduce dose by 25 to 33% if clinically warranted CrCl < 30 mL/min: Reduce dose by 25 to 33%
Tinzaparin (not available in the US)	CrCl ≥ 30 mL/min: No adjustment CrCl < 30 mL/min: Use with caution, although evidence suggests no accumulation with CrCl as low as 20 mL/min	CrCl ≥ 30 mL/min: No adjustment CrCl < 30 mL/min: Use with caution, although evidence suggests no accumulation with CrCl as low as 20 mL/min

© 2025 Up-to-date, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Οι LMWH που εξαρτώνται λιγότερο από τη νεφρική κάθαρση, όπως η τινζαπαρίνη, μπορεί να προτιμάται σε πληθυσμούς ασθενών με νεφρική βλάβη, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και τους καρκινοπαθείς. Πράγματι, σε σύγκριση με τις άλλες LMWH, η τινζαπαρίνη τείνει να βιοσυσσωρεύεται λιγότερο. Η IRIS Study ήταν μία διεθνής πολυκεντρική παρεμβατική ανοικτή παράλληλη ομάδα RCT, που αφορούσε 539 ηλικιωμένους ασθενείς με ΕΒΦΘ και μέτρια έως σοβαρή νεφρική βλάβη, σταμάτησε πρόωρα λόγω διαφοράς στη θνησιμότητα ευνοώντας την ομάδα UFH (4,8% είχε καρκίνο) έναντι της ομάδας τινζαπαρίνης (7,5% είχε καρκίνο) (6,3% έναντι 11,5%, P: 0,35). Ωστόσο, μια post hoc ανάλυση έδειξε ότι οι βασικές συννοσηρότητες ήταν στατιστικά σημαντικές και σχετιζόμενες με το θάνατο, που περιλαμβάνει και την κακοήθεια (P < 0,01). Όταν τα αποτελέσματα προσαρμόστηκαν με βάση τους παράγοντες κινδύνου, η θνησιμότητα δεν συσχετίστηκε πλέον με την ομάδα θεραπείας και καμία διαφορά δε βρέθηκε σε ασθενείς με και χωρίς καρκίνο (P: 0,82). Σε μια δευτερεύουσα ανάλυση της μελέτης CATCH, το 15% των ασθενών είχαν νεφρική βλάβη (GFR < 60 ml/min) κατά την έναρξη και ένα επιπλέον 21% εμφάνισε κατά την παρακολούθηση. Το ποσοστό υποτροπιάζουσας ΦΘΕ ήταν 14% στους ασθενείς με AKI και 8% χωρίς AKI (RR: 1,74) και κλινικά σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε στο 19% των ασθενών με νεφρική βλάβη έναντι 14% χωρίς (RR: 1,33). Οι μείζονες αιμορραγίες ήταν 6,1% και 2% (RR: 2,98), αντίστοιχα, με στατιστικά σημαντική

διαφορά μεταξύ της τινζαπαρίνης και τα σκέλη της βαρφαρίνης σε κάθε νεφρική ομάδα. Ακόμη και ασθενείς με $GFR \leq 20$ ml/min έλαβαν πλήρη θεραπευτική δόση τινζαπαρίνης χωρίς καμία προσαρμογή. Το ποσοστό θνησιμότητας σε ασθενείς με νεφρική βλάβη ήταν 40,3% σε σύγκριση με 33,7% σε εκείνους χωρίς (RR: 1.2). Επομένως, πλήρεις θεραπευτικές δόσεις τινζαπαρίνης χωρίς προσαρμογή στη μακροχρόνια θεραπεία θρόμβωσης σχετιζόμενης με τον καρκίνο δεν σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά υποτροπής ΦΘΕ, αιμορραγιών και θνησιμότητας. Επομένως, οι δόσεις θεραπείας δεν απαιτούν παρακολούθηση ή προσαρμογή σε ασθενείς με $CrCl \geq 20$ ml/min. Συστήνεται η τινζαπαρίνη ως θεραπεία εκλογής σε καρκινοπαθείς με νεφρική βλάβη. Μια συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την ασφάλεια της τινζαπαρίνης, συμπεριλαμβανομένων συνολικά 1588 καρκινοπαθείς με AKI, έδειξε ότι τα επεισόδια μείζονων αιμορραγιών ήταν μεταξύ 0,8% και 7% και κλινικά σημαντικών αιμορραγιών ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την τινζαπαρίνη ως ασφαλής επιλογή. Η περιοδική θεραπευτική ή προφυλακτική χορήγηση δεν οδήγησε σε βιοσυσσώρευση του φαρμάκου, ακόμη και σε σοβαρή νεφρική βλάβη [49].

Συστηματική ανάλυση αξιολόγησης της Τινζαπαρίνης από Έλληνες συγγραφείς.

Η ασφάλεια της τινζαπαρίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία αξιολογήθηκε σε 8 μελέτες, συμπεριλαμβανομένων συνολικά 699 ασθενών. Σε 2 μελέτες χρησιμοποιήθηκε ένα προφυλακτικό σχήμα. Θεραπευτικές δόσεις τινζαπαρίνης συνταγογραφήθηκαν σε 6 μελέτες. Χωρίς αξιοσημείωτη βιοσυσσώρευση και στις 8 μελέτες, δεν αναφέρθηκαν μεγάλα ποσοστά αιμορραγίας για ασθενείς που λαμβάνουν προφυλακτική τινζαπαρίνη, τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας κυμαίνονταν από 0 έως 3,4% για μη καρκινοπαθείς και από 4,3 έως 10% για ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις τινζαπαρίνης. Η μελέτη STRIP προοπτικά αξιολόγησε τον κίνδυνο βιοσυσσώρευσης για προφυλακτικές δόσεις τινζαπαρίνης (2500-4500 IU ανάλογα με το σωματικό βάρος) σε 28 ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και $eGFR < 30$ ml/min/1,73m². Η βραχυχρόνια χορήγηση τινζαπαρίνης δεν συσχετίστηκε με δυσανάλογη αντιπηκτική δράση. Ο Pautas και συνεργάτες του διερεύνησαν θέματα ασφάλειας για τη θεραπευτική δόσεις τινζαπαρίνης (175 IU/kg) σε 200 ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών) σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με $CrCl$ άνω των 20 ml/min. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της μετρούμενης αντι-Χα δραστηριότητας και της ηλικίας ή του $CrCl$. Η TRIVET μελέτη αξιολόγησε επίσης

πιθανή βιοσυσσώρευση για θεραπευτικές δόσεις τινζαπαρίνης (175 IU/kg) σε 148 ασθενείς με οξεία ΦΘΕ και διαφόρων βαθμών νεφρική βλάβη. Τα μετρούμενα επίπεδα αντι-Χα ήταν κάτω από το όριο συσσωρεύσεως για όλους τους ασθενείς. Ακόμα και σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min με την πάροδο του χρόνου. Μείζονα αιμορραγία εμφανίστηκε σε 5 ασθενείς (3,4%) [50].

Χαμηλή δόση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης

Δοσολογία

Η τυπική προφυλακτική δοσολογία για την UFH είναι 5000 μονάδες υποδορίως δύο ή τρεις φορές την ημέρα. Η συχνότητα χορήγησης της UFH είναι αμφιλεγόμενη. Συστήνεται η χορήγηση UFH δύο φορές την ημέρα, καθώς τα στοιχεία που υποστηρίζουν τρεις φορές την ημέρα είναι ασαφή. Παράγοντες όπως το κόστος, η θεσμική πολιτική, το σωματικό βάρος και ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να βοηθήσουν τον κλινικό ιατρό να λάβει την απόφαση να επιλέξει τη συχνότητα της δοσολογίας. Η ιδανική δόση για ασθενείς με παχυσαρκία είναι άγνωστη, επομένως η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται κατά περίπτωση. Γενικά προτιμούμε να χορηγούμε προφύλαξη εμπειρικά με UFH 5000 έως 7500 μονάδες τρεις φορές την ημέρα. Οι αλλαγές στη δοσολογία και τη συχνότητα θα πρέπει να προσαρμόζονται σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Σε σύγκριση με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, η δόση της UFH δεν χρειάζεται προσαρμογή για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, σε ορισμένες χώρες, η UFH χαμηλής δόσης έχει το πλεονέκτημα ότι είναι φθηνή. Ωστόσο, όπως και η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, η UFH αντενδείκνυται σε ασθενείς με HIT και ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά (π.χ., ημέρες 5η και 9η) σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν UFH χαμηλής δόσης για την ανίχνευση της ανάπτυξης HIT [51-53].

Enoxaparin σε σύγκριση με UFH για προφύλαξη

Η μελέτη περιέλαβε συνολικά 460 ασθενείς, οι 231 ασθενείς έλαβαν ενοξαπαρίνη και οι 229 αντιμετωπίστηκαν με UFH. Τα πιο συχνά κριτήρια αποκλεισμού και στα δύο ομάδες ήταν η λήψη θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής. Αρχικά, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία με ενοξαπαρίνη έναντι UFH ήταν 29,4% έναντι 22,3% ($p = 0,08$) αντίστοιχα. Μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς, για τη

μελέτη, παράγοντες, η ενοξαπαρίνη έδειξε σημαντική αύξηση σε μείζονα αιμορραγικά συμβάματα σε σύγκριση με UFH (OR: 1,84; 95% CI: 1,11–3,04; $p = 0,02$). Τραυματισμοί και ορθοπεδικές επεμβάσεις είχαν τον υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με καμία επέμβαση (OR 15,5, 95% CI: 6,17–39,22; $p \leq 0,01$), και δεν υπήρχαν αιμορραγίες στις ελάχιστα επεμβατικές ομάδα. Επιπλέον, δεν υπήρχαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αντιπηκτικών που ελήφθησαν κατά την επέμβαση. Ο έλεγχος για τη δόση που ελήφθη είχε ως αποτέλεσμα παρόμοια αύξηση της μείζονος αιμορραγίας με την ενοξαπαρίνη σε σχέση με την UFH (OR: 2,08; 95% CI: 1,18–3,60; $p = 0,02$). Ανάλυση ευαισθησίας προσαρμόστηκε για όλες τις διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά να μην αλλάξει το παρατηρούμενο αποτέλεσμα (OR: 1,82; 95% CI: 1,01–3,28; $p < 0,01$). Αυτή η ανάλυση ευαισθησίας περιελάμβανε ηλικία, καρκίνο, ηπατική νόσο, τύπος νεφρικής ανεπάρκειας, βασική αιμοσφαιρίνη, ναδίρ αιμοπεταλίων, INR, αρχική τιμή PTT, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ναρκωτικά, μονή Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, διπλό αντιαιμοπεταλιακό και επεμβάσεις. Επιπλέον, υπήρχε ένας σημαντικά αυξημένος κίνδυνος μικρής αιμορραγίας που ορίζεται ως απώλεια με ≥ 3 g/dl πτώση αιμοσφαιρίνης ή $\geq 10\%$ μείωση του αιματοκρίτη η ομάδα ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με την ομάδα UFH (16,9% έναντι 7,4%; $p < 0,01$). Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων την επίπτωση ΦΘΕ, δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Ο πιο συνηθισμένος τύπος αιμορραγικού συμβάντος που παρατηρήθηκε είναι η μετεγχειρητική αναιμία για ενοξαπαρίνη έναντι UFH (54,4% έναντι 59,3%). Κάθε ομάδα είχε μια τεκμηριωμένη θανατηφόρα αιμορραγία, ενώ η ομάδα UFH είχε μία ενδοκράνια αιμορραγία σε σύγκριση με καμία στην ομάδα της ενοξαπαρίνης. Τέλος, πέντε ασθενείς σε ενοξαπαρίνη εμφάνισαν οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία σε σύγκριση με τρεις ασθενείς στην UFH. Δεν σημειώθηκαν άλλες αιμορραγίες σε ζωτικά όργανα. Αιμορραγικά συμβάντα στα οποία υπήρξε τεκμηριωμένη αιμορραγία που προκάλεσε πτώση ≥ 2 g/dl στην αιμοσφαιρίνη με μετάγγιση ≥ 2 μονάδων συσκευασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν 98,5% και 96,1% αντίστοιχα για την ενοξαπαρίνη και την UFH. Οι συγκεκριμένοι μελετητές, βρήκαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν προφύλαξη από ΦΘΕ με ενοξαπαρίνη ήταν σε σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβε UFH. Υπήρχε επίσης αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας με ενοξαπαρίνη. Παρά τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας με την ενοξαπαρίνη, δεν παρατηρήθηκε μείωση της VTE. Τέλος, αν και τόσο η ενοξαπαρίνη όσο και η χειρουργική επέμβαση (τραύμα, γενικής χειρουργικής και ειδικού χειρουργείου) ήταν

ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία, ο κίνδυνος δεν ήταν πολλαπλασιαστικός όταν συνδυάζονταν και οι δύο παράγοντες κινδύνου. στον βαρέως πάσχοντα πληθυσμό της μελέτης, αναφέρονται μη προσαρμοσμένα ποσοστά αιμορραγίας 29,4% και 22,3% με προφυλακτικές δόσεις ενοξαπαρίνης και UFH, αντίστοιχα. Η μελέτη δεν έδειξε θεραπευτικό όφελος με την ενοξαπαρίνη έναντι της UFH, καθώς τα ποσοστά VTE ήταν παρόμοια (4,3% ενοξαπαρίνη έναντι 3,5% UFH, $p = 0,64$) μεταξύ των δύο ομάδων.

Ωστόσο, υπάρχουν πληθυσμοί ασθενών όπως ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό με μερική παράλυση, τραύμα, έγκυες γυναίκες και καρκίνο, όπου η LMWH έχει αποδειχθεί ότι προτιμάται έναντι του UFH.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα από τη μελέτη διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία όταν λαμβάνουν προφυλακτικά ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με την UFH [54].

	Odds ratio	95% Confidence interval	p-value
Enoxaparin (vs. UFH)	1.84	1.11–3.04	0.02
Variables in the equation			
Baseline hemoglobin	0.81	0.74–0.90	<0.01
Procedure	7.06	3.63–13.70	<0.01
ICU platelet nadir	0.99	0.98–0.99	<0.01

Logistic regression που υπολογίζει την πιθανότητα μείζονος αιμορραγίας της ενοξαπαρίνης σε σχέση με την ηπαρίνη

Outcome	Enoxaparin (N = 231)	UFH (N = 229)	p-value
TIMI Major Bleed	16 (6.9)	8 (3.5)	0.10
Intracranial hemorrhage			
≥ 5 g/dL drop in the Hgb			
≥ 15% absolute decrease in the hematocrit			
TIMI Minor Bleed	39 (16.9)	17 (7.4)	<0.01
Blood loss with ≥3 g/dL Hgb drop or ≥10% hematocrit decrease			
No blood loss, ≥4 g/dL Hgb drop or ≥12% hematocrit decrease	12 (5.2)	8 (3.5)	0.37
DVT or PE	10 (4.3)	8 (3.5)	0.64

DVT, deep vein thrombosis; Hgb, hemoglobin; PE, pulmonary embolism; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; UFH, unfractionated heparin.

Φονταπαρινούξη

Αποτελεσματικότητα

Η φονταπαρινούξη είναι ανώτερη από το εικονικό φάρμακο και πιθανώς εξίσου αποτελεσματική με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους για ασθενείς που δεν βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση, αν και σε σύγκριση με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, υπάρχουν πολύ λίγα διαθέσιμα δεδομένα που να υποστηρίζουν τη συνήθη χρήση της.

Δοσολογία

Η φονταπαρινούξη χορηγείται συνήθως ως 2,5 mg υποδορίως μία φορά την ημέρα. Η φονταπαρινούξη πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min. Εάν είναι απαραίτητο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μείωση της δόσης σε 1,5 mg υποδορίως ημερησίως σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης από 30 έως 50 mL/min [42].

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μειωμένης δοσολογίας δοκιμάστηκαν σε μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοόρτης σε 206 ηλικιωμένους ασθενείς με οξεία νόσο (μέση ηλικία 82 έτη) (μέση κάθαρση κρεατινίνης 33 mL/λεπτό [εύρος 20 έως 50 mL/min]) με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Συμπτωματική φλεβοθρόμβωση αναπτύχθηκε σε τρεις ασθενείς (1,5%) και μείζονα αιμορραγία εμφανίστηκε μόνο σε έναν ασθενή (0,5%) [55].

Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, οι διεθνείς οδηγίες προτείνουν να αποφεύγεται η χρήση φαρμάκων που βιοσυσσωρεύονται και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης χαμηλότερης δόσης ή παρακολούθησης του επιπέδου του φαρμάκου ή της αντιπηκτικής του δράσης. Μια χαμηλή δόση fondaparinux (1,5 mg άπαξ ημερησίως) εγκρίθηκε πρόσφατα για την πρόληψη της VTE σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σοβαρή ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση που έδειξαν προβλεπόμενη συγκέντρωση του φαρμάκου με νεφρική δυσλειτουργία παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με 2,5 mg σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η χαμηλή δόση του fondaparinux αξιολογήθηκε στη μελέτη FONDAIR, η οποία περιελάμβανε 206 ασθενείς με οξεία νόσο με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η οποία ορίστηκε ως κάθαρση

κρεατινίνης 20–50 mL ανά λεπτό. Το Fondaparinux χορηγήθηκε για 9 ημέρες κατά μέσο όρο. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας της μελέτης, υπήρξε μία περίπτωση μείζονος αιμορραγίας (0,49%) και οκτώ κλινικά σχετικές μη μείζονες αιμορραγίες (3,88%). Τρεις ασθενείς ανέπτυξαν συμπτωματική ΦΘΕ (1,46%) και 23 (11%) πέθαναν. Η μελέτη FONDAIR διακόπηκε πρόωρα λόγω του αργού ρυθμού προόδου της μελέτης. Παρά το σχετικά μέτριο μέγεθος δείγματος της μελέτης και την έλλειψη ομάδας θεραπείας ελέγχου, τα αποτελέσματα του FONDAIR υποδηλώνουν ότι μια χαμηλή δόση fondaparinux μπορεί να είναι μια έγκυρη και ασφαλής επιλογή για την προφύλαξη από ΦΘΕ σε έναν εύθραυστο πληθυσμό, όπως αυτός που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη όπου η μέση ηλικία ήταν 82 έτη μέση τιμή κάθαρσης κρεατινίνης 33ml/min κα πάνω από 99% των ασθενών είχε Charlson comorbidity score πάνω από 5 [56].

DOAC

Δεδομένου ότι το apixaban, το dabigatran και το rivaroxaban συνδέονται όλα με κάποιο βαθμό νεφρικής κάθαρσης, μειωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Για μακροχρόνια φαρμακευτική θεραπεία, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς (διότι η νεφρική λειτουργία μειώνεται με την ηλικία), η νεφρική λειτουργία και η ανίχνευση χρόνιας νεφρικής νόσου θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Επιπλέον, πρόσφατες πρακτικές οδηγίες για τη χρήση συνιστούν νέα DOAC σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή 6μηνιαία παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που έχουν κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) 30–60 mL/min, είναι >75 ετών ή σε διαστήματα 3 μηνών εάν CrCl 15–30 mL/min. Κλινικές μελέτες των άμεσων DOAC συνήθως ορίζουν τη νεφρική λειτουργία με όρους CrCl (σε mL/min). Είναι σημαντικό για τον προσδιορισμό της νεφρικής λειτουργίας να χρησιμοποιείται ο Cockcroft-Gault τύπος που παρέχει μια πιο ακριβή εκτίμηση της νεφρικής λειτουργία σε σύγκριση με τη μέτρηση της κρεατινίνης πλάσματος μόνο ή με βάση τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης που αναφέρθηκε από το εργαστήριο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ακραία βάρη καθώς και ηλικίες. Σε κλινικές δοκιμές στην πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου, ΦΘΕ και ορθοπεδική χειρουργική, ασθενείς με CrCl <30 mL/min γενικά δεν περιλαμβάνονται στις μελέτες. Οι ασθενείς με CrCl <25 mL/min αποκλείστηκαν από την ARISTOTLE. Τα DOAC δεν συνιστώνται για ασθενείς με CrCl <15 mL/min. για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 15–29 mL/min), εκτιμήσεις κινδύνου από τον γιατρό είναι

απαραίτητες. Το Dabigatran δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και το apixaban χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ ορισμένες προσαρμογές της δόσης απαιτούνται για τη χρήση του rivaroxaban στην κολπική μαρμαρυγή αλλά όχι στη ΦΘΕ θεραπείας (εκτός εάν ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενούς που θα υπερβαίνει τον κίνδυνο υποτροπής) [57]

		Renal function (CrCl, mL/min)			
Drug and indication	Normal dose	51–80*	30–50 [†]	15–29	<15
Apixaban					
VTE prophylaxis	2.5 mg twice daily	2.5 mg twice daily	2.5 mg twice daily	Use with caution	Not recommended
AF	5 mg twice daily	5 mg twice daily [§]	5 mg twice daily [§]	2.5 mg twice daily	Not recommended
Dabigatran					
VTE prophylaxis	220 mg once daily	220 mg once daily	150 mg once daily	Contraindicated	Contraindicated
AF	150 mg twice daily	150 mg twice daily	150 mg twice daily [¶]	Contraindicated	Contraindicated
Rivaroxaban					
VTE prophylaxis	10 mg once daily	10 mg once daily	10 mg once daily	Use with caution	Not recommended
AF	20 mg once daily	20 mg once daily	15 mg once daily	15 mg once daily	Not recommended
VTE, acute treatment	15 mg twice daily for 21 days, then 20 mg once daily	15 mg twice daily for 3 weeks, then 20 mg once daily	15 mg twice daily for 3 weeks, then 20 mg once daily ^{††}	15 mg twice daily for 3 weeks, then 20 mg once daily ^{††}	Not recommended
VTE, extended treatment	20 mg once daily	20 mg once daily	20 mg once daily ^{††}	20 mg once daily ^{††}	Not recommended

*CrCl 50–80 mL/min for dabigatran and rivaroxaban.

†CrCl 30–49 mL/min for rivaroxaban.

‡Το Apixaban αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχές πήκτικότητας και κλινικό κίνδυνο αιμορραγίας και δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

§Με τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: ηλικία ≥80 ετών, σωματικό βάρος ≤60 kg ή κρεατινίνη ορού ≥1,5 mg/dL.

¶Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του dabigatran στα 110 mg δύο φορές την ημέρα.

**Ασθενείς ηλικίας 75–80 ετών μπορούν να λαμβάνουν 110 mg δύο φορές την ημέρα κατά την κρίση του γιατρού.

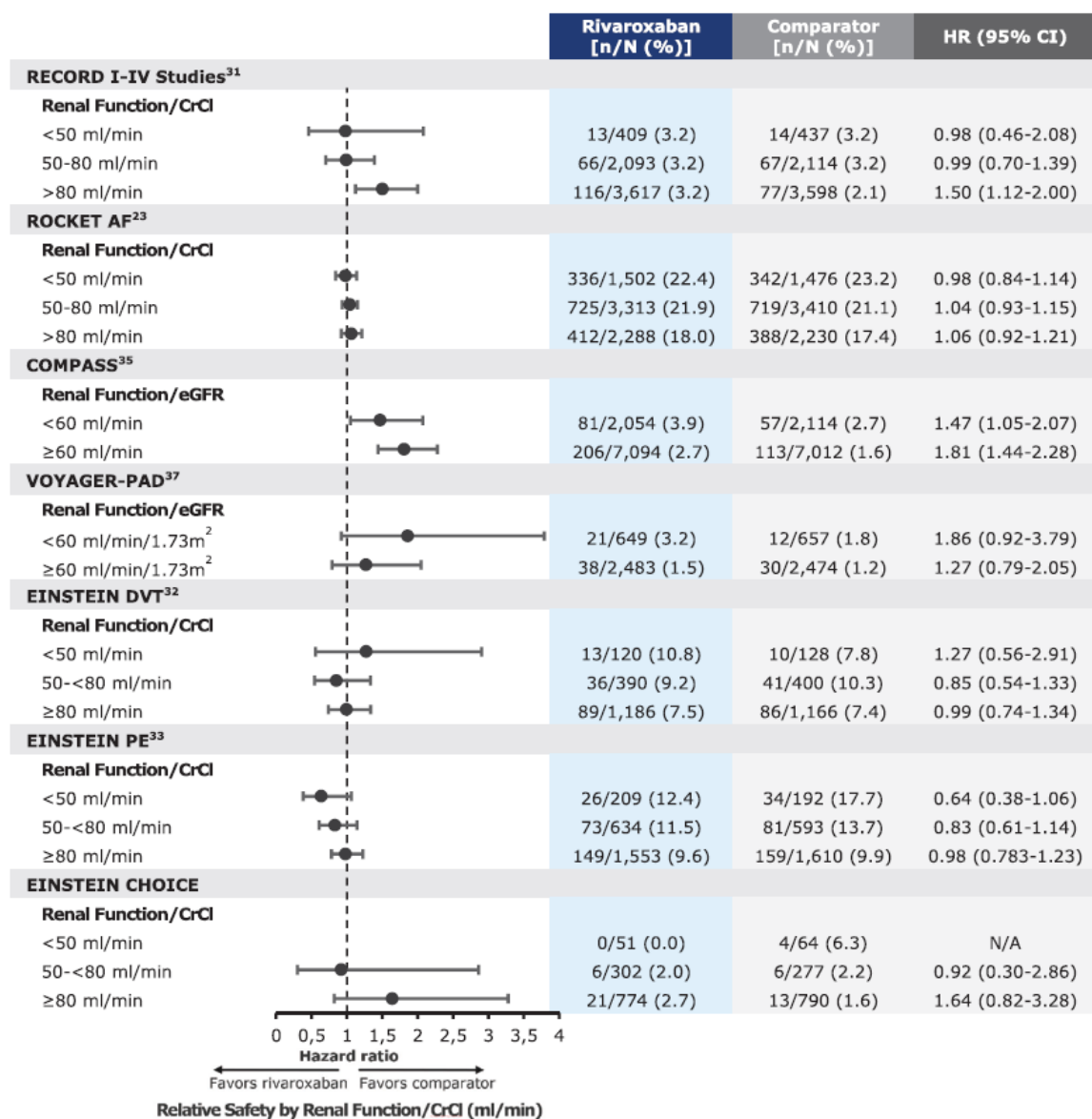
††Το rivaroxaban αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με πήκτικότητα και κλινικά σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child-Pugh B και C.

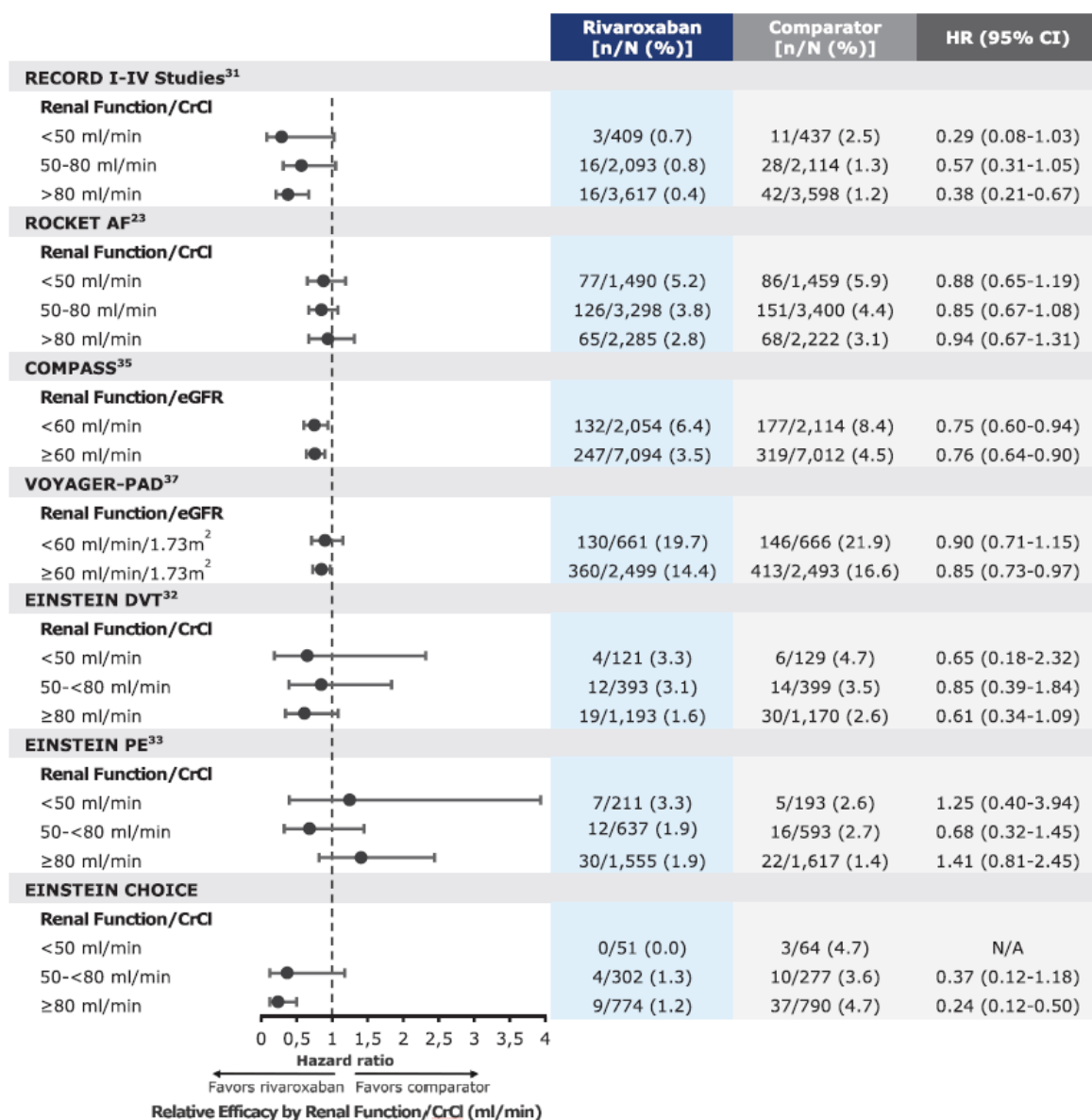
‡‡Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης από 20 mg μία φορά την ημέρα σε 15 mg μία φορά την ημέρα εάν ο εκτιμώμενος κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενούς υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της ΕΦΦ ή της ΠΕ.

AF, atrial fibrillation; CrCl, creatinine clearance; ULN, upper limit of normal; VTE, venous thromboembolism [57]

Ριβαροξαμπάνη

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, τα οποία περιλαμβάνουν, φαρμακολογικές μελέτες, δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από RCT και δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τον πραγματικό κόσμο, το rivaroxaban φαίνεται να είναι βιώσιμη επιλογή όταν απαιτείται αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που έχουν καρδιαγγειακή νόσο και νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, όπως με οποιαδήποτε θεραπεία, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της παρέμβασης πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά. Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με rivaroxaban θα πρέπει να αξιολογηθεί η νεφρική τους λειτουργία πριν και κατά τη συνέχιση της θεραπείας για να διασφαλιστεί η ασφαλής χρήση του φαρμάκου [58].





Νταμπιγατράν

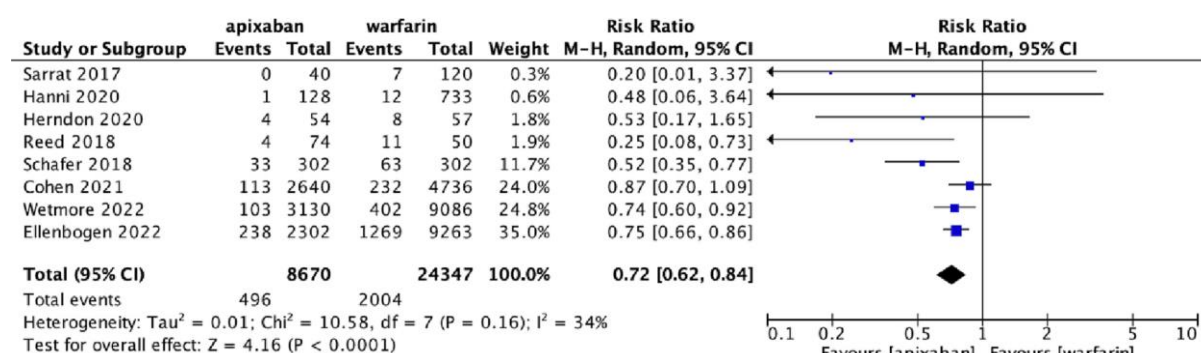
Χρήση dabigatran σε ειδικούς πληθυσμούς: ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Το dabigatran αποβάλλεται από τους νεφρούς και μπορεί να απομακρυνθεί εν μέρει με αιμοκάθαρση. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ ενέκρινε τη χρήση του dabigatran για ΦΘΕ σε ασθενείς με CrCl 30 mL/min. Η χρήση σε ασθενείς με CrCl <30 mL/min δεν υποστηρίζεται από επιστημονικά στοιχεία και δεν μπορεί να συνιστάται πλήρως, καθώς οι κλινικές δοκιμές Φάσης III απέκλεισαν τέτοιους ασθενείς. Αλλά οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας που λαμβάνουν dabigatran θα χρειαστούν μειωμένη δόση. Η χρήση του dabigatran σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση (ή CrCl, 15 mL/min) για νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται. Η εκτός

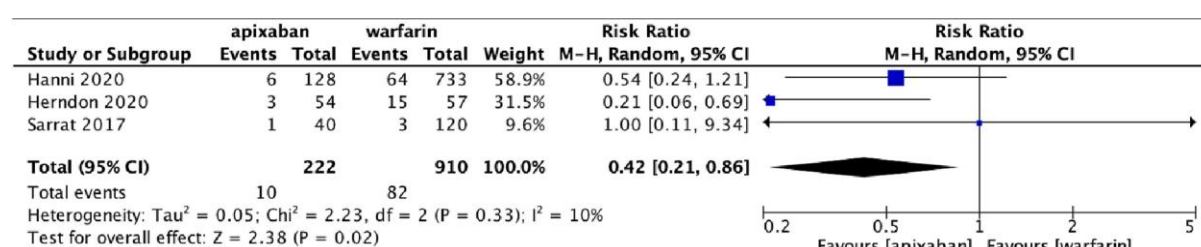
ενδείξεων χρήση του dabigatran σε ασθενείς υπό αντιπηκτική σε αιμοκάθαρση με κοιλιακή μαρμαρυγή αναφέρθηκε πρόσφατα σε μια μελέτη με σχεδόν 30.000 άτομα, η οποία ανήλθε στο 6%. Είναι σημαντικό ότι ο θάνατος από αιμορραγία μεταξύ αυτών που υποβάλλονταν σε dabigatran και αιμοκάθαρση ήταν σημαντικά αυξημένος σε σύγκριση με αυτούς που υποβάλλονταν σε βαρφαρίνη και αιμοκάθαρση (RR 1,78, 95% CI 1,18–2,68; P=0,006). Εξακολουθούν να υπάρχουν συστάσεις κατά της χρήσης του σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή σε ασθενείς με κίνδυνο σοβαρής νεφρικής βλάβης, εν μέρει λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας [59].

Apixabann

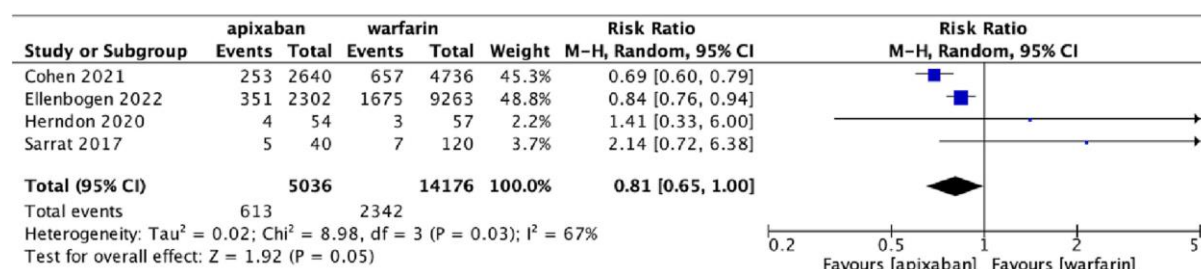
Το Apixaban βρέθηκε να είναι μια ευνοϊκή εναλλακτική λύση στη βαρφαρίνη για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Το Apixaban έδειξε μικρότερη υποτροπή των ποσοστών ΦΘΕ και χαμηλότερου κινδύνου για μείζονες ή μικρές αιμορραγίες. Ωστόσο, δεν υπήρχε διαφορά στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες [60]



Μείζονα αιμορραγία [60]



Ελάσσονα αιμορραγία [60]

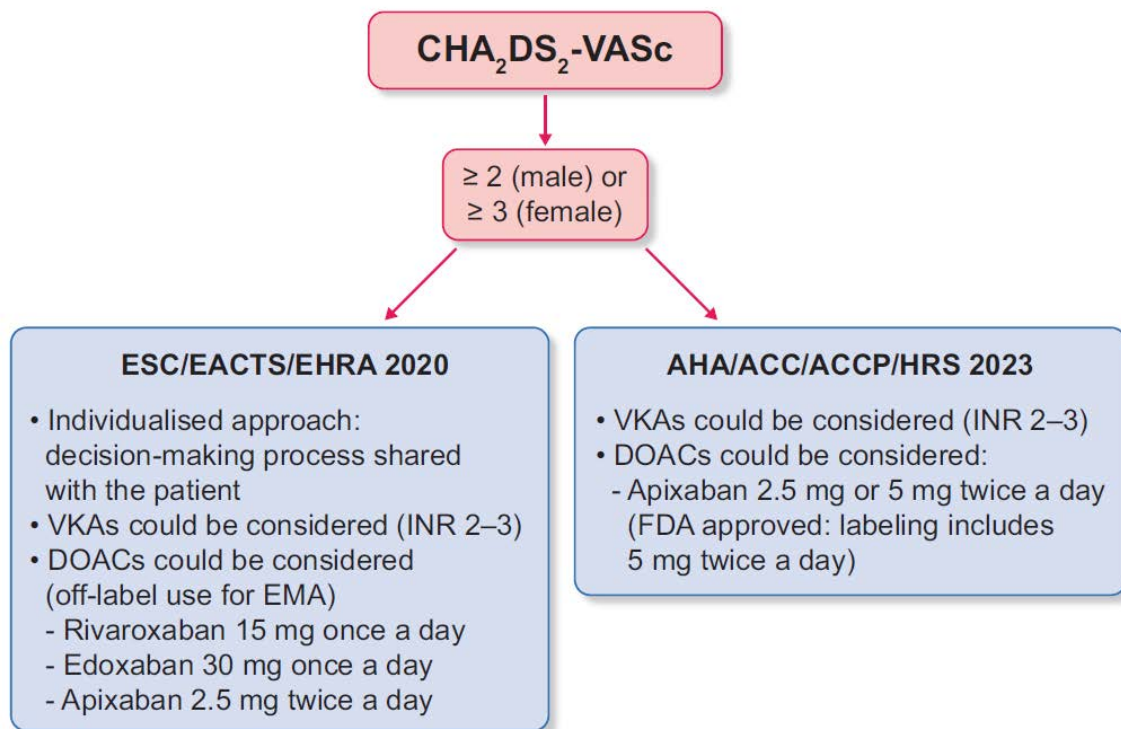


Κλινικά σχετιζόμενη μη-μείζονα αιμορραγία [60]

Αντιθρομβωτική σε κολπική μαρμαρυγή και νεφρική βλάβη

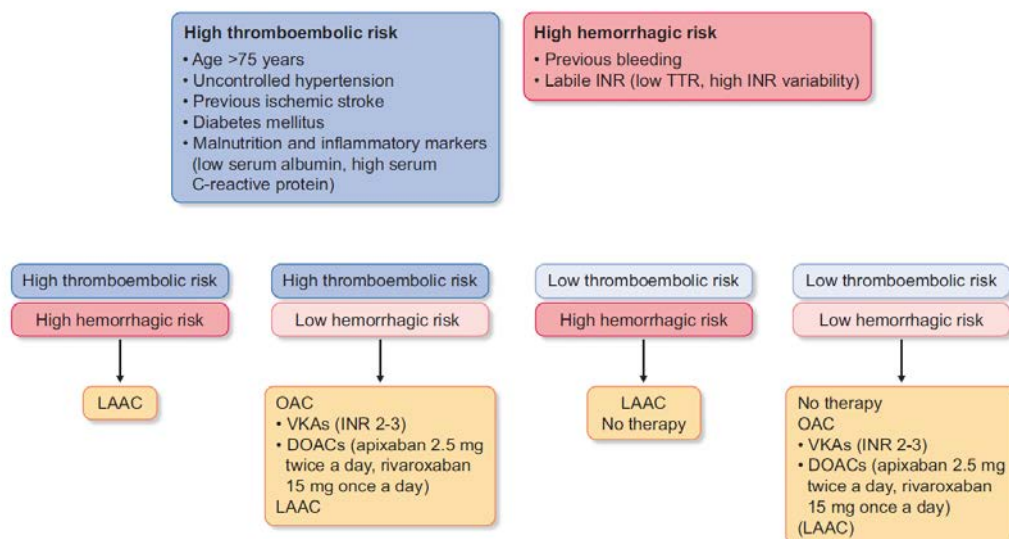
Η χορήγηση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών ΟΑC για το θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή είναι αβέβαιη και μη ικανοποιητικά τεκμηριωμένα έως σήμερα. Οι τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ έναντι των DOAC παρουσιάζουν τρωτά σημεία, καθώς δεν περιλαμβάνονται ασθενείς με $eCrCl < 25-30$ ml/min στην πλειονότητα των καρδιολογικών μελετών. Οι μελέτες που αναφέρονται σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση δεν έδωσαν πειστικές απαντήσεις. Έτσι, ούτε οι καρδιολογικές αλλά ούτε και οι νεφρολογικές οδηγίες δίνουν σαφείς απαντήσεις. Από τη στιγμή που το ωτίο του αριστερού κόλπου αποτελεί την κύρια πηγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε έδαφος κολπικής μαρμαρυγής, η σύγκλεισή του ωτίου αποτελεί μία μη φαρμακολογική εναλλακτική. Υπάρχουν μελέτες παρατήρησης που δηλώνουν ότι αυτή η διαδικασία είναι το ίδιο αποτελεσματική και ασφαλής και σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, τυχαιοποιημένες μελέτες που σύγκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτής της μεθόδου έναντι των DOAC, τερματίστηκαν πρόωρα

Οι δυσκολίες και οι αβεβαιότητες στην αντιμετώπιση του προβλήματος της κολπικής μαρμαρυγής στη νεφρική ανεπάρκεια υπογραμμίζουν τη σημασία της κοινής λήψης αποφάσεων με διεπιστημονική ομάδα και τον ασθενή να ενημερώνεται για τους μεμονωμένους κινδύνους και τα οφέλη κάθε επιλογής θεραπείας [16].



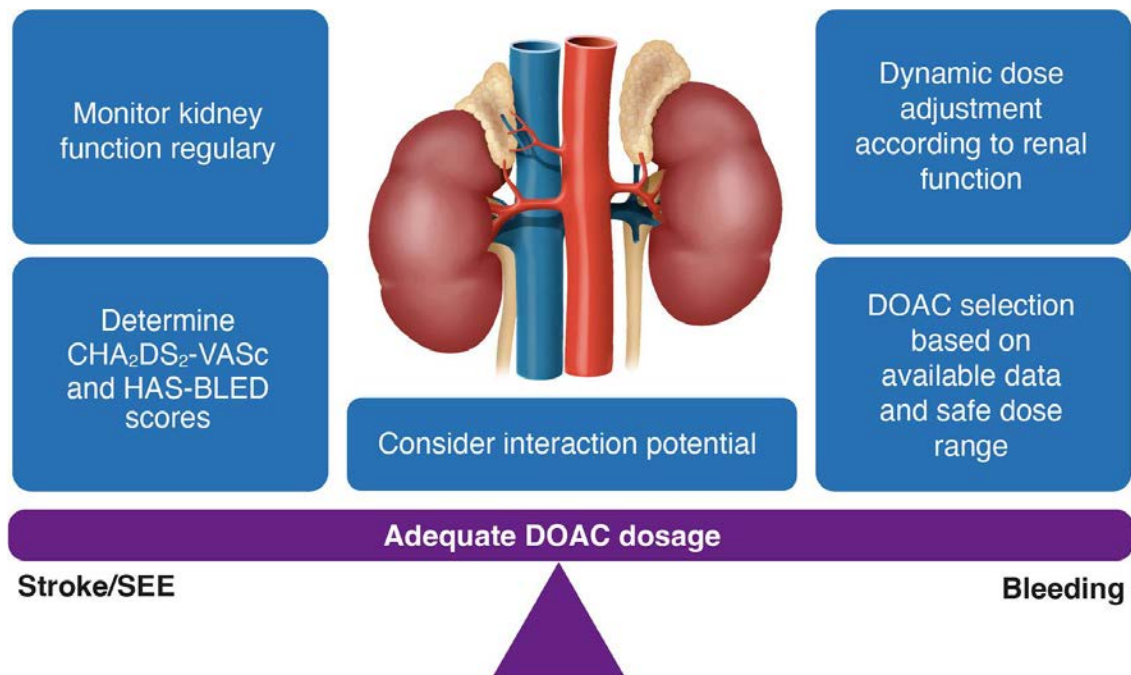
Καρδιολογικές οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με νεφρική βλάβη και κοιλιακή μαρμαρυγή [16]

Αλγόριθμος θεραπείας για την πρόληψη θρομβοεμβολικών συμβάντων σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια με κοιλιακή μαρμαρυγή Εξατομικευμένη προσέγγιση: κοινή διαδικασία λήψης αποφάσεων με τον ασθενή [16]



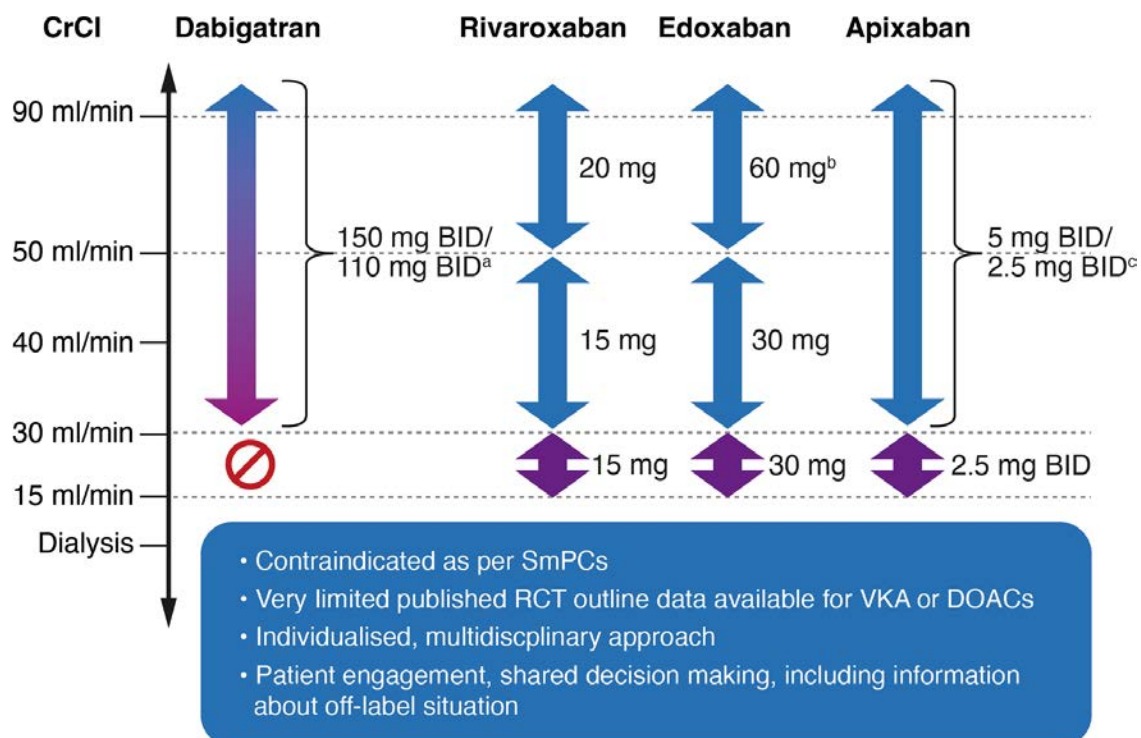
Πρόταση για νέο θεραπευτικό αλγόριθμο για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και κοιλιακή μαρμαρυγή [16]

Κριτήρια επιλογής DOAC για θεραπεία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ΚΜ.



DOAC, direct oral anticoagulant; SEE, systemic embolic event [16]

Δοσολογία των DOAC ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία



2021 EHRA Practical Guide στη χρήση των DOAC. Τα μωβ βέλη υποδεικνύουν χορήγηση με μεγάλη προσοχή.

a: 110 mg BID σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (ανά SmPC). b: Μπορεί να ισχύουν και άλλα κριτήρια μείωσης της δόσης (βάρος 60 kg, ταυτόχρονος ισχυρός αναστολέας P-Gp στην θεραπεία). Σύμφωνα με τον EMA, η SmPC edoxaban θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε «υψηλό CrCl μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του ατομικού θρομβοεμβολικού και αιμορραγικού κίνδυνου». c: 2,5 mg μόνο εάν πληρούνται τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω τρία: ηλικία 80 ετών, σωματικό βάρος 60 kg, κρεατινίνη 1,5 mg/dl BID, δύο φορές την ημέρα. CrCl, καθαρή κρεατινίνη. EMA, European Medicines Agency; DOAC, direct oral anticoagulant; RCT, randomized clinical trial; SmPC, Summary of Product Characteristics; VKA, vitamin K antagonist

GFR (mL/min)	CKD stage	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban		Rivaroxaban	
		FDA labeling	EMA labeling	FDA labeling	EMA labeling	FDA labeling	EMA labeling	FDA labeling	EMA labeling
50–59	3a	150 mg bd	150 mg bd	5 mg bd Reduced dose of 2.5 mg bd when 2 out of 3 criteria are met: Creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L) Age ≥80 years Body weight <60 kg	5 mg bd Reduced dose of 2.5 mg bd when 2 out of 3 criteria are met: Creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L) Age ≥80 years Body weight <60 kg	60 mg od	60 mg od	20 mg od	20 mg od
30–44/ 45–49	3a/3b	Consider reduced dose (75 mg bd) when combined with dronedarone or systemic ketoconazole	Consider reduced dose (110 mg bd)		30 mg od	30 mg od	15 mg od	15 mg od	
15–29	4	75 mg bd Avoid the use of any P-gp inhibitor	CI		2.5 mg bd				Use with caution
<15	5	CI			NR	NR	NR	NR	NR
HD				5 mg bd					

Πίνακας που δείχνει την έγκριση FDA και EMA για τα διαφορετικά DOAC σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ. Το σκούρο πράσινο υποδηλώνει ότι η συνιστώμενη δόση είναι η πλήρης δόση, το ανοιχτό πράσινο υποδεικνύει ότι η συνιστώμενη δόση είναι είτε η πλήρης είτε η μειωμένη δόση, το κίτρινο υποδεικνύει ότι η συνιστώμενη δόση είναι η μειωμένη δόση, πορτοκαλί υποδεικνύει ότι η χρήση δεν συνιστάται και το κόκκινο υποδεικνύει ότι η χρήση αντενδείκνυται. Το στάδιο 3a της ΧΝΝ ορίζεται από GFR > 45 και ≥ 60 mL/min. ωστόσο, για στην επισημάνση EMA και FDA, χρησιμοποιείται ένα ανώτερο εύρος 49 mL/min. Συνοτομογραφίες: bd, δύο φορές την ημέρα. CI, αντενδείκνυται. ΧΝΝ, χρόνια νεφρική νόσο; DOAC, άμεσο από του στόματος αντιπηκτικό? EMA, Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων; FDA, Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ. GFR, ρυθμός σπειραματικής διήθησης; HD, αιμοκάθαρση; NR, δεν συνιστάται. od; μία φορά την ημέρα [61]

Επιπλέον κριτήρια για την επιλογή DOAC σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Εκτός από την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μεμονωμένων DOAC, αρκετοί άλλοι παράγοντες επίσης δικαιολογούν την επιλογή του κατάλληλου DOAC για τη θεραπεία ασθενούς με κολπική μαρμαρυγή και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια συχνά λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα για τη διαχείριση της κατάστασής τους (αντιυπερτασικά, αναστολείς c-lyase κυσταθειονίνης, διουρητικά, συνδυαστικά φωσφορικών αλάτων, καλσιδιόλη/ καλσιτριόλη,

αναστολείς οξειδάσης ξανθίνης, αντιδιαβητικά, κ.λπ.) και μπορεί να απαιτούν θεραπείες για επιπλέον συννοσηρότητες. Όσο ο αριθμός των φαρμάκων που παίρνει ένας ασθενής αυξάνονται, τόσο αυξάνονται και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Η επιλογή του DOAC μπορεί επίσης να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Ουσίες με χαμηλή πιθανότητα αλληλεπίδρασης όπως η εδοξαμπάνη αποτελεί μια κατάλληλη επιλογή για αυτούς τους ασθενείς. ωστόσο, επί του παρόντος λείπουν κλινικά στοιχεία γι αυτό.

Επιπλέον, ο μεγάλος αριθμός χαπιών, μειώνει επίσης τη συμμόρφωση του ασθενούς. Η μελέτη από τους Andrade et al. διαπίστωσε ότι το ένα τρίτο των ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή που ήταν σε BID δοσολογικό σχήμα, έλαβε μόνο μία ημερήσια δόση. Αυτοί οι ασθενείς ήταν λιγότερο πειθαρχημένοι από τους ασθενείς με ένα δοσολογικό σχήμα OD. Η διαθεσιμότητα πραγματικών δεδομένων για το προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της θεραπείας μπορεί να βοηθήσει. Ο ιατρός αλλά και ο ασθενής συν-αποφασίζουν ποιο DOAC θα ήταν το καταλληλότερο. Δεδομένα από το παγκόσμιο μητρώο ETNA-AF επιβεβαίωσαν χαμηλά ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και συστηματικά θρομβοεμβολικά επεισόδια σε 25.000 ηλικιωμένους ασθενείς με ΚΜ και συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας με edoxaban μετά από παρακολούθηση ενός έτους. Η ευρωπαϊκή μελέτη που αποτελεί μέρος της ETNA-AF-Global, ανέλυσε 13.092 ασθενείς, με μέση ηλικία τα 73,6 έτη και μέση βαθμολογία CHA2DS2-VASc $3,1 \pm 1,4$, και βρήκε επίπτωση 1,05%/έτος για μείζονες αιμορραγία και μόνο 0,24% για ενδοκράνια αιμορραγία. Εγκεφαλικά επεισόδια ή συστηματικά εμβολικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε μια επίπτωση 0,82%/έτος [62].

Μηχανικές μέθοδοι θρομβοπροφύλαξης

Οι μηχανικές μέθοδοι για την πρόληψη της ΦΘΕ ενδείκνυνται κυρίως σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή στους οποίους αντενδείκνυται η αντιπηκτική αγωγή (π.χ. γαστρεντερική ή ενδοκράνια αιμορραγία). Όταν χρησιμοποιούνται σε αυτές τις περιπτώσεις, η μετάβαση σε έναν φαρμακολογικό παράγοντα θα πρέπει να εξετάζεται μόλις ο κίνδυνος αιμορραγίας γίνει αποδεκτά χαμηλός ή έχει αντιστραφεί. Δεδομένα που υποστηρίζουν αυτήν την προσέγγιση προέρχονται κυρίως από χειρουργικούς ασθενείς και περιορισμένα είναι τα δεδομένα που έχουμε στη διάθεσή μας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με βαριά/κρίσιμη νόσο [63].

Οι επιλογές περιλαμβάνουν διαλείπουσα πνευματική συμπίεση, κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης και φλεβικές αντλίες ποδιών. Η νευρομυϊκή ηλεκτρική διέγερση παραμένει υπό έρευνα.

Διαλείπουσα πνευματική συμπίεση

Η διαλείπουσα πνευματική συμπίεση (IPC) αποτρέπει την ΕΒΦΘ ενισχύοντας τη ροή του αίματος στις βαθιές φλέβες των ποδιών, αποτρέποντας έτσι τη φλεβική στάση. Η IPC μειώνει επίσης τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), αυξάνοντας έτσι την ενδογενή ινωδολυτική δράση. Παρόλο που δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις δερματικές επιπλοκές της χρήσης IPC, η δερματική βλάβη είναι μια γνωστή επιπλοκή, ειδικά στον ευπαθή πληθυσμό ηλικιωμένων. Οι συσκευές IPC αντενδείκνυνται επίσης σε ασθενείς με ενδείξεις ισχαιμίας των ποδιών λόγω περιφερικής αγγειακής νόσου. Πρέπει να δοθεί προσοχή στη βέλτιστη συμμόρφωση, καθώς και στην κατάλληλη εφαρμογή της συσκευής IPC. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των IPC είναι περιορισμένα. Ωστόσο, μια μεγάλη τυχαιοποιημένη δοκιμή σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο έδειξε ότι οι IPC μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ. Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη δοκιμή 2876 ακινητοποιημένων ασθενών με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο (CLOTS 3) ανέφερε ότι, σε σύγκριση με την απουσία συσκευής, η χρήση IPC συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό ΦΘΕ στις 30 ημέρες (12 έναντι 8,5%) χωρίς να μεταβάλλει τη θνησιμότητα (13 έναντι 11%). Ωστόσο, η χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (32 έναντι 30%) [64-66].

Κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης και φλεβική αντλία ποδιών

Μελέτες καταδεικνύουν την αναποτελεσματικότητα των καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης (GCS) και των φλεβικών αντλιών ποδιών (VFP) σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Σε μια μετα-ανάλυση, η GCS διαπιστώθηκε ότι είναι αναποτελεσματική στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μια τυχαιοποιημένη δοκιμή ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο έδειξε ότι η GCS μέχρι το μήκος του μηρού δεν συσχετίστηκε με κανένα όφελος όσον αφορά τη μείωση της ΦΘΕ, μαζί με μια τετραπλάσια αύξηση των δερματικών ελκών και της νέκρωσης [66-67].

Ομοίως, τυχαιοποιημένες μελέτες που δείχνουν την αναποτελεσματικότητα των συσκευών VFP σε ασθενείς που νοσηλεύονται και τα περισσότερα δεδομένα που

υποστηρίζουν τη χρήση τους προέρχονται από τον χειρουργικό πληθυσμό. Θεωρητικά, αποτρέπουν τη θρόμβωση διεγείροντας τη φλεβική ροή των κάτω άκρων στο επίπεδο του ποδιού [68-69].

Συνδυασμένες μέθοδοι

Παρά την ευρεία πρακτική συνδυασμού μηχανικών και φαρμακολογικών μεθόδων θρομβοπροφύλαξης, λίγες μελέτες έχουν εξετάσει συστηματικά την αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης στα ποσοστά φλεβικής θρόμβωσης ή θανάτου που σχετίζεται με ΦΘΕ σε νοσηλευόμενους ασθενείς με οξεία νόσο. Σε μια τυχαioποιημένη δοκιμή (PREVENT) με 2003 βαρέως πάσχοντες ασθενείς, το 80% των οποίων ήταν ασθενείς μονάδας εντατικής θεραπείας, ανέφερε ότι η προσθήκη διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης για τουλάχιστον 18 ώρες την ημέρα σε μη κλασματοποιημένη ή LMWH δεν μείωσε το ποσοστό ΕΒΦΘ που ανιχνεύεται με υπερήχους (3,9 έναντι 4,2%) ή συμπτωματικής πνευμονικής εμβολής (0,8 έναντι 1,0%) ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (26% για κάθε μία) [70].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΘΕ

Η φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) αποτελείται από δύο οντότητες, την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ). Η ΦΘΕ έχει σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο κίνδυνος υποτροπιάζουσας θρόμβωσης και εμβολής είναι υψηλότερος τις πρώτες ημέρες και εβδομάδες μετά τη διάγνωση. Φάσεις αντιπηκτικής αγωγής. Η αντιπηκτική αγωγή για την οξεία ΕΒΦΘ συχνά διαιρείται σε τρεις φάσεις.

- Η φάση έναρξης (ή αρχική θεραπεία) χρησιμοποιεί παρεντερικούς ή από του στόματος χορηγούμενους παράγοντες υψηλότερης δόσης για τον έλεγχο του ταχέως πολλαπλασιαζόμενου θρόμβου και την πρόληψη της επέκτασης ή του εμβολισμού.
- Η φάση συντήρησης (που ονομάζεται επίσης «φάση θεραπείας» ή «μακροπρόθεσμη») της αντιπηκτικής αγωγής χορηγείται για μια πεπερασμένη περίοδο μετά την έναρξη, συνήθως τρεις έως έξι μήνες και περιστασιακά έως και 12 μήνες. Ο στόχος αυτής της φάσης είναι η σταθεροποίηση του θρόμβου, ενώ

λαμβάνει χώρα η αποκατάσταση μέσω ενδογενούς θρομβόλυσης.

- Η εκτεταμένη φάση (αόριστη) της αντιπηκτικής αγωγής χορηγείται πέραν της πεπερασμένης περιόδου, μερικές φορές επ' αόριστον. Ο στόχος αυτής της φάσης είναι η δευτερογενής πρόληψη [71].

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Σε όλους τους ασθενείς, η απόφαση για αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να εξατομικεύεται και τα οφέλη της πρόληψης της ΦΘΕ να σταθμίζονται προσεκτικά έναντι του κινδύνου αιμορραγίας.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Οι επιλογές για την αντιπηκτική αγωγή φάσης έναρξης (αρχική) περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)
- Φονταπαρινούξη
- Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)
- Επιλεγμένοι από του στόματος αναστολείς παράγοντα Χα

Νεφρική ανεπάρκεια

Η ενδοφλέβια UFH είναι το προτιμώμενο αντιπηκτικό μας σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (π.χ., CrCl <30 mL/λεπτό), καθώς δεν απαιτείται νεφρική ρύθμιση για θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή. Το arixaban έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε όλα τα στάδια της νεφρικής νόσου. Τα δεδομένα παρατήρησης υποδηλώνουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με την UFH η οποία και θα αλλάξει σε βαρφαρίνη [72-73].

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Για ασθενείς με ΦΘΕ, ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμβολής είναι κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά τη διάγνωση, ιδιαίτερα εάν οι ασθενείς δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Επομένως, η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να ξεκινά αμέσως, καθώς η καθυστέρηση μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή εμβολής. Οι βασικές δοκιμασίες πήξης (χρόνος προθρομβίνης, διεθνής ομαλοποιημένη σχέση [INR], χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης [aPTT]) θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της αντιπηκτικής

αγωγής για την καθοδήγηση της θεραπείας. Ο χρόνος, η διάρκεια και η δόση της αρχικής αντιπηκτικής αγωγής ποικίλλουν ανάλογα με τον επιλεγμένο παράγοντα.

Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους

Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι το προτιμώμενο αντιπηκτικό μας για έγκυες ασθενείς και για εκείνους στους οποίους η βαρφαρίνη, η δαβιγατράνη ή η εδοξαμπάνη επιλέγονται ως παράγοντας για μακροχρόνια χρήση, καθώς και για εκείνους στους οποίους αναμένεται ότι η θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή δεν μπορεί να διασφαλιστεί μέσω της από του στόματος οδού (π.χ. δυσασπορρόφηση, έμετος).

Δοσολογία

Η αρχική θεραπευτική δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (π.χ. ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη, τινζαπαρίνη) ποικίλλει ανάλογα με το προϊόν. Η δοσολογία συνήθως βασίζεται στο βάρος (συνολικό σωματικό βάρος) και ρυθμίζεται από τους νεφρούς, και όλες χορηγούνται υποδορίως. Οι τυπικές αρχικές δόσεις είναι:

- Ενοξαπαρίνη 1 mg/kg δύο φορές την ημέρα (προτιμάται). Εναλλακτικά, 1,5 mg/kg μία φορά την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους μη παχύσαρκους ασθενείς.
- Δαλτεπαρίνη 200 μονάδες/kg μία φορά την ημέρα ή 100 μονάδες/kg δύο φορές την ημέρα (π.χ., ασθενείς με προβλήματα απορρόφησης). μετά από ένα μήνα, η δόση μειώνεται σε 150 μονάδες/kg μία φορά την ημέρα
- Τινζαπαρίνη 175 μονάδες/kg μία φορά την ημέρα
- Ναδροπαρίνη 171 μονάδες/kg μία φορά την ημέρα ή 86 μονάδες/kg δύο φορές την ημέρα (δεν διατίθεται στις Ηνωμένες Πολιτείες)

Η δοσολογία για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία παρατίθεται στον πίνακα παραπάνω

Αποτελεσματικότητα

Στοιχεία από αρκετές τυχαioποιημένες δοκιμές και μετα-αναλύσεις έχουν αναφέρει ότι, σε σύγκριση με την ενδοφλέβια και υποδόρια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), η υποδόρια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους έχει υψηλότερα ποσοστά μείωσης του θρόμβου και χαμηλότερα ποσοστά υποτροπιάζουσας θρόμβωσης, μείζονος αιμορραγίας και θνησιμότητας [74-77].

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους έχουν ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι της

μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης.

- Μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγείται με υποδόρια ένεση
- Η διάρκεια της αντιπηκτικής δράσης είναι μεγαλύτερη, επιτρέποντας χορήγηση μία ή δύο φορές την ημέρα
- Η σταθερή δοσολογία είναι εφικτή επειδή η αντιπηκτική απόκριση (δράση κατά του Χα) συσχετίζεται καλά με το σωματικό βάρος
- Δεν είναι απαραίτητη η εργαστηριακή παρακολούθηση (η συσχέτιση μεταξύ της δράσης κατά του Χα και της αιμορραγίας ή της υποτροπιάζουσας θρόμβωσης είναι κακή)
- Χαμηλότερος κίνδυνος θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη (HIT)
- Χρήση ως εξωτερική θεραπεία

Τα μειονεκτήματα της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε σύγκριση με την UFH περιλαμβάνουν το υψηλότερο κόστος και, παρόλο που η πρωταμίνη είναι αντίδοτο για την αιμορραγία, η αναστροφή της δράσης της δεν είναι πλήρης. Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα είναι λιγότερο βέβαιες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε παχύσαρκους και σε ηλικιωμένους ασθενείς που είναι λιποβαρείς (<45 kg). Θα πρέπει να γίνονται προσαρμογές της δόσης σε αυτές τις περιπτώσεις

Φονταπαρινούξη

Ως εναλλακτική λύση στην ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, η φονταπαρινούξη είναι ένα αποδεκτό αντιπηκτικό

Δοσολογία

Η φονταπαρινούξη συνήθως δοσολογείται ανάλογα με το βάρος του ασθενούς ως 5 mg μία φορά την ημέρα (<50 kg), 7,5 mg μία φορά την ημέρα (50 έως 100 kg) και 10 mg (>100 kg). Η φονταπαρινούξη απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

Αποτελεσματικότητα

Αν και η υποδόρια φονταπαρινούξη είναι λιγότερο καλά μελετημένη από την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ή την UFH σε αυτό το πλαίσιο, η φονταπαρινούξη φαίνεται

να έχει παρόμοιο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους [78].

Η δόση των 1,5 mg προτείνεται για άτομα με κάθαρση κρεατινίνης 20 έως 50 mL/min, αν και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτής της δόσης δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Δεν χρησιμοποιούμε fondaparinux για άτομα με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min. Κλινικές δοκιμές του fondaparinux απέκλεισαν άτομα με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min ή κρεατινίνη ορού >1,8 mg/dL [79].

Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη [80-84]

Η ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) είναι το προτιμώμενο αντιπηκτικό μας για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (π.χ., CrCl <30 mL/λεπτό· αν και η απιξαμπάνη είναι μια εναλλακτική λύση) και για ασθενείς στους οποίους υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να χρειαστεί οξεία αναστροφή της αντιπηκτικής αγωγής (π.χ., επέμβαση ή αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας), καθώς και για ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, ειδικά εάν εξετάζεται η θρομβόλυση, και εκτεταμένο φορτίο θρόμβωσης. Μπορεί επίσης να αποτελέσει εναλλακτική λύση στην ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε ασθενείς με υποψία κακής υποδόριας απορρόφησης (π.χ., οίδημα ή παχυσαρκία).

Δοσολογία

Η αρχική δοσολογία της υποδόριας και ενδοφλέβιας UFH βασίζεται επίσης στο βάρος, αλλά δεν επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Προτιμούμε πρωτόκολλα που βασίζονται στο βάρος (πίνακας παρακάτω). Η χρήση πρωτοκόλλων ενδοφλέβιας χορήγησης UFH μπορεί να αυξήσει τον χρόνο που ο ασθενής βρίσκεται σε θεραπευτικά όρια. Η επίτευξη και η διατήρηση ενός θεραπευτικού εύρους aPTT μπορεί να είναι δύσκολη. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν σε πρωτόκολλα που σχεδιάστηκαν για την αποτελεσματική επίτευξη και διατήρηση των στόχων aPTT. Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι:

● Βασισμένα στο Βάρος

Bolus: 80 units/kg (using total body weight) Maximum = 10,000 units		
Initial infusion rate: 18 units/kg/hr (using total body weight) Maximum = 2000 units/hour		
If using anti-factor Xa activity* (IU/mL)	Response	If using aPTT* (seconds) [†]
0.00 to 0.09	▪ Bolus 25 units/kg ▪ Increase infusion by 3 units/kg/hour ▪ Repeat assay in 6 hours	<40
0.10 to 0.19	▪ Increase infusion by 2 units/kg/hour ▪ Repeat assay in 6 hours	40 to 49
0.20 to 0.29	▪ Increase infusion by 1 unit/kg/hour ▪ Repeat assay in 6 hours	50 to 69
0.30 to 0.7	▪ NO CHANGE (within therapeutic range) ▪ Repeat assay in 6 hours ▪ Once therapeutic for two assays, may change to once daily assays	70 to 110 [†]
0.71 to 0.79	▪ Decrease infusion by 1 unit/kg/hour ▪ Repeat assay in 6 hours	111 to 120
0.80 to 0.89	▪ STOP INFUSION for 1 hour, then decrease by 2 units/kg/hour ▪ Repeat assay 6 hours after restarting the infusion	121 to 130
0.90 to 0.99	▪ STOP INFUSION for 1 hour, then decrease by 3 units/kg/hr ▪ Repeat assay 6 hours after restarting the infusion	131 to 140
1.00 to 1.09	▪ STOP INFUSION for 2 hours, then decrease by 4 units/kg/hr ▪ Repeat assay 6 hours after restarting the infusion	141 to 150
≥1.10	▪ STOP INFUSION for 2 hours, then decrease by 5 units/kg/hr and notify clinician ▪ Repeat assay 6 hours after restarting the infusion	>150

● Μη βασισμένα στο βάρος

IV infusion			
aPTT	Rate change, mL/hour*	Dose change, units/24-hour	Additional action
≤45	+6	+5760	Repeated aPTT [†] in 4 to 6 hours
46 to 54	+3	+2880	Repeated aPTT in 4 to 6 hours
55 to 85	0	0	None ^Δ
86 to 110	-3	-2880	Stop heparin sodium treatment for 1 hour; repeated aPTT 4 to 6 hours after restarting heparin treatment
>110	-6	-5760	Stop heparin treatment for 1 hour; repeated aPTT 4 to 6 hours after restarting heparin treatment

Η υποδόρια UFH με προσαρμογή βάρους σπάνια χρειάζεται σε ασθενείς που αρνούνται την ενδοφλέβια πρόσβαση και έχουν αντένδειξη για χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (π.χ. σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία) ή άλλων

αντιπηκτικών . Δύο στρατηγικές χρησιμοποιούνται: μια στρατηγική σταθερής δόσης ή μια στρατηγική δόσης με προσαρμογή aPTT.

- Στη στρατηγική σταθερής δόσης, η υποδόρια UFH χορηγείται ως δόση φόρτισης 333 μονάδων/kg με βάση το βάρος, ακολουθούμενη από 250 μονάδες/kg κάθε 12 ώρες για τη διάρκεια της θεραπείας . Σπάνια, λαμβάνουμε τυχαίο aPTT για να διασφαλίσουμε θεραπευτικά επίπεδα (π.χ., νοσηλευόμενοι ασθενείς).
- Στη στρατηγική με προσαρμογή δόσης, η επακόλουθη δοσολογία στη συνέχεια τιτλοποιείται για να επιτευχθεί θεραπευτικός aPTT . Το πρώτο aPTT μετريέται γενικά έξι ώρες μετά τη δεύτερη δόση. Οι περισσότερες προσαρμογές θα πρέπει να είναι μια αύξηση ή μείωση από 10 έως 30 τοις εκατό. Ο aPTT μπορεί να μετρηθεί έξι ώρες μετά τη δεύτερη ένεση που ακολουθεί κάθε προσαρμογή της δόσης. Μόλις επιτευχθεί μια σταθερή δόση, ο aPTT μπορεί να μετρηθεί μετά από τρεις έως τέσσερις ημέρες θεραπείας και στη συνέχεια κάθε λίγες εβδομάδες. Σε σπάνιες περιπτώσεις, απαιτείται μετάβαση από ενδοφλέβια UFH σε υποδόρια UFH. Η μετάβαση γίνεται παραδοσιακά αφού ο ασθενής έχει λάβει ενδοφλέβια UFH για 5 έως 10 ημέρες και δεν απαιτείται δόση φόρτισης υποδόριας UFH. Σε αυτήν την περίπτωση, ο πρώτος aPTT μπορεί να ελεγχθεί έξι ώρες μετά την πρώτη υποδόρια δόση UFH και στη συνέχεια έξι ώρες μετά από κάθε προσαρμογή της δόσης μέχρι να επιτευχθεί μια σταθερή δόση που παράγει το επιθυμητό θεραπευτικό επίπεδο. Ωστόσο, η μακροχρόνια χρήση αυτής της προσέγγισης είναι δύσκολη [85-87].

Τα πλεονεκτήματα της ενδοφλέβιας UFH σε σύγκριση με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους περιλαμβάνουν τη χαμηλότερη εξάρτησή της από την νεφρική αποβολή, αν και οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια έχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας από εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ανεξάρτητα από τον παράγοντα. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα της ενδοφλέβιας σύνθεσης είναι ο σύντομος χρόνος ημιζωής της, ιδιαίτερα για ασθενείς στους οποίους υπάρχει πιθανή ανάγκη για οξεία διακοπή (π.χ., χειρουργική επέμβαση) και η δυνατότητα πλήρους αναστροφής της [88].

Τα μειονεκτήματα είναι ότι οι εγχύσεις UFH απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο και τόσο η υποδόρια όσο και η ενδοφλέβια UFH σχετίζονται με υψηλότερο δυναμικό για HIT.

Άμεσοι αναστολείς παράγοντα Χα και θρομβίνης

Ο παράγοντας Χα που χορηγείται από το στόμα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη) είναι ελκυστικοί υποψήφιοι ως από του στόματος αντιπηκτικά φάσης έναρξης (αρχικά) σε ασθενείς με οξεία ΦΘΕ λόγω της ταχείας έναρξης δράσης τους (μέγιστη αποτελεσματικότητα μία έως τέσσερις ώρες μετά την κατάποση).

Η ριβαροξαμπάνη και η απιξαμπάνη αξιολογήθηκαν ως αντιπηκτικά χωρίς προηγούμενη χορήγηση ηπαρίνης (δηλαδή, μονοθεραπεία). Ως εκ τούτου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως το μόνο αρχικό αντιπηκτικό. Ωστόσο, η θεραπεία με ηπαρίνη δεν πρέπει να καθυστερεί όσο λαμβάνεται η απόφαση για θεραπεία με έναν από αυτούς τους παράγοντες

Αντίθετα, σε δοκιμές που αξιολόγησαν τη δαβιγατράνη και την εδοξαμπάνη, όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη πέντε ημερών πριν από τη χορήγησή τους (δηλαδή, διαδοχική θεραπεία). Ως εκ τούτου, προτιμούμε να χορηγείται μόνο μια σύντομη αγωγή ηπαρίνης (συνήθως ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους) πριν από τη μετάβαση είτε σε δαβιγατράνη είτε σε εδοξαμπάνη για την επόμενη φάση θεραπείας.

Δοσολογία — Τυπικές αρχικές δόσεις σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι:

- Ριβαροξαμπάνη 15 mg δύο φορές την ημέρα (για τις πρώτες τρεις εβδομάδες)
- Απιξαμπάνη 10 mg δύο φορές την ημέρα (για τις πρώτες επτά ημέρες)
- Εδοξαμπάνη 60 mg μία φορά την ημέρα (και 30 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 60 kg) (μετά από αρχικές 5 έως 10 ημέρες παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής)
- Δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα (μετά από αρχικές 5 έως 10 ημέρες παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής)

Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες απεκκρίνονται από τους νεφρούς, επομένως ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για αυτούς τους παράγοντες. Αν και η απιξαμπάνη έχει εγκριθεί από την Ομοσπονδιακή Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χρήση σε όλα τα επίπεδα νεφρικής δυσλειτουργίας [72-73] .

Μετά την αρχική αντιπηκτική αγωγή για τις πρώτες 5 έως 10 ημέρες, οι ασθενείς με

ΦΘΕ χρειάζονται θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Η αντιπηκτική αγωγή στη φάση θεραπείας (μακροχρόνια) χορηγείται πέραν των αρχικών ημερών αντιπηκτικής αγωγής για ένα συγκεκριμένο διάστημα, συνήθως τριών έως έξι μηνών, και έως και 12 μήνες σε ορισμένες περιπτώσεις (δηλαδή, προγραμματισμένη ημερομηνία διακοπής). Οι επιλογές για την αντιπηκτική αγωγή στη φάση θεραπείας περιλαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά (δηλαδή, αναστολείς παράγοντα Χα, άμεσους αναστολείς θρομβίνης και βαρφαρίνη) και παρεντερικά υποδόρια αντιπηκτικά (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους [LMW] και φονταπαρινούξη). Ενώ οι από του στόματος αναστολείς παράγοντα Χα και θρομβίνης συνήθως προτιμώνται, η επιλογή μεταξύ αυτών των επιλογών εξαρτάται συχνά από την εμπειρία και τη διαθεσιμότητα του κλινικού ιατρού, τους κινδύνους αιμορραγίας, τις συννοσηρότητες και τις προτιμήσεις του ασθενούς, το κόστος και την ευκολία. Οι τιμές και οι προτιμήσεις των ασθενών είναι κρίσιμες για την επιλογή ενός παράγοντα φάσης θεραπείας για αντιπηκτική αγωγή στην οξεία ΦΘΕ. Ενώ οι περισσότεροι ασθενείς προτιμούν από του στόματος παράγοντες, οι από του στόματος αναστολείς παράγοντα Χα και οι από του στόματος αναστολείς θρομβίνης είναι γενικά πολύ πιο δαπανηροί από τη βαρφαρίνη, αλλά έχουν μικρότερη εργαστηριακή παρακολούθηση, προσαρμογή δόσης και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και φαρμάκων-τροφών. Μερικοί ασθενείς μπορεί να εκφράσουν προτίμηση για καθημερινές ενέσεις αντί για εβδομαδιαία παρακολούθηση INR [89].

Γενικός πληθυσμός

Κατά γενική αρχή, τα από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα είναι συνήθως προτιμότερα από τα παρεντερικά φάρμακα. Για τις περισσότερες μη εγκύους ασθενείς, προτείνουμε τα DOACs, rivaroxaban, apixaban, edoxaban ή dabigatran, αντί για βαρφαρίνη και προτείνεται βαρφαρίνη αντί για ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Άμεση θρομβίνη και αναστολείς παράγοντα Χα

Για ασθενείς με οξεία ΦΘΕ, οι αναστολείς παράγοντα Χα (απιξαμπάνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη) και οι άμεσοι αναστολείς θρομβίνης (δαβιγατράνη) είναι από του

στόματος αντιπηκτικά πρώτης επιλογής για την αντιπηκτική φάση θεραπείας στις περισσότερες μη έγκυες ασθενείς που δεν έχουν APS ή σοβαρή ηπατική νόσο. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή ενεργό καρκίνο μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιλεγμένοι παράγοντες. Οι άμεσοι αναστολείς θρομβίνης και παράγοντα Χα είναι παράγοντες σταθερής δόσης από του στόματος που, σε αντίθεση με τη βαρφαρίνη, δεν απαιτούν τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση και προσαρμογές δόσης. Αυτοί οι παράγοντες φτάνουν στη μέγιστη αποτελεσματικότητά τους εντός μίας έως τεσσάρων ωρών μετά την κατάποση. Σε αντίθεση με τη μετάβαση σε βαρφαρίνη, στην οποία απαιτείται μια περίοδος επικαλυπτόμενης θεραπείας μεταξύ του παρεντερικού αντιπηκτικού έναρξης και της βαρφαρίνης, η DOAC ξεκινά γενικά όταν διακόπτεται η συνεχής έγχυση UFH ή όταν θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση θεραπευτικής ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMW) (ή λίγο πριν)

Δοσολογία

Όταν επιλέγεται ένας από του στόματος αναστολέας παράγοντα Χα ή άμεσος αναστολέας θρομβίνης για την αντιπηκτική αγωγή φάσης θεραπείας, η φάση έναρξης της θεραπείας θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια μελέτης που απέδειξαν την αποτελεσματικότητά του.

- Η ριβαροξαμπάνη και η απιξαμπάνη μπορούν να χορηγηθούν ως μονοθεραπεία (δηλαδή, δεν απαιτείται επικάλυψη ή προηγούμενη θεραπεία με παρεντερικό αντιπηκτικό [π.χ., ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους]), αλλά θα πρέπει να χορηγούνται σύντομες αγωγές παρεντερικού αντιπηκτικού όταν υπάρχει καθυστέρηση στην απόκτηση αυτών των παραγόντων (π.χ., δεν διατίθενται στο τοπικό φαρμακείο).
- Η εδοξαμπάνη και η δαβιγατράνη χορηγούνται μετά από μια πενθήμερη αγωγή παρεντερικής αντιπηκτικής αγωγής (χωρίς επικάλυψη).

Οι τυπικές δόσεις έναρξης και φάσης θεραπείας σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι:

- Ριβαροξαμπάνη 15 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα για 21 ημέρες ακολουθούμενη από 20 mg μία φορά την ημέρα
- Απιξαμπάνη 10 mg δύο φορές την ημέρα για επτά ημέρες ακολουθούμενη από 5 mg δύο φορές την ημέρα (2,5 mg δύο φορές την ημέρα για παρατεταμένη θεραπεία πέραν

των έξι μηνών)

- Εδοξαμπάνη 60 mg μία φορά την ημέρα (μετά από πέντε ημέρες θεραπείας έναρξης φάσης με παρεντερικό παράγοντα)
- Δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα (μετά από πέντε ημέρες θεραπείας έναρξης φάσης με παρεντερικό παράγοντα) [90-94].

Νεφρική δυσλειτουργία

Ενώ τα περισσότερα DOACs αποφεύγονται σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (π.χ., κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] <30 mL/λεπτό όπως εκτιμάται από την εξίσωση Cockcroft-Gault), η απιξαμπάνη έχει επισημανθεί για χρήση σε όλα τα στάδια της νεφρικής νόσου. Στην πρακτική μας, για ασθενείς με ΦΘΕ και εκτιμώμενη CrCl <30 mL/λεπτό, προτιμούμε την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη για τέσσερις έως έξι ημέρες και στη συνέχεια τη συνέχιση της θεραπείας με απιξαμπάνη 5 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα για τη φάση θεραπείας σε ασθενείς. Η μετάβαση με επικαλυπτόμενη βαρφαρίνη είναι μια εναλλακτική λύση στην απιξαμπάνη. Ενώ η απιξαμπάνη χρησιμοποιείται συνήθως σε ασθενείς με ΦΘΕ που έχουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl <30 mL/λεπτό), υπάρχει έλλειψη δεδομένων υψηλής ποιότητας που να την υποστηρίζουν. Η προσέγγισή μας σε αυτόν τον πληθυσμό βασίζεται στην εξασφάλιση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής κατά την έναρξη και στην αποφυγή δόσης φόρτισης 10 mg απιξαμπάνης, η αποτελεσματικότητα της οποίας είναι αβέβαιη στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ΦΘΕ υποδηλώνουν ότι η απιξαμπάνη σε δόση 5 mg δύο φορές την ημέρα παρέχει επαρκή θεραπευτική αντιπηκτική δράση κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας

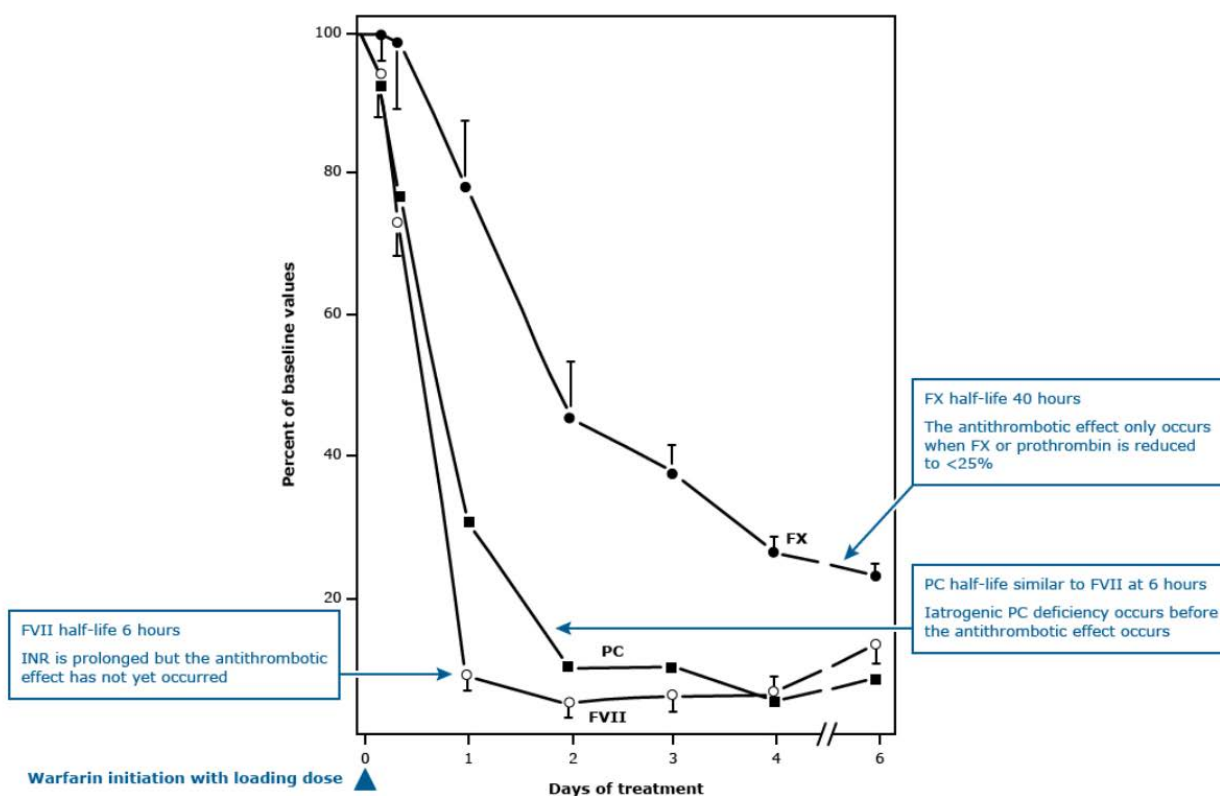
Οι συστάσεις του κατασκευαστή σχετικά με τη συμβατότητα των DOACs με τη χορήγηση μέσω σωλήνα σίτισης ποικίλλουν για κάθε παράγοντα. Για παράδειγμα, η απιξαμπάνη μπορεί να θρυμματιστεί και να εναιωρηθεί σε νερό, ενώ οι κάψουλες δαβιγατράνης δεν πρέπει να ανοίγονται λόγω σημαντικής αύξησης της έκθεσης στο φάρμακο [72,73,95].

Βαρφαρίνη

Δοσολογία — Η βαρφαρίνη είναι ο προτιμώμενος παράγοντας για μη έγκυες ασθενείς

στις οποίες δεν υπάρχουν διαθέσιμοι αναστολείς παράγοντα Χα ή άμεσοι αναστολείς θρομβίνης και για ασθενείς με APS. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η βαρφαρίνη είναι ο προτιμώμενος παράγοντας (αν και η απιξαμπάνη μπορεί επίσης να είναι μια επιλογή, ανάλογα με την ένδειξη) Μπορεί επίσης να προτιμάται σε εκείνους στους οποίους η θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή πρέπει να παρακολουθείται στενά [72-73].

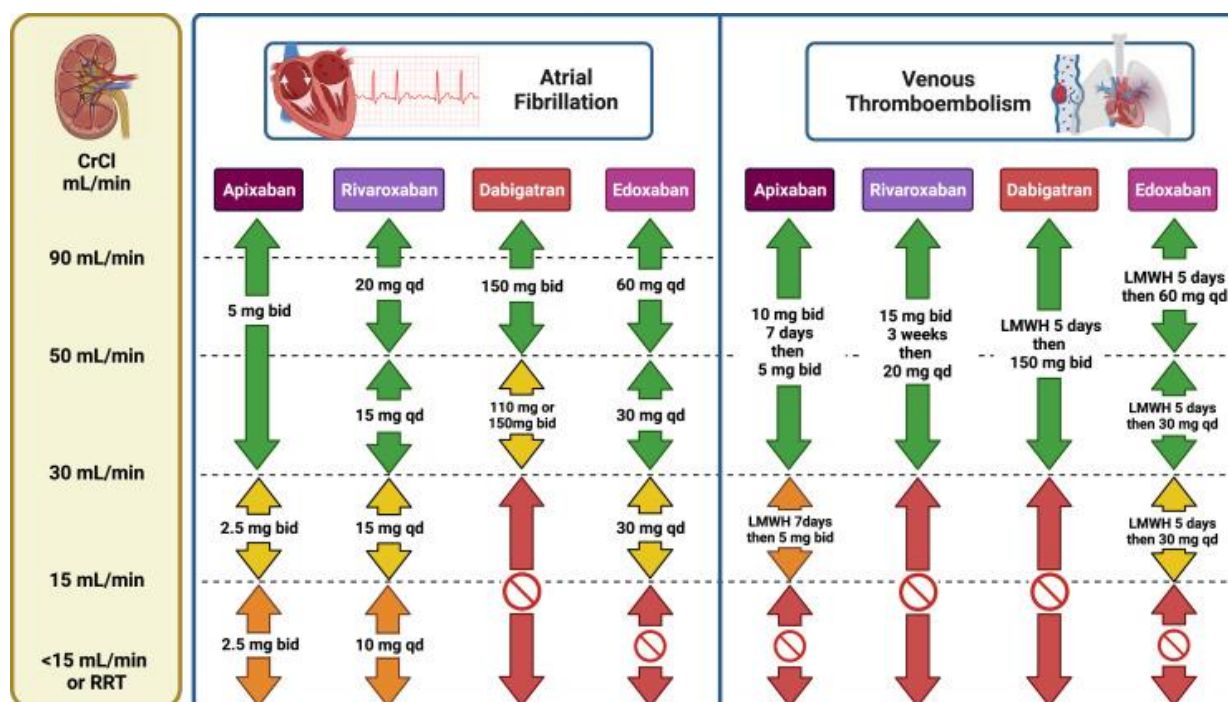
Όταν η βαρφαρίνη επιλέγεται ως παράγοντας για την αντιπηκτική αγωγή στη φάση θεραπείας, γενικά ξεκινά την ίδια ημέρα με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ή UFH (ημέρα 1). Ανεξάρτητα από τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της αρχικής δόσης, η δοσολογία στη συνέχεια προσαρμόζεται μέχρι το INR να βρίσκεται εντός του θεραπευτικού εύρους (2 έως 3· στόχος 2,5) για δύο συνεχόμενες ημέρες. Η παρακολούθηση του INR συνεχίζεται, γενικά με μειωμένη συχνότητα, καθώς επιτυγχάνεται σταθερή δοσολογία. Η βαρφαρίνη δεν μπορεί να χορηγηθεί ως το μόνο αρχικό αντιπηκτικό για τη θεραπεία ασθενών με ΦΘΕ. Όταν επιλέγεται ως αντιπηκτικό φάσης θεραπείας (μακροχρόνιας διάρκειας), πρέπει να συγχορηγείται με ηπαρίνη, ώστε να διασφαλίζεται η πλήρης αντιπηκτική αγωγή. Η πρόωρη διακοπή της ηπαρίνης πριν η βαρφαρίνη έχει αναπτύξει πλήρως την δράση της (δηλαδή, θεραπευτικό INR για δύο ημέρες) μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή προστασία έναντι υποτροπιάζουσας θρόμβωσης. Αυτή η επικάλυψη είναι απαραίτητη επειδή χρειάζονται αρκετές ημέρες για να εξαντληθούν όλοι οι παράγοντες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ (παράγοντες II, VII, IX και X). Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών θεραπείας με βαρφαρίνη, η παράταση του χρόνου προθρομβίνης (PT, όπως αντικατοπτρίζεται από το INR) αντανakλά κυρίως την καταστολή του παράγοντα VII, ο οποίος έχει μικρό χρόνο ημιζωής (ώρες). Είναι σημαντικό ότι αυτό δεν αντιπροσωπεύει επαρκή αντιπηκτική αγωγή επειδή οι πρόσθετοι παράγοντες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ μειώνονται ανεπαρκώς (διαρκεί περίπου πέντε ημέρες με επαρκή δοσολογία). Επιπλέον, η μείωση της πρωτεΐνης C και S εμφανίζεται λίγο μετά τη θεραπεία με βαρφαρίνη και ενδεχομένως δημιουργεί μια προπηκτική κατάσταση. Μαζί, αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν την πιθανότητα υποτροπιάζουσας θρόμβωσης σε περίπτωση που οι ασθενείς δεν λαμβάνουν πλήρως αντιπηκτική αγωγή με παρεντερική ηπαρίνη [96].



DOAC έναντι VKA για τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με ΧΝΝ

Τα περισσότερα DOAC έχουν χρησιμοποιηθεί μόνο στην τυπική δόση. Ο μόνος παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε σε μειωμένη δόση σε ασθενείς με ΧΝΝ ήταν η εδοξαμπάνη. Στη μελέτη HOKUSAI VTE, ασθενείς με CrCl 30–50 mL/min, βάρος <60kg ή όσοι λάμβαναν ισχυρούς αναστολείς της P-gr, έλαβαν edoxaban 30 mg μία φορά την ημέρα, αντί για 60 mg. 36% των ασθενών που έλαβαν μειωμένη δόση εδοξαμπάνης είχαν μέτρια ΧΝΝ. Κανένα από τα μεγάλα RCT με DOAC στο VTE δεν περιλαμβάνει συμμετέχοντες με CrCl <30 mL/min. Επομένως, οι post hoc αναλύσεις που συγκρίνουν τα DOAC με τη βαρφαρίνη αναφέρονται μόνο σε ασθενείς με μέτρια ΧΝΝ. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των τριών αναστολέων του παράγοντα Χα μεταξύ τους σε αυτόν τον πληθυσμό ήταν παρόμοιοι με αυτόν της βαρφαρίνης, αν και δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Η χρήση της εδοξαμπάνης συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίπτωση υποτροπιάζουσας VTE και η χρήση rivaroxaban με χαμηλότερη συχνότητα μείζονος αιμορραγίας μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Αντίθετα, η χρήση dabigatran συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη επίπτωση μείζονος αιμορραγίας. Συστάσεις δοσολογίας με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία και τη γνώμη εμπειρογνομόνων συνοψίζονται στο

παρακάτω σχήμα. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένα δεδομένα και υψηλής ποιότητας μελέτες παρατήρησης σχετικά με τη χρήση DOAC σε ασθενείς με προχωρημένο, μη εξαρτώμενο από την αιμοκάθαρση ΧΝΝ. Στον πληθυσμό της ESKD, οι Wetmore και συνεργάτες αναδρομικά συνέλεξαν 12.206 ασθενείς με ΦΘΕ που έλαβαν είτε βαρφαρίνη είτε αrixaban. Η θεραπεία με Αrixaban συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά υποτροπιάζουσας ΦΘΕ (HR 0,58, 95% CI: 0,43–0,77) ή μείζονα αιμορραγία (HR 0,78; 95% CI: 0,62-0,98) και παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας (HR 1,04, 95% CI: 0,94–1,16), σε σύγκριση με βαρφαρίνη. Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη δόση του arixaban που χρησιμοποιήθηκε. Επομένως, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το arixaban στην ESKD για τη θεραπεία της VTE [97].



Συστάσεις δοσολογίας με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα και τη γνώμη ειδικών για DOAC σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οδηγός χρώματος: πράσινο – συνιστάται. κίτρινο – προτείνεται. πορτοκαλί – πολύ περιορισμένα δεδομένα, χρησιμοποιήστε με προσοχή και αφού λάβετε υπόψη τους κινδύνους και τα οφέλη· κόκκινο – δεν υπάρχουν δεδομένα ή επίσημη αντένδειξη, μην χρησιμοποιείτε. bid, twice daily; CrCl, creatinine clearance; LMWH, low-molecular-weight heparin; qd, once daily; RRT, renal replacement therapy [97]

Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους

Δοσολογία — Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMW) είναι ο προτιμώμενος παράγοντας για όσους δεν είναι εφικτή η θεραπεία με έναν από τους από του

στόματος παράγοντες (π.χ., ασθενείς με κακή ή καθόλου λήψη από το στόμα).

Όταν επιλέγεται υποδόρια ηπαρίνη LMWH για αντιπηκτική αγωγή φάσης θεραπείας και η UFH είναι το αρχικό αντιπηκτικό που χρησιμοποιείται, η ηπαρίνη LMWH μπορεί να χορηγηθεί και η έγχυση UFH να διακοπεί αμέσως.

Η δοσολογία της ηπαρίνης LMW εξατομικεύεται ανάλογα με κάθε προϊόν και περιγράφεται ξεχωριστά.

Φονταπαρινούξη

Η φονταπαρινούξη αποτελεί εναλλακτική λύση στην ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους όταν η τελευταία αντενδείκνυται σε ασθενείς με θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη (HIT). Κατά τη μετάβαση από την αρχική αντιπηκτική αγωγή με UFH, μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια φονταπαρινούξη και η έγχυση UFH να διακοπεί αμέσως. Η φονταπαρινούξη συνήθως χορηγείται σύμφωνα με τη συνήθη αρχική δόση. Η υποδόρια φονταπαρινούξη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/λεπτό}$) και μπορεί να συσσωρευτεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl 30 έως 50 mL/λεπτό). Η φονταπαρινούξη είναι λιγότερο καλά μελετημένη από την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ως αντιπηκτικό φάσης θεραπείας. Μια μετα-ανάλυση πεντασακχαριτών που περιελάμβανε fondaparinux ανέφερε επίσης παρόμοια αποτελεσματικότητα όταν η fondaparinux χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βαρφαρίνη [98].

Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (υποδόρια)

Η υποδόρια UFH μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική λύση σε ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν να λάβουν βαρφαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (π.χ., ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν μπορούν να λάβουν από του στόματος φαρμακευτική αγωγή). Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής για κίνδυνο αιμορραγίας [74].

Risk factors*			
▪ Age >65 years ▪ Age >75 years ▪ Previous bleeding ▪ Cancer ▪ Metastatic cancer ▪ Renal failure ▪ Liver failure ▪ Thrombocytopenia ▪ Previous stroke ▪ Diabetes ▪ Anemia ▪ Antiplatelet therapy ▪ Poor anticoagulant control ▪ Comorbidity and reduced functional capacity ▪ Recent surgery[¶] ▪ Frequent falls ▪ Alcohol abuse			
Estimated absolute risk of major bleeding (%)			
Categorization of risk of bleeding ^Δ	Low risk [◇] (0 risk factors)	Moderate risk [◇] (1 risk factor)	High risk [◇] (≥2 risk factors)
Anticoagulation 0 to 3 months[§]			
Baseline risk (%)	0.6	1.2	4.8
Increased risk (%)	1	2	8
Total risk (%)	1.6 [§]	3.2	12.8 [¶]
Anticoagulation after first 3 months[‡]			
Baseline risk (%/years)	0.3 [‡]	0.6	≥2.5
Increased risk (%/years)	0.5	1	≥4
Total risk (%/years)	0.8**	1.6**	≥6.5

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια αντιπηκτικών στη θεραπεία και προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: συστηματική ανάλυση και μετα-ανάλυση

Σύγκριση αντιπηκτικών σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Θεραπεία στην οξεία φάση.

Σε σύνολο 3475 ασθενών που περιλήφθηκαν στη μετά-ανάλυση, σε σύνολο 11 μελετών, έγιναν 4 ζεύγη συγκρίσεων: NOACs έναντι VKA, LMWH έναντι VKA, LMWH έναντι UFH και NOACs έναντι LMWH. Σε ότι αφορά θέματα ασφαλείας, τα NOACs σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τις LMWH (RR 1.29, 95%CI 1.04–1.60). μεταξύ των υπολοίπων ζευγαριών δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.

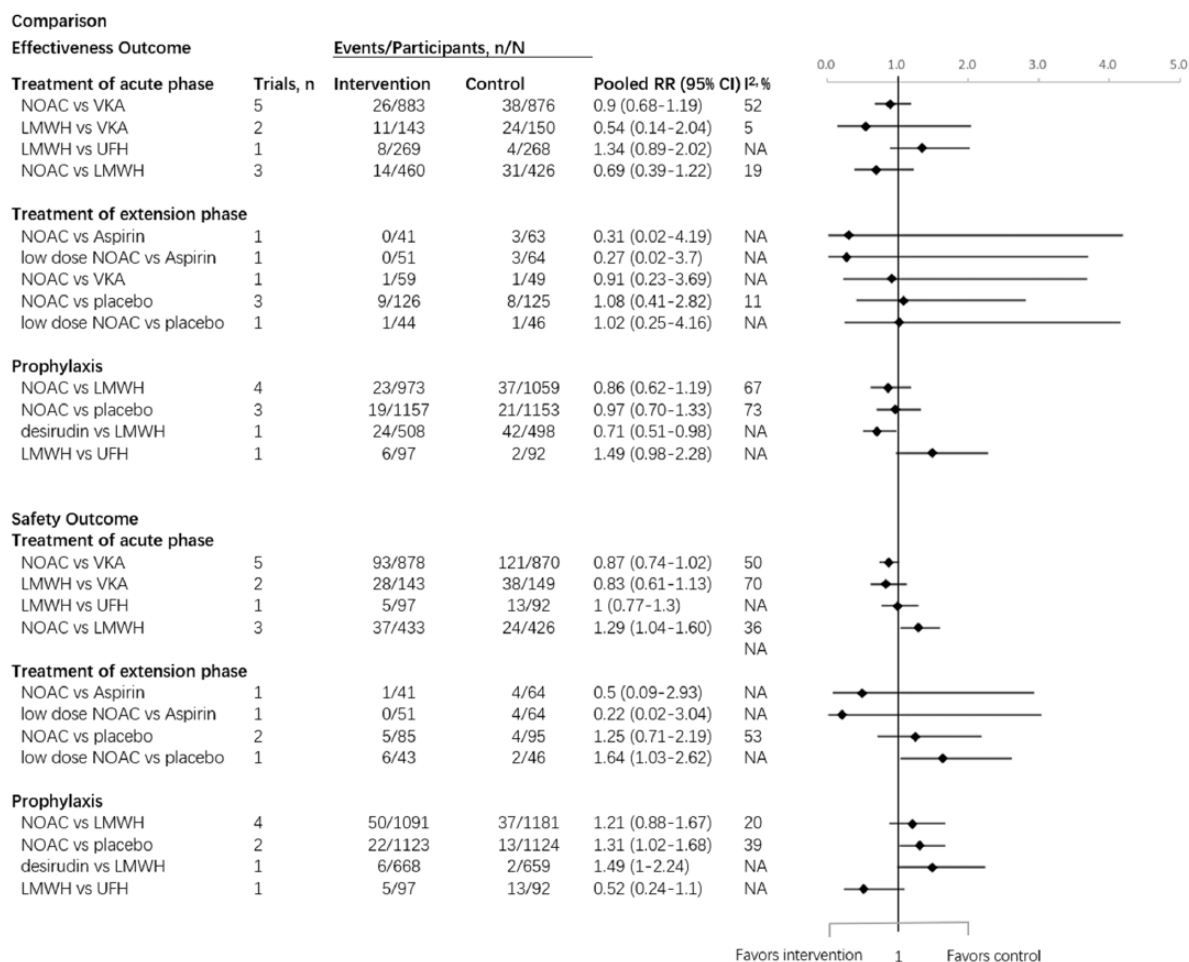
Θεραπεία στην παρατεταμένη φάση

Σε σύνολο 6 μελετών και 668 ασθενών, πέντε ζεύγη συγκρίσεων έγιναν: NOACs έναντι aspirin, χαμηλότερη δοσολογία NOACs έναντι aspirin, NOACs έναντι VKA, NOACs έναντι placebo, και χαμηλότερη δοσολογία NOACs έναντι placebo. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν προέκυψε. Σε ότι αφορά την ασφάλεια, το placebo

παρουσίασε μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με την ομάδα χαμηλότερη δοσολογία NOACs (RR 1.64, 95%CI 1.03– 2.62), ενώ στα υπόλοιπα ζεύγη δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή

Σε σύνολο 9 μελετών, περιλήφθηκαν 5537 ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Τέσσερα ζεύγη αναλύσεων: NOACs έναντι aspirin, χαμηλότερη δοσολογία NOACs έναντι aspirin, NOACs έναντι VKA, NOACs έναντι placebo and χαμηλότερη δοσολογία NOACs έναντι placebo. Η δεσιρουδίνη σε σύγκριση με τις LMWH, σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο επανεμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (RR 0.71, 95%CI 0.51– 0.98) με υψηλότερο κίνδυνο όμως αιμορραγιών (RR 1.49, 95%CI 1.00–2.24). στο μεταξύ, τα NOACs αυξάνουν στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με το placebo (RR 1.31, 95%CI 1.02–1.68) [31].



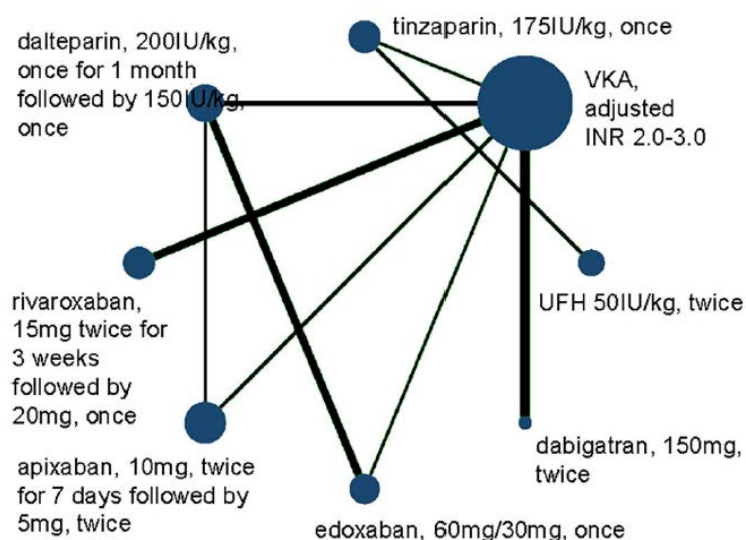
Σύγκριση διαφορετικών αντιπηκτικών σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια NOAC, novel oral anticoagulants; VKA, vitamin K antagonist; LMWH, low molecular heparin; UFH, unfractionated heparin [31]

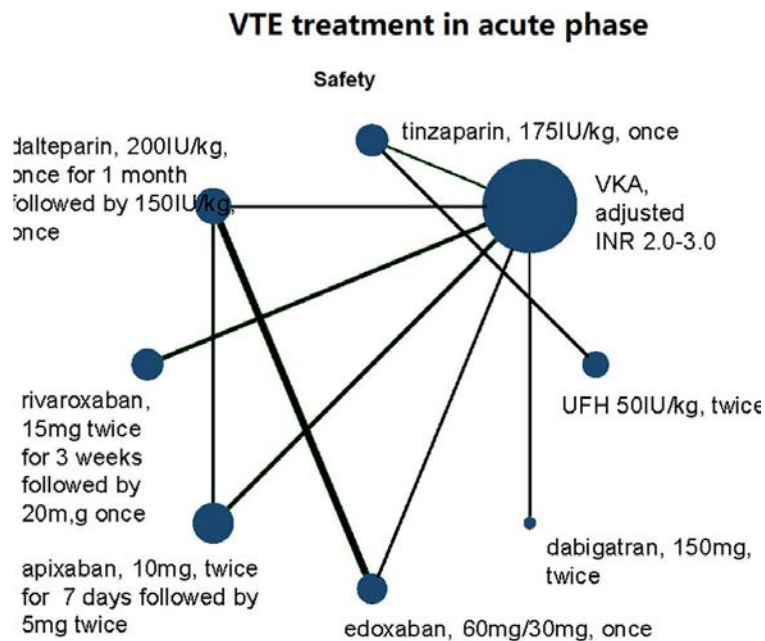
Ακόμα μία μετά ανάλυση για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία

Θεραπεία VTE σε οξεία φάση

Περιλήφθηκαν 10 μελέτες που επικεντρώνονται στην οξεία φάση, σε σύνολο 3.200 ασθενείς. Επτά από τις 10 μελέτες περιείχαν βαρφαρίνη (προσαρμοσμένο INR 2.0–3.0), και οι υπόλοιπες άλλες θεραπείες και δόσεις των χορηγούμενων φαρμάκων ήταν: UFH (50 I U/kg, δύο φορές την ημέρα), τινζαπαρίνη (1,75 I U/kg, μία φορά την ημέρα), δαλτεπαρίνη (2,00 I U/kg, μία φορά την ημέρα), rivaroxaban (20 mg, μία φορά την ημέρα), apixaban (10mg, δύο φορές την ημέρα), edoxaban (60mg, μία φορά την ημέρα για φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 30 mg, μία φορά την ημέρα για ασθενείς με RI), και dabigatran etexilate (150 mg, δύο φορές την ημέρα). Σε σύγκριση με το dabigatran etexilate, το apixaban (RR 5,90, 95% CI 1,00–34,60) και το rivaroxaban (RR 6,18, 95% CI 1,17–32,75) συσχετίστηκαν με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή υποτροπή σε οξεία φάση. Αντίθετα, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δαλτεπαρίνη μπορεί να έχουν χαμηλότερο κίνδυνο (RR 0,18, 95% CI 0,03–0,95 σε σχέση με την τινζαπαρίνη, RR 0,16, 95% CI 0,04–0,67 σε σχέση με τη βαρφαρίνη) Τέλος, το apixaban μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο σε σχέση με την UFH (RR 0,07, 95% CI 0,01–0,49). Τα ομαδοποιημένα διαγράμματα κατάταξης έδειξαν ότι η βαρφαρίνη είχε μεγαλύτερη πιθανότητα για πιο αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία σε σχέση με τις άλλες θεραπείες στην οξεία φάση, και η δευτερεύουσα θεραπεία ήταν το rivaroxaban [99].

VTE treatment in acute phase

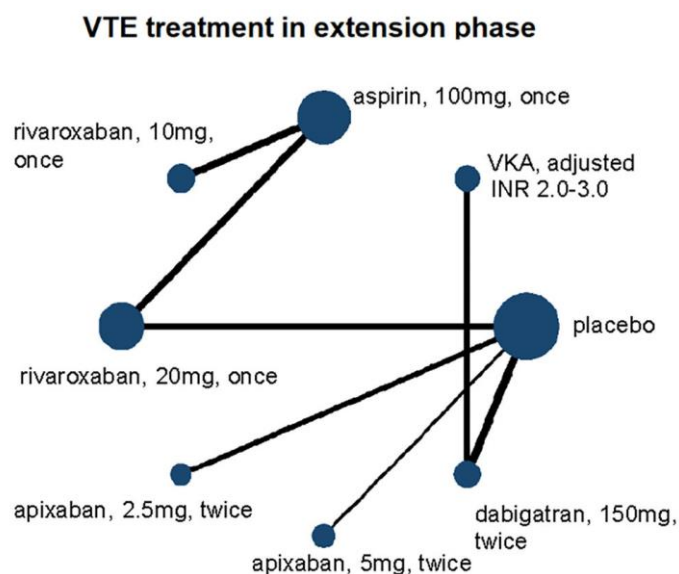


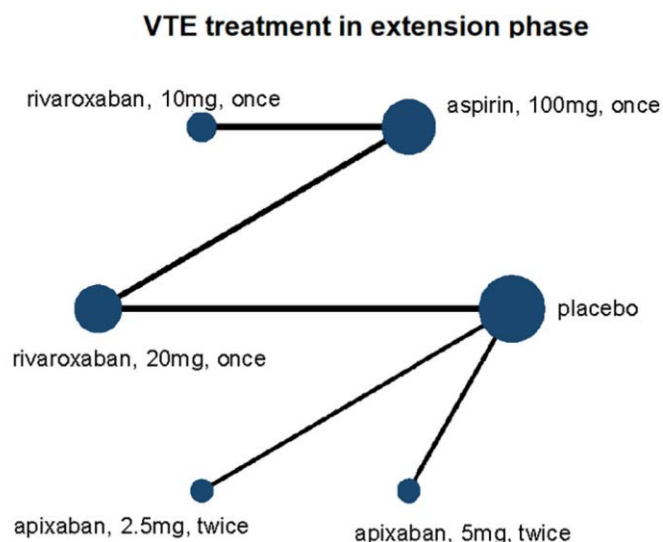


Όλα τα φάρμακα καταγράφονται με τις ημερήσιες δόσεις τους
 VTE, venous thrombus embolism; VKA, vitamin K antagonist.

Θεραπεία VTE σε παρατεταμένη φάση

Συνολικά οκτώ διαφορετικές θεραπείες σε τέσσερις μελέτες με 488 ασθενείς. Σύμφωνα με τα ομαδοποιημένα διαγράμματα κατάταξης, η ασπιρίνη είχε την υψηλότερη πιθανότητα για την πιο αποτελεσματική και ασφαλέστερη θεραπεία από τις υπόλοιπες θεραπείες σε παρατεταμένη φάση, ακολουθούμενη από apixaban [99].



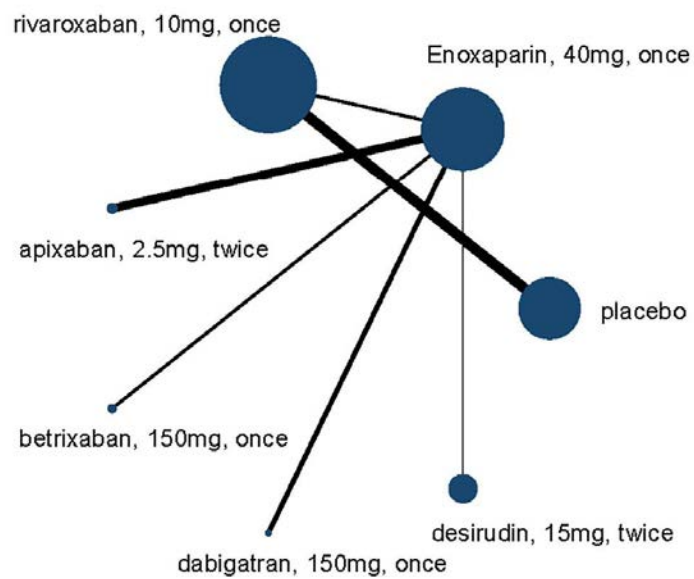


Όλα τα φάρμακα καταγράφονται με τις ημερήσιες δόσεις τους
 VTE, venous thrombus embolism; VKA, vitamin K antagonist.

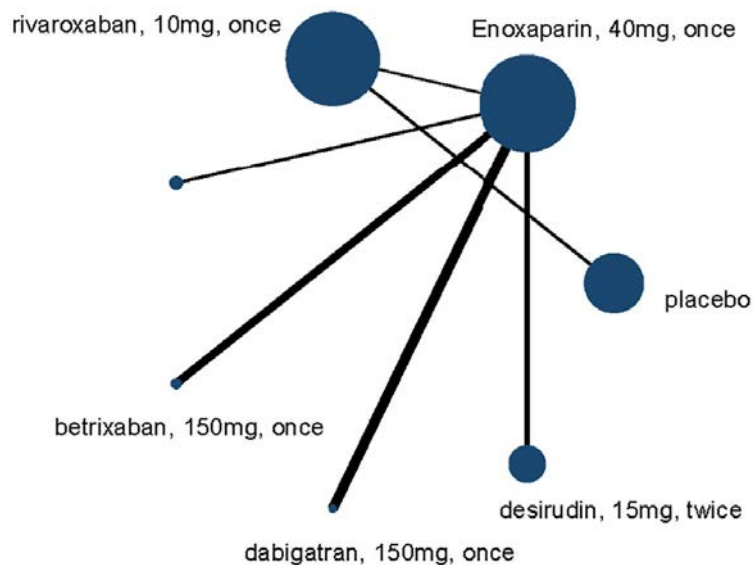
Προφύλαξη από VTE

Περιλήφθηκαν επτά διαφορετικές θεραπείες από επτά μελέτες που αφορούσαν 5.284 ασθενείς με ΦΘΕ με ΑΚΙ. Σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη, η δεσιρουδίνη συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης VTE (RR 0,56, 95% CI 0,34–0,91); ωστόσο, αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με dabigatran etexilate (RR 28,93, 95% CI 1,09–768,32). Ο κίνδυνος αιμορραγίας στην προφύλαξη από ΦΘΕ ήταν χαμηλότερος για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε dabigatran etexilate από εκείνους με rivaroxaban (RR 0,05, 95% CI 0,00–0,86) και ήταν υψηλότερο για αυτούς με rivaroxaban παρά με ενοξαπαρίνη (RR 2,20, 95% CI 1,25–3,88), αν και η αποτελεσματικότητα ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο. Ομαδοποιημένα διαγράμματα κατάταξης δείχνουν ότι το betrixaban μπορεί να έχει την υψηλότερη πιθανότητα της πιο αποτελεσματικής και ασφαλέστερης θεραπείας από τις άλλες θεραπείες στη φάση της προφύλαξης [99].

VTE prophylaxis



VTE prophylaxis



Όλα τα φάρμακα καταγράφονται με τις ημερήσιες δόσεις τους
VTE, venous thrombus embolism; VKA, vitamin K antagonist.

ΠΙΘΑΝΕΣ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

Οσοκιμάμπη Osocimab

Η οσοκιμάμπη (BAY 1213790) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται δίπλα στην ενεργό θέση του παράγοντα XIa και την εμποδίζει να ενεργοποιήσει τον

παράγοντα IX (αλλοστερική αναστολή). Ο χρόνος ημιζωής της οσοκιμάμπης είναι 30 έως 44 ημέρες, επιτρέποντας τη χορήγηση εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης για χειρουργική θρομβοπροφύλαξη. Για παρατεταμένη χρήση, η οσοκιμάμπη χορηγείται υποδορίως μία φορά το μήνα. Μια δοκιμή του 2024 τυχαιοποίησε 704 συμμετέχοντες με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση για να λάβουν οσοκιμάμπη (χαμηλότερη δόση ή υψηλότερη δόση) ή εικονικό φάρμακο για έως και 18 μήνες (ελάχιστη περίοδος θεραπείας έξι μηνών) . Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η οσοκιμάμπη δεν αύξησε το ποσοστό κλινικά σχετικής αιμορραγίας (11 από τους 224 ασθενείς [5%] με υψηλή δόση οσοκιμάμπης, 16 από τους 232 ασθενείς [7%] με χαμηλή δόση οσοκιμάμπης και 18 από τους 230 ασθενείς [8%] που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης παρόμοια μεταξύ των ομάδων (51% με χαμηλή δόση osocimab, 47% με υψηλή δόση osocimab και 43% με εικονικό φάρμακο) [100-101].

Φεσομερσένη Fesomersen

Η φεσομερσένη είναι ένα ολιγονουκλεοτίδιο (ASO) συζευγμένο με υποδοχέα παράγοντα XI που αναστέλλει τη σύνθεση του παράγοντα XI στο ήπαρ, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα του παράγοντα XI στην κυκλοφορία . Σε μια δοκιμή που τυχαιοποίησε 307 συμμετέχοντες με νεφρική ανεπάρκεια σε αιμοκάθαρση που έλαβαν υποδόρια φεσομερσένη σε δόση 40, 80 ή 120 mg ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο μία φορά το μήνα για έως και 12 μήνες, η φεσομερσένη προκάλεσε δοσοεξαρτώμενη μείωση στα επίπεδα του παράγοντα XI . Το ποσοστό ενός σύνθετου τελικού σημείου μείζονος αιμορραγίας και κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας δεν αυξήθηκε με την κλιμάκωση των δόσεων φεσομερσένης (6,5, 5,1 και 3,9 τοις εκατό στα 40, 80 και 120 mg, αντίστοιχα) έναντι του εικονικού φαρμάκου (4 τοις εκατό) [102-103].

Gruticibart (AB023)

Το Gruticibart (AB023) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με τον παράγοντα XI και αποτρέπει την ενεργοποίησή του από τον παράγοντα XIa, δρώντας έτσι ως αναστολέας του παράγοντα XIa. Το Gruticibart μπορεί να επιτρέψει τον καλύτερο διαχωρισμό της θρόμβωσης από την αιμόσταση αφήνοντας άθικτη την ενεργοποίηση του παράγοντα XI από τη θρομβίνη. Σε μικρές δοκιμές ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση χωρίς ηπαρίνη ή με καρκίνο

που υποβάλλονται σε τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, το gruticibart μείωσε την πήξη ή τη θρόμβωση του καθετήρα [104-106].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παραπάνω ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας μπορούμε να εξάγουμε αρκετά συμπεράσματα. Όσο αφορά την προφύλαξη έναντι ΦΘΕ, οι μελέτες προκρίνουν τη χρήση των LMWH με προτίμηση στους παράγοντες με τη μικρότερη εξάρτηση από τη νεφρική λειτουργία όπως η τινζαπαρίνη και ιδιαίτερα σε συνυπάρχουσα κακοήθεια. Η UFH δε χρειάζεται προσαρμογή στη νεφρική λειτουργία, είναι φθηνή, αλλά χρειάζεται τακτική παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων λόγω αυξημένου κινδύνου για HIT. Η ενοξαπαρίνη σχετίστηκε με μεγαλύτερο αιμορραγικό κίνδυνο σε σχέση με την UFH δίχως επιπλέον θεραπευτικό όφελος. Η LMWH φονταπαρινούξη απαιτεί μείωση δόσης σε κάθαρση κρεατινίνης 20-50ml/min. Το Dabigatran δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min. Το arixaban μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση <30ml/min, όπως επίσης και το rivaroxaban. Στην κοιλιακή μαρμαρυγή το rivaroxaban χρειάζεται μείωση της δόσης του σε κάθαρση κρεατινίνης <50ml/min.

Οι μηχανικές μέθοδοι για την πρόληψη της ΦΘΕ ενδείκνυνται κυρίως σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή στους οποίους αντενδείκνυται η αντιπηκτική αγωγή.

Σε ότι αφορά την θεραπεία ΦΘΕ: στην οξεία φάση της θρόμβωσης ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη και κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min προτιμάται η UFH, το arixaban σε όλα τα στάδια νεφρικής βλάβης αλλά κι οι LMWH ιδιαίτερα στην εγκυμοσύνη αλλά και ανάλογα με τον παράγοντα που έχει επιλεγεί για συνέχιση θεραπείας. Η φονταπαρινούξη χρειάζεται τροποποίηση δόσης και αποτελεί εναλλακτική λύση. Rivaroxaban και arixaban δύναται να χρησιμοποιηθούν και ως μονοθεραπεία, ενώ το dabigatran και edoxaban μόνον αν προηγηθεί 5ημερη χορήγηση ηπαρίνης.

Στην παρατεταμένη φάση θεραπείας: χρησιμοποιούνται κυρίως DOAC. Arixaban ή βαρφαρίνη. Η τελευταία προτιμάται σε μη έγκυες, σε αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο και σε νεφρική δυσλειτουργία κα σε σχέση με το edoxaban φάνηκαν το ίδιο ασφαλή. LMWH σε αδυναμία λήψης από του στόματος αγωγής, φονταπαρινούξη εναλλακτικά σε περίπτωση HIT και θρομβοπενίας, και κλασσική ηπαρίνη όπου δεν μπορεί να ληφθεί ή προηγούμενη αγωγή.

Η επιλογή του αντιπηκτικού για θεραπευτική χρήση σε ασθενείς με VTE και συνυπάρχουσα ONB και με υψηλό αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο παραμένει αμφιλεγόμενη. Ο Ha και συνεργάτες, διεξήγαγαν ενδελεχή μετα-ανάλυση αντιπηκτικών μεταξύ ασθενών με ΧΝΝ το 2019 αλλά δεν ανέδειξε ούτε ένα αντιπηκτικό με την καλύτερη ισορροπία αποτελεσματικότητας-ασφάλειας για ασθενείς με VTE. Η φαρμακοκινητική των αντιπηκτικών στην VTE σε ασθενείς με ONB χαρακτηρίζονται από μειωμένη νεφρική κάθαρση, παρατεταμένο χρόνο ημιζωής αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο αιμορραγίας. Συγκεκριμένα, από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιπηκτικά, οι LMWH πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ONB για τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας. Επομένως, οι οδηγίες προτείνουν μια προσαρμοσμένη δόση LMWH ανάλογα με τα επίπεδα του anti-Xa, που πρέπει να παρακολουθούνται. Με αυτόν τον τρόπο η προσαρμοσμένη δόση LMWH είναι πιο ασφαλής, ακόμη και για ασθενείς με σοβαρή ONB. Άλλωστε διαφορετικά είδη των LMWH έχουν διαφορετικά μοριακά βάρη και βιοδραστικότητες. Για παράδειγμα, μελέτες διαπίστωσαν ότι η τινζαπαρίνη (LMWH πάνω από περίπου 5.000 Da) ήταν λιγότερο πιθανό να συσσωρευτεί από την ενοξαπαρίνη (LMWH κάτω περίπου 5.000 Da) σε άτομα με ONB. Επομένως, η LMWH με μικρότερη εξάρτηση από τη νεφρική κάθαρση προτιμάται στην κλινική πράξη. Τα NOAC σε σύγκριση με το VKA, έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση του κινδύνου ΦΘΕ και γενικά χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας (ειδικά ενδοκράνια) στο γενικός πληθυσμό. Οι Harel και συνεργάτες, απέδειξαν ότι μεταξύ ασθενών με ΧΝΝ (που ορίστηκε ως CrCl $\leq$ 50 ml/min), δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ NOACs και VKA. Τα NOAC ήταν συγκρίσιμα με το VKA ως προς την αποτελεσματικότητα, αλλά ανώτερα από αυτά όσον αφορά την ασφάλεια. Ωστόσο, οι NOAC συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας από τις LMWH κατά την οξεία φάση. Επιπλέον, δεδομένων των διαφορών σε νεφροεξαρτώμενη απέκκριση, οι κίνδυνοι αιμορραγίας μεταξύ διαφορετικών NOAC ποικίλλουν. Για παράδειγμα, το dabigatran απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών, επομένως είναι πιο πιθανό να συσσωρευτεί. Γενικά, οι LMWH θα ήταν η βέλτιστη επιλογή τόσο στην αποτελεσματικότητα όσο και στην ασφάλεια για τους ασθενείς με ONB, για θεραπεία ή προφύλαξη από VTE. Ανεπιθύμητα συμβάματα εμφανίστηκαν πιο συχνά όταν χορηγούνται VKA στην οξεία φάση ή NOACs σε προφύλαξη, ενώ οι LMWH είναι εξίσου αποτελεσματικές σε ασθενείς με ONB όσο και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σύμφωνα με τρέχουσες

κατευθυντήριες οδηγίες, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια συνιστούνταν UFH [31] .

Κάποιες άλλες μελέτες, από την άλλη πλευρά, προτείνουν τα VKA ασφαλέστερα και αποτελεσματικότερα στη θεραπεία ΦΘΕ κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης, και την ασπιρίνη στη θεραπεία στην παρατεταμένη φάση. Επίσης προτείνουν, arixaban και betrixaban στην προφύλαξη από VTE και ακολουθεί η ενοξαπαρίνη. Φαρμακοκινητικές μελέτες προτείνουν τη συσχέτιση των επιπέδων κάθαρσης κρεατινίνης και των επιπέδων anti-Xa και οι οδηγίες συνιστούν την παρακολούθηση της δραστηριότητας αυτού όταν χορηγούνται LMWH σε ασθενείς με ONB [99].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες υποδηλώνουν σθεναρά ότι απαιτούνται νέες RCT για νέα και ισχυρά στοιχεία. Πρέπει να σημειωθεί ακόμα ότι σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς η φαρμακευτική αγωγή από του στόματος ή από τον ρινογαστρικό σωλήνα δεν αποτελεί ασφαλή επιλογή λόγω της συχνής δυσασποροφησης των χαπιών από τον στόμαχο αλλά και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με τα συνχορηγούμενα φάρμακα. Σε πραγματικές συνθήκες, οι περισσότεροι ασθενείς με CrCl < 30 mL/min λαμβάνουν LMWH, επομένως, περισσότερες έρευνες φαρμακοκινητικής είναι απαραίτητες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Israa Harjan Mohsen, Raoof Jabbar Maarooof, Athraa HarjanMohsen. Renal Failure, Types, Causes and Etiology: A Review Article. International journal of medical science and clinical research studies. 2023 Aug 19;03(08)
2. Beer R. Acute kidney injury. InnovAiT Education and inspiration for general practice. 2022 Oct 21;15(11):634–41.
3. Slaterry L, Flood L. Acute kidney injury in the critically unwell patient. Anaesthesia & intensive care medicine/Anaesthesia and intensive care medicine. 2023 Dec 1;
4. Muaddi L, Ledgerwood C, Sheridan R, Dumont T, Nashar K. Acute Renal Failure and Its Complications, Indications for Emergent Dialysis, and Dialysis Modalities. Critical Care Nursing Quarterly. 2022 Jul;45(3):258–65.
5. Dong L, Xie YL, Zhang RT, Hu QY. Models of sepsis-induced acute kidney injury. Life Sciences. 2024 Sep;352:122873
6. McMahon MJ, Collen JF, Chung KK, Stewart IJ, Al-Eid H, Moores LK, et al. Acute Kidney Injury During Hospitalization Increases the Risk for Venous Thromboembolism. Chest. 2020 Oct;
7. Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgicalcritically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. Crit Care Med 2005; 33:1565.
8. Khouli H, Shapiro J, Pham VP, et al. Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis inthe medical intensive care unit. J Intensive Care Med 2006; 21:352.

9. Laporte S, Mismetti P. Epidemiology of thrombotic risk factors: the difficulty in using clinical trials to develop a risk assessment model. *Crit Care Med* 2010; 38:S10.
10. Ortel TL. Acquired thrombotic risk factors in the critical care setting. *Crit Care Med* 2010;38:S43.
11. Wu C, Lee AY. Malignancy and venous thrombosis in the critical care patient. *Crit Care Med* 2010; 38:S64.
12. Castellucci LA, Wells PS, Duffett L. Nonleg venous thrombosis in critically ill adults. *JAMA* 2015; 313:411.
13. Lim W, Meade M, Lauzier F, et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients*. *Crit Care Med* 2015; 43:401.
14. Ho KM, Chavan S, Pilcher D. Omission of early thromboprophylaxis and mortality in critically ill patients: a multicenter registry study. *Chest* 2011; 140:1436
15. Gibson CD, Colvin MO, Park MJ, et al. Prevalence and Predictors of Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Medical Patients Who Underwent Diagnostic Duplex Ultrasonography. *J Intensive Care Med* 2020; 35:1062
16. Genovesi S, Camm AJ, Covic A, Burlacu A, Meijers B, Franssen C, et al. Treatment strategies of the thromboembolic risk in kidney failure patients with atrial fibrillation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* [Internet]. 2024;39(8):1248–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38816212/>
17. Hull RD, Hirsh J, Sackett DL, Stoddart GL. Cost-effectiveness of primary and secondary prevention of fatal pulmonary embolism in high-risk surgical patients. *Can Med Assoc J* 1982; 127:990.
18. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:381S.
19. Meyer CS, Blebea J, Davis K Jr, et al. Surveillance venous scans for deep venous thrombosis in multiple trauma patients. *Ann Vasc Surg* 1995; 9:109.
20. Schellong SM, Beyer J, Kakkar AK, et al. Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis after major orthopaedic surgery: the VENUS study. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1431
21. Spyropoulos AC, McGinn T, Khorana AA. The use of weighted and scored risk assessment models for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 108:1072.
22. Greene MT, Spyropoulos AC, Chopra V, et al. Validation of Risk Assessment Models of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Am J Med* 2016;129:1001.e9.
23. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2450.
24. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020; 4:e59.
25. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open* 2017; 1:e56.

26. Nendaz M, Spirk D, Kucher N, et al. Multicentre validation of the Geneva Risk Score for hospitalised medical patients at risk of venous thromboembolism. *Explicit Assessment of Thromboembolic Risk and Prophylaxis for Medical PATients in SwitzErland (ESTIMATE)*. *Thromb Haemost* 2014; 111:531.
27. Häfliger E, Kopp B, Darbellay Farhoumand P, et al. Risk Assessment Models for Venous Thromboembolism in Medical Inpatients. *JAMA Netw Open* 2024; 7:e249980.
28. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg* 2010; 199:S3.
29. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011; 139:69.
30. Lauzier F, Arnold DM, Rabbat C, et al. Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis. *Intensive Care Med* 2013; 39:2135.
31. Ma S, Fan G, Xu F, Zhang X, Chen Y, Tao Y, et al. Efficacy and safety of anticoagulant for treatment and prophylaxis of VTE patients with renal insufficiency: a systemic review and meta-analysis. *Thrombosis journal*. 2024 Feb 5; 22(1).
32. Spyropoulos AC, Mahan C. Venous thromboembolism prophylaxis in the medical patient: controversies and perspectives. *Am J Med* 2009; 122:1077.
33. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; 83:14.
34. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22:31.
35. Bump GM, Dandu M, Kaufman SR, et al. How complete is the evidence for thromboembolism prophylaxis in general medicine patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Med* 2009; 4:289.
36. McGarry LJ, Stokes ME, Thompson D. Outcomes of thromboprophylaxis with enoxaparin vs. unfractionated heparin in medical inpatients. *Thromb J* 2006; 4:17.
37. Laporte S, Liotier J, Bertoletti L, et al. Individual patient data meta-analysis of enoxaparin vs. unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention in medical patients. *J Thromb Haemost* 2011; 9:464.
38. Greig MF, Rochow SB, Crilly MA, Mangoni AA. Routine pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in frail older hospitalised patients: where is the evidence? *Age Ageing* 2013; 42:428.
39. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD003747.
40. Lilly CM, Liu X, Badawi O, et al. Thrombosis prophylaxis and mortality risk among critically ill adults. *Chest* 2014; 146:51.
41. Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Advances* 2018; 3:257.
42. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College

- of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e24S.
43. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: Available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1064.
 44. UpToDate Lexidrug. More information available at <https://online.lexi.com/>.
 45. Enoxaparin sodium injection. US FDA approved prescribing information (revised October, 2013). Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020164s102lbl.pdf.
 46. Dalteparin sodium injection. US FDA approved prescribing information (revised May, 2019). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020287s072lbl.pdf.
 47. Nadroparin calcium injection. Canada product monograph (revised January 2019). Available at: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00049107.PDF.
 48. Tinzaparin sodium injection. Canada product monograph (May 26, 2017). Available at: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040736.PDF.
 49. Fioretti AM, Tiziana Leopizzi, Agata Puzzovivo, Giotta F, Lorusso V, Luzzi G, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Not All Low-Molecular-Weight Heparins Are the Same, Focus on Tinzaparin, A Narrative Review. *International Journal of Clinical Practice*. 2022 Jul 19;2022:1–8.
 50. Vathiotis IA, Syrigos NK, Dimakakos EP. Tinzaparin Safety in Patients With Cancer and Renal Impairment: A Systematic Review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021 Jan 1;27.
 51. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest* 2007; 131:507.
 52. Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH. Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest* 2011; 140:374.
 53. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330.
 54. DeBiase C, Giuliano CA, Doshi M, Ganoff M, Alexander Paxton R. Enoxaparin versus unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in renally impaired ICU patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2021 Mar 16;41(5):424–9.
 55. Ageno W, Riva N, Noris P, et al. Safety and efficacy of low-dose fondaparinux (1.5 mg) for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients with renal impairment: the FONDAIR study. *J Thromb Haemost* 2012; 10:2291.
 56. Di Nisio M, Porreca E. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients: focus on the clinical utility of (low-dose) fondaparinux. *Drug Design, Development and Therapy*. 2013 Sep;973.
 57. Cowell RPW. *Postgrad Med J* 2014;90:529–539. doi:10.1136/postgradmedj-2013-132474
 58. Ashton V, Kerolus-Georgi S, Moore KT. The Pharmacology, Efficacy, and Safety of Rivaroxaban in Renally Impaired Patient Populations. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2021 Mar 13

59. Cove C. Current and emerging strategies in the management of venous thromboembolism: benefit–risk assessment of dabigatran. *Vascular Health and Risk Management*. 2015 May;271.
60. Almajdi A, Almutairi S, Alharbi M. Safety and efficacy of apixaban versus low-molecular weight heparin or vitamin-K antagonists for venous thromboembolism treatment in patients with severe renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2023 Aug 7];229:77–85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384823002086>
61. Olie RH, Winckers K, Rocca B, Ten Cate H. Oral Anticoagulants Beyond Warfarin. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* [Internet]. 2024 Jan 23;64:551–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37758192/>
62. Hahn K, Lamparter M. Prescription of DOACs in Patients with Atrial Fibrillation at Different Stages of Renal Insufficiency. *Advances in Therapy*. 2023 Aug 18;40(10):4264–81.
63. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e195S.
64. Roberts VC, Sabri S, Beeley AH, Cotton LT. The effect of intermittently applied external pressure on the haemodynamics of the lower limb in man. *Br J Surg* 1972; 59:223.
65. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 1997; 226:306.
66. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multi centre randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:516.
67. André C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. *Eur J Neurol* 2007; 14:21.
68. Pour AE, Keshavarzi NR, Purtill JJ, et al. Is venous foot pump effective in prevention of thromboembolic disease after joint arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty* 2013;28:410.
69. Corley GJ, Broderick BJ, Nestor SM, et al. The anatomy and physiology of the venous foot pump. *Anat Rec (Hoboken)* 2010; 293:370.
70. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, et al. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med* 2019; 380:1305
71. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Compendium and Review of CHEST Guidelines 2012-2021. *Chest* 2024; 166:388
72. Ifeanyi J, See S. A Review of the Safety and Efficacy of Apixaban in Patients With Severe Renal Impairment. *Sr Care Pharm* 2023; 38:86.
73. Ellenbogen MI, Ardeshirrouhanifard S, Segal JB, et al. Safety and effectiveness of apixaban versus warfarin for acute venous thromboembolism in patients with end-stage kidney disease: A national cohort study. *J Hosp Med* 2022; 17:809
74. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American

- College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e419S.
75. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146:211
 76. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 312:1122.
 77. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD001100
 78. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140:867.
 79. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162:1833.
 80. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119:874.
 81. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992; 152:1589.
 82. Fennerty AG, Thomas P, Backhouse G, et al. Audit of control of heparin treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:27.
 83. Hylek EM, Regan S, Henault LE, et al. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; 163:621.
 84. Prucnal CK, Jansson PS, Deadmon E, et al. Analysis of Partial Thromboplastin Times in Patients With Pulmonary Embolism During the First 48 Hours of Anticoagulation With Unfractionated Heparin. *Acad Emerg Med* 2020; 27:117.
 85. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e152S
 86. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296:935
 87. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, Galilei Investigators. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164:1077.
 88. Jones A, Swan D, Lisman T, et al. Anticoagulation in chronic kidney disease: current status and future perspectives. *J Thromb Haemost* 2024; 22:323.
 89. MacLean S, Mulla S, Akl EA, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e1S
 90. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363:2499.

91. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287.
92. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:799.
93. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:1406.
94. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764.
95. Tham D, Zhao L, Yu W, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2024; 8:102584.
96. D'Angelo SV, Comp PC, Esmon CT, D'Angelo A. Relationship between protein C antigen and anticoagulant activity during oral anticoagulation and in selected disease states. *J Clin Invest* 1986; 77:416
97. Elias John Elenjickal, Travlos CK, Marques P, Mavrakanas TA. Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*. 2023 Nov 30;
98. Brandao GM, Junqueira DR, Rollo HA, Sobreira ML. Pentasaccharides for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12:CD011782.
99. Fan G, Wang D, Zhang M, Luo X, Zhai Z and Wu S (2022) Anticoagulant for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism patients with renal dysfunction: A systematic review and network meta-analysis. *Front. Med.* 9:979911. doi: 10.3389/fmed.2022.979911
100. Schaefer M, Buchmueller A, Dittmer F, et al. Allosteric Inhibition as a New Mode of Action for BAY 1213790, a Neutralizing Antibody Targeting the Activated Form of Coagulation Factor XI. *J Mol Biol* 2019; 431:4817.
101. Weitz JI, Tankó LB, Floege J, et al. Anticoagulation with osocimab in patients with kidney failure undergoing hemodialysis: a randomized phase 2 trial. *Nat Med* 2024; 30:435.
102. Zhang H, Löwenberg EC, Crosby JR, et al. Inhibition of the intrinsic coagulation pathwayfactor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood* 2010; 116:4684
103. Winkelmayer WC, Lensing AWA, Thadhani RI, et al. A Phase II randomized controlled trial evaluated antithrombotic treatment with fesomersen in patients with kidney failure onhemodialysis. *Kidney Int* 2024; 106:145.
104. Lorentz CU, Verbout NG, Wallisch M, et al. Contact Activation Inhibitor and Factor XI Antibody, AB023, Produces Safe, Dose-Dependent Anticoagulation in a Phase 1 First-In-Human Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39:799.
105. Lorentz CU, Tucker EI, Verbout NG, et al. The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial. *Blood* 2021;138:2173.
106. Pfeffer MA, Kohs TCL, Vu HH, et al. Factor XI Inhibition for the Prevention of Catheter-Associated Thrombosis in Patients With Cancer Undergoing Central Line Placement: APhase 2 Clinical Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2024; 44:290.