



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ"

ΥΠΟ

ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΠΑΛΤΟΓΛΟΥ

Ειδικευμένου Γενικής Ιατρικής

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

Λάρισα, 2025

Επιβλέπων:

Νικόλαος Ρούσας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Νικόλαος Ρούσας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης*
2. Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*
3. Κορομπόκη Ελένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής- Παθολογίας, *Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

"Treatment of Deep Vein Thrombosis in Elderly Patients"

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα	4
Ευχαριστίες	6
Κατάλογος Σχημάτων	7
Κατάλογος Πινάκων	8
Συντομογραφίες	9
Περίληψη	11
Abstract	12
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
Εισαγωγή	14
1. Γήρανση και επίδραση στην φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των αντιπηκτικών	17
1.1 Ορισμός των «ηλικιωμένων» ασθενών	17
1.2 Σύνδρομο ευπάθειας των ηλικιωμένων	18
1.3 Σαρκοπενία	19
1.4 Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας	20
1.5 Έκπτωση ηπατικής λειτουργίας	22
1.6 Πολυφαρμακία	24
1.7 Πολυνοσηρότητα	26
1.8 Άνοια	27
1.9 Πτώσεις	27
1.10 Αιμορραγικός κίνδυνος	28
1.10.1 Στρατηγικές ελαχιστοποίησης του κινδύνου αιμορραγιών που σχετίζονται με την αντιπηκτική θεραπεία	29
2. Διαχείριση ηλικιωμένων ασθενών με DVT	31
2.1 Αντιμετώπιση οξέων συμπτωμάτων	31
2.2 Φάσεις αντιπηκτικής αγωγής στη διαχείριση της DVT	32
2.3 Αντιπηκτικοί παράγοντες	33
2.3.1 Μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Unfractionated Heparin, UFH)	33
2.3.2 Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (Low Molecular Weight, Heparin, LMWH)	34
2.3.3 Fondaparinux	35
2.3.4 Ανταγωνιστές της βιταμίνης K (Vitamin K Antagonists, VKA)	36
2.3.5 Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral Anticoagulants, DOAC)	38
2.4 Ενδοαγγειακή και χειρουργική θεραπεία	39

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	40
3. Σκοπός	41
4. Μεθοδολογία	42
5. Αποτελέσματα	45
5. Συζήτηση	50
5.1 Επιλογή DOACs	50
5.2 Δευτερογενής πρόληψη – Εκτεταμένη αντιπηκτική αγωγή	55
5.3 Επεμβατικές μέθοδοι στη θεραπεία της DVT	56
5.4 Κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης	57
5.5 Φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας	58
Συμπεράσματα	60
Βιβλιογραφία	62

Ευχαριστίες

Τα παιδιά μου, Νεκταρία-Δήμητρα και Ελένη για την αστείρευτη υπομονή τους...

Τους γονείς μου, για την διαρκή στήριξή τους..

Το προσωπικό του Κέντρου Υγείας όπου υπηρετώ, για την κατανόηση και την βοήθεια που μου προσέφεραν.

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1: Ηλικιακή κατανομή ασθενών με φλεβική θρόμβωση: 20-39 ετών, 7.5%; 40-59 ετών, 21.5%; 60-79 ετών, 45.9%; 80+, 23.6% [6]	15
Σχήμα 2: Διάγραμμα ροής	44
Σχήμα 3: Δοσολογίες αντιπηκτικής αγωγής στις 3 φάσεις της θεραπείας [83]	54

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική DOACs [31].....	21
Πίνακας 2: Πίνακας PICO	42
Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην βιβλιογραφική ανασκόπηση	46

Συντομογραφίες

ACC	American College of Cardiology
ACCP	American College of Chest Physicians
AF	Atrial Fibrillation
ALM	Appendicular Lean Mass
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
ASH	American Society of Hematology
AUC	Area Under the Curve
CDT	Catheter Directed Thrombolysis
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
DOACs	Direct Oral Anticoagulants
DVT	Deep Vein Thrombosis
ECS	Elastic Compression Stockings
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
ESC	European Society of Cardiology
HIT	Heparin Induced Thrombocytopenia
HR	Hazzard Ratio
ICH	Intracranial Haemorrhage
INR	International Normalized Ratio
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IVC	Inferior Vena Cava
LMWH	Low Molecular Weight, Heparin
NOACs	New Oral Anticoagulants
NSAIDs	Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs
P – gp	P – glycoprotein
PCDT	Pharmacomechanical CDT
PF – 4	Platelet Factor – 4
PREPIC	Prevention du Risque d' Embolie Pulmonaire par Interruption Cave
PTS	Post – Thrombotic Syndrome
QoL	Quality of Life
RCTs	Randomized Controlled Trials
RIETE	Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbolica
RR	Relative Risk
RVO	Residual Venous Obstruction
SPC	Summaries of Product Characteristics
SSEs	Serious Safety Events
SSRI / SNRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors / Serotonin Reuptake Inhibitors
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitors
TTR	Time within Therapeutic Range

UFH	Unfractionated Heparin
VKA	Vitamin K Antagonists
VTE	Venous Thromboembolism
WHO	World Health Organization
AEE	Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια

Περίληψη

Σκοπός: Διερεύνηση και αξιολόγηση των διαθέσιμων παρεμβάσεων για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στους ηλικιωμένους ασθενείς, με στόχο την καταγραφή της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και των επιπλοκών των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών, λαμβάνοντας υπόψη της ιδιαίτερες ανάγκες και τις συννοσηρότητες της τρίτης ηλικίας.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση πρόσφατων ερευνητικών μελετών και μετά – αναλύσεων στις βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar, με ημερομηνία δημοσίευσης μεταγενέστερη του 2014. Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν: πληθυσμό ηλικίας ≥ 65 ετών, διάγνωση DVT ή VTE και αξιολόγηση κάποιας εκ των παρεμβάσεων. Εξετάστηκαν η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη υποτροπής, οι αιμορραγικές επιπλοκές και η θνησιμότητα, μεταξύ άλλων.

Αποτελέσματα: Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 16 μελέτες. Τα ευρήματα έδειξαν ότι τα DOACs εμφανίζουν υψηλή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη υποτροπής της VTE, με χαμηλότερα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Τα φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας χρησιμοποιούνται κυρίως σε ασθενείς με αντενδείξεις στην αντιπηκτική αγωγή, αλλά συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών. Οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης δεν επιδεικνύουν σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής, αλλά συμβάλλουν στην πρόληψη του μεταθρομβωτικού συνδρόμου. Η θρομβόλυση σε ηλικιωμένους συνδέεται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και περιορίζεται σε εξαιρετικές περιπτώσεις.

Συμπεράσματα: Η διαχείριση της DVT στους ηλικιωμένους απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση. Τα DOACs αποτελούν πρώτη επιλογή σε περιπτώσεις χωρίς αντενδείξεις, λόγω του ευνοϊκού προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Τα φίλτρα IVC και η θρομβόλυση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς. Η επιλογή της κατάλληλης παρέμβασης πρέπει να βασίζεται σε μια ισορροπημένη αξιολόγηση κινδύνων και οφελών.

Λέξεις – κλειδιά: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ηλικιωμένοι, αντιπηκτική αγωγή, DOACs, θεραπευτικές παρεμβάσεις, αντιθρομβωτική θεραπεία, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος.

Abstract

Purpose: This study aims to investigate and evaluate the available interventions for deep vein thrombosis (DVT) in elderly patients, focusing on the effectiveness, safety, and complications of various therapeutic options, taking into account the specific needs and comorbidities associated with advanced age.

Methodology: A systematic search was conducted in the PubMed and Google Scholar databases for recent research studies and meta-analyses published after 2014. Inclusion criteria were: population aged ≥ 65 years, diagnosis of DVT or venous thromboembolism (VTE), and assessment of at least one intervention. Key outcomes examined included effectiveness in preventing recurrence, bleeding complications, and mortality.

Results: A total of 16 studies were included. The findings indicate that direct oral anticoagulants (DOACs) demonstrate high efficacy in preventing VTE recurrence, with lower rates of major bleeding compared to warfarin. Inferior vena cava (IVC) filters are primarily used in patients with contraindications to anticoagulation but are associated with an increased risk of complications. Graduated compression stockings may not significantly reduce recurrence risk but contribute to the prevention of post-thrombotic syndrome. Thrombolysis in elderly patients is linked to increased bleeding risk and is reserved for exceptional cases.

Conclusions: Management of DVT in the elderly requires an individualized approach. DOACs are considered first-line therapy in eligible patients due to their favorable safety and efficacy profile. IVC filters and thrombolysis should be reserved for selected cases. The choice of intervention should be guided by a balanced assessment of risks and benefits.

Keywords: deep vein thrombosis, elderly, anticoagulation, DOACs, therapeutic interventions, antithrombotic therapy, venous thromboembolism

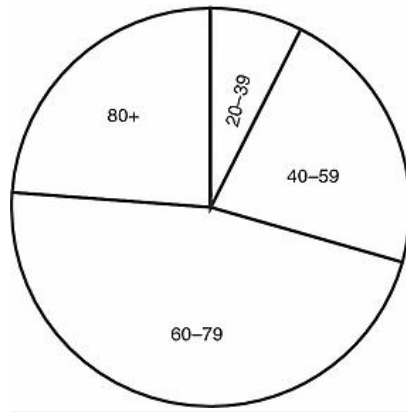
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η φλεβική θρόμβωση αποτελεί μια διαταραχή της φλεβικής κυκλοφορίας, η οποία προκαλείται από τον σχηματισμό θρόμβου εντός του εν τω βάθει φλεβικού συστήματος, ανεξάρτητα από την ύπαρξη κάκωσης ή άλλης προφανούς αιτίας [1]. Πλήθος επίκτητων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (Deep Vein Thrombosis, DVT) έχουν καταγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία, με αρκετούς από αυτούς να παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών. Τέτοιοι παράγοντες περιλαμβάνουν τον καρκίνο, την παρατεταμένη νοσηλεία λόγω οξέων παθολογικών ή χειρουργικών καταστάσεων, τα τραύματα ή κατάγματα, τη μειωμένη κινητικότητα, καθώς και νευρολογικές διαταραχές όπως η πάρεση ή η παράλυση. Επιπλέον, η παραμονή σε μονάδες μακροχρόνιας φροντίδας, όπως οι οίκοι ευγηρίας, συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης DVT [2]. Η προχωρημένη ηλικία δεν αποτελεί μόνο ανεξάρτητο και μη τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και υποτροπή της φλεβοθρομβοεμβολικής νόσου (Venous Thromboembolism, VTE) αλλά και των σχετιζόμενων αιμορραγικών επεισοδίων. Συνοδεύεται επίσης από αυξημένη νοσηρότητα και συχνά από ανεπαρκή ή υποθεραπευτική αντιμετώπιση. Η πολυπλοκότητα της φροντίδας των ηλικιωμένων, λόγω της συνύπαρξης πολλαπλών νοσημάτων και της φαρμακευτικής πολυθεραπείας, καθιστά την εκτίμηση κινδύνου και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων ιδιαίτερα απαιτητικές.

Η VTE, η οποία περιλαμβάνει την DVT και την πνευμονική εμβολή (Pulmonary Embolism, PE), παρουσιάζει ετήσια επίπτωση που κυμαίνεται μεταξύ 1 – 2 περιπτώσεων ανά 1.000 άτομα στον γενικό πληθυσμό. Από την ηλικία των 50 ετών και άνω, η επίπτωση αυξάνεται απότομα και εκθετικά, φτάνοντας το 1% ετησίως στα άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών [3]. Αν και η επίπτωση της DVT φαίνεται να παραμένει σταθερή ή να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου [4], εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ηλικιωμένους. Σε μία εκτενή πληθυσμιακή μελέτη στη Νορβηγία, με δείγμα 94.194 ατόμων, καταγράφηκε η ηλικιακή κατανομή των ασθενών με φλεβική θρόμβωση (Σχήμα 1). Τα δεδομένα ανέδειξαν ότι περίπου το 70% των ασθενών με φλεβική θρόμβωση ήταν άνω των 60 ετών, ενώ σχεδόν το 25% ήταν άνω των 80 ετών. Η συνολική θνησιμότητα σε αυτή τη μελέτη ανερχόταν στο 6.4% [5]. Αντίστοιχα, σε αμερικανική μελέτη κοόρτης

μεσηλίκων και ηλικιωμένων ατόμων, το ποσοστό θνησιμότητας εντός 28 ημερών από τη διάγνωση ήταν 11% [6].



Σχήμα 1: Ηλικιακή κατανομή ασθενών με φλεβική θρόμβωση: 20-39 ετών, 7.5%; 40-59 ετών, 21.5%; 60-79 ετών, 45.9%; 80+, 23.6% [6]

Όπως τα παιδιά δεν μπορούν να θεωρηθούν απλώς «μικρογραφία» των ενηλίκων, έτσι και οι γηριατρικοί ασθενείς δεν αποτελούν απλώς ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας. Ηλικιο – εξαρτώμενες μεταβολές στο σύστημα αιμόστασης – όπως η αύξηση των επιπέδων των παραγόντων VIII, VII και του ινωδογόνου, καθώς και η μείωση της ινωδολυτικής ικανότητας [7] – σε συνδυασμό με τη συχνή παρουσία πολυφαρμακίας, πολλαπλών συννοσηροτήτων, έκπτωσης της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, μειωμένης συμμόρφωσης και αυξημένης ευπάθειας (frailty), συμβάλλουν σε σημαντικά ποσοστά μη έναρξης ή πρόωρης διακοπή της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής [8].

Παρά τη σημασία της DVT στους ηλικιωμένους, εξακολουθεί να υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που εστιάζουν αποκλειστικά σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Ωστόσο, αναλύσεις υποομάδων από κλινικές δοκιμές φάσης III, καθώς και μελέτες παρατήρησης σε γηριατρικούς πληθυσμούς, έχουν οδηγήσει σε αυξανόμενο σώμα τεκμηρίωσης, το οποίο υποστηρίζει την υπεροχή των άμεσα δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (Direct Oral Anticoagulants, DOACs) έναντι των ανταγωνιστών της Βιταμίνης Κ (Vitamin K Antagonists, VKA) στους ηλικιωμένους ασθενείς, όσον αφορά τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και το προφίλ ασφαλείας. Τα ευρήματα αυτά

έχουν ενσωματωθεί σε πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών επιστημονικών φορέων, οι οποίες αναγνωρίζουν τις διαφορές στο προφίλ κινδύνου – οφέλους μεταξύ των DOACs, ιδίως στους ηλικιωμένους [9,10].

Είναι κρίσιμο να γίνει κατανοητό ότι η βιολογική διαδικασία της γήρανσης επιφέρει αλλαγές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των φαρμακευτικών ουσιών, επηρεάζοντας σημαντικά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής. Η συστηματική υποεκπροσώπηση των ηλικιωμένων στις κλινικές δοκιμές ενισχύει την έλλειψη ισχυρής τεκμηρίωσης για τη χρήση θεραπευτικών σχημάτων σε αυτόν τον πληθυσμό. Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, ο όρος «ηλικιωμένος ασθενής» αναφέρεται σε άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών, σύμφωνα με τη συνήθη βιβλιογραφική προσέγγιση. Η εργασία αποσκοπεί στην παροχή μίας επικαιροποιημένης ανασκόπησης της διαθέσιμης βιβλιογραφίας σχετικά με τη διαχείριση της DVT στους ηλικιωμένους, δίνοντας έμφαση στις ιδιαίτερες κλινικές συνθήκες που καθιστούν αναγκαία την εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση. Επιπλέον, εξετάζονται οι περιπτώσεις στις οποίες τα DOACs δεν συνιστώνται ως θεραπεία πρώτης επιλογής, αναλύοντας τους λόγους καθώς και τις εναλλακτικές στρατηγικές που προτείνονται στην κλινική πράξη.

1. Γήρανση και επίδραση στην φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των αντιπηκτικών

1.1 Ορισμός των «ηλικιωμένων» ασθενών

Στην ιατρική βιβλιογραφία παρατηρείται σημαντική ασάφεια και ετερογένεια ως προς τον ορισμό του όρου «ηλικιωμένος» («elderly»). Ορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες υιοθετούν το χρονολογικό όριο των ≥ 65 ετών, ενώ άλλες καθορίζουν το όριο στα ≥ 75 έτη, χωρίς να τεκμηριώνεται επαρκώς η επιλογή αυτών των ορίων [11]. Σε πολλές περιπτώσεις, απουσιάζει πλήρως οποιοσδήποτε ποσοτικός ή ποιοτικός προσδιορισμός. Κατά συνέπεια, επικρατεί ένας αυθαίρετος διαχωρισμός, σύμφωνα με τον οποίο άτομα ηλικίας 65 έως και 74 ετών χαρακτηρίζονται ως «early elderly», ενώ άτομα ≥ 75 ετών ως «late elderly». Ωστόσο, η επιστημονική τεκμηρίωση αυτού του διαχωρισμού είναι περιορισμένη.

Σε αναλύσεις υποομάδων πρόσφατων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (Randomized Controlled Trials, RCTs), έχει επικρατήσει ως όριο ηλικίας το 75^ο έτος, ενώ σε μελέτες κοόρτης τα ηλικιακά όρια διαφοροποιούνται σημαντικά, κυμαινόμενα μεταξύ 60 και 80 ετών. Τα παραπάνω δεδομένα αναδεικνύουν την ανάγκη για αναθεώρηση του καθορισμού της ηλικιακής κατηγορίας «elderly», με προτάσεις να εστιάζουν στη μετατόπιση του χρονολογικού cut – off από τα 65 στα 75 έτη [12]. Παράλληλα, ενισχύεται ολοένα και περισσότερο η άποψη ότι η χρονολογική ηλικία από μόνη της δεν επαρκεί για την καθοδήγηση της θεραπευτικής προσέγγισης. Η έννοια της βιολογικής ηλικίας, η οποία λαμβάνει υπόψη παραμέτρους όπως η λειτουργική κατάσταση, η συννοσηρότητα, η γνωσιακή επάρκεια και η φυσική ευπάθεια (frailty), κρίνεται ως πιο αντιπροσωπευτική σε ένα εξατομικευμένο, «patient – centered» θεραπευτικό πλαίσιο, ειδικά σε περίπλοκες καταστάσεις όπως η αντιπηκτική αγωγή σε γηριατρικούς ασθενείς [13].

1.2 Σύνδρομο ευπάθειας των ηλικιωμένων

Το σύνδρομο ευπάθειας των ηλικιωμένων (Frailty) αποτελεί ένα γηριατρικό σύνδρομο που απορρέει από τη σωρευτική έκπτωση της λειτουργίας πολλαπλών φυσιολογικών συστημάτων, καθώς επέρχεται η γήρανση. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε μείωση των ομοιοστατικών εφεδρειών και σε περιορισμένη ικανότητα προσαρμογής του οργανισμού σε στρεσογόνες καταστάσεις. Ως εκ τούτου, αυξάνεται η ευαλωτότητα σε δυσμενή συμβάματα υγείας, όπως πτώσεις, νοσηλείες, ιδρυματοποίηση και θνητότητα [14]. Η ευπάθεια αναγνωρίζεται ως μία δυναμική, εξελισσόμενη κατάσταση, που εντοπίζεται σε ένα συνεχές φάσμα μεταξύ λειτουργικά ανεξάρτητων και εξαρτημένων ηλικιωμένων [15]. Ο φαινότυπος του ευπαθούς ηλικιωμένου περιλαμβάνει πέντε βασικά χαρακτηριστικά [12]:

1. Ελάττωση της ταχύτητας βάδισης
2. Μειωμένη μυϊκή δύναμη, μετρήσιμη μέσω της δύναμης λαβής (grip strength).
3. Αίσθημα εξάντλησης
4. Ακούσια απώλεια σωματικού βάρους
5. Αυτοαναφερόμενη μείωση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας

Η διάγνωση του συνδρόμου τίθεται όταν συνυπάρχουν τουλάχιστον τρία από τα παραπάνω πέντε χαρακτηριστικά [12].

Σύμφωνα με πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση, περίπου το 40% νοσηλευόμενων ασθενών ηλικίας άνω των 80 ετών με κολπική μαρμαρυγή (Atrial Fibrillation, AF) εμπίπτουν στην κατηγορία των ευπαθών. Παράλληλα, περίπου ένας στους δέκα ενήλικες άνω των 65 ετών παρουσιάζει κάποιο βαθμό ευπάθειας [16]. Η μειωμένη φυσική δραστηριότητα έχει συσχετιστεί με διπλάσια αύξηση του κινδύνου μείζονων αιμορραγιών (Major Bleeding, MB) σε ασθενείς 65 ετών και άνω με VTE [17].

Μία μελέτη παρατήρησης που περιλάμβανε 71.638 ευπαθείς ασθενείς με AF υπό αντιπηκτική αγωγή, έδειξε ότι οι μη – ανταγωνιστές της βιταμίνης K (Non – Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants, NOACs), και ειδικά η apixaban, ακολουθούμενη από την edoxaban, παρουσίασαν ευνοϊκότερο προφίλ οφέλους – κινδύνου, συγκριτικά με τους VKAs [18]. Σε άλλη μεγάλη μελέτη παρατήρησης με 653.412 ασθενείς με AF

που λάμβαναν apixaban, rivaroxaban, dabigatran ή βαρφαρίνη, διαπιστώθηκε ότι μόνο η apixaban συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα, λιγότερα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και μειωμένο κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών σε ευπαθείς ασθενείς, συγκριτικά με τη βαρφαρίνη (αναλογία κινδύνου [Hazard Ratio, HR] 0.73, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 0.67 – 0.80) [19].

Σε μελέτη 58.089 ασθενών με VTE, εκ των οποίων 6.869 χαρακτηρίστηκαν ως ευπαθείς, η rivaroxaban φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής της VTE (HR 0.65, 95% CI, 0.44 – 0.97), σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, χωρίς ωστόσο σημαντική διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες [20]. Τέλος, σε μελέτη που συνέκρινε την apixaban με τη βαρφαρίνη στη θεραπεία της VTE, στην υποομάδα των ευπαθών ασθενών, παρατηρήθηκε μείωση κατά 15% των κλινικά σημαντικών μη μείζονων αιμορραγιών (Clinically Relevant Non – Major Bleeding, CRNM). Επιπλέον, στους ασθενείς με προκλητή VTE που λάμβαναν apixaban καταγράφηκε υψηλότερος κίνδυνος υποτροπής, ενώ στους ασθενείς με απρόκλητη VTE, ο κίνδυνος ήταν μικρότερος συγκριτικά με τη βαρφαρίνη [21]. Ως προκλητή VTE ορίζεται ο σχηματισμός θρόμβου εντός φλεβικού αγγείου λόγω ενός αναγνωρίσιμου παροδικού ή επίμονου παράγοντα κινδύνου όπως πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, καρκίνος, παρατεταμένος κλινοστατισμός και κ.ά.

1.3 Σαρκοπενία

Η σαρκοπενία, δηλαδή η προοδευτική απώλεια της σκελετικής μυϊκής μάζας και λειτουργίας που σχετίζεται με τη γήρανση, συνοδεύεται συχνά από παράλληλη σχετική αύξηση του λιπώδους ιστού. Παράλληλα, παρατηρείται μείωση του ολικού σωματικού νερού κατά περίπου 10 – 15% έως την ηλικία των 80 ετών [22]. Οι μεταβολές αυτές της σωματικής σύστασης επηρεάζουν σημαντικά την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των υδρόφιλων φαρμακολογικών παραγόντων, όπως είναι τα DOACs. Τα DOACs, ως υδρόφιλα μόρια, κατανέμονται κυρίως στους άλιπους ιστούς που είναι πλούσιοι σε νερό, όπως οι σκελετικοί μύες και το πλάσμα. Συνεπώς, η μείωση της μυϊκής μάζας, όπως παρατηρείται σε καταστάσεις σαρκοπενίας ή καχεξίας, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες

συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα, αυξάνοντας τον κίνδυνο σοβαρών ιατρογενών αιμορραγικών επιπλοκών.

Σε προοπτική μελέτη 62 ηλικιωμένων ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή που λάμβαναν arixaban ή rivaroxaban, χρησιμοποιήθηκε η παράμετρος Appendicular Lean Mass (ALM) για την εκτίμηση της μυϊκής μάζας των άκρων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι έως και το 25% των συμμετεχόντων παρουσίαζαν υπερθεραπευτικά επίπεδα δραστηριότητας anti – Xa ως αποτέλεσμα της μειωμένης ALM [23]. Το χαμηλό σωματικό βάρος (< 50 – 60 Kg) συσχετίζεται επίσης με αυξημένα επίπεδα DOACs στο πλάσμα. Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση της arixaban αυξάνεται κατά 27%, ενώ της edoxaban κατά 40% [24]. Αντιθέτως, η επίδραση του σωματικού βάρους στα επίπεδα rivaroxaban και dabigatran φαίνεται να είναι αμελητέα [25,26]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (European Society of Cardiology, ESC) για το 2024 περιλαμβάνουν ρητή σύσταση για τροποποίηση της δόσης των DOACs σε άτομα με χαμηλό σωματικό βάρος (≤ 60 Kg), σύμφωνα με τις εγκεκριμένες περιλήψεις χαρακτηριστικών των προϊόντων (Summaries of Product Characteristics, SPC) [27]. Επιπρόσθετα, το σωματικό βάρος φαίνεται να επηρεάζει και τη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης, επηρεάζοντας κυρίως την κάθαρσή της, γεγονός που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή στην εξατομίκευση της δοσολογίας.

1.4 Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας

Οι νεφροί αποτελούν ένα από τα βασικά όργανα – στόχους της φυσιολογικής διαδικασίας της γήρανσης [22]. Υποδέχονται περίπου το 20 – 25% της καρδιακής παροχής, φιλτράροντας καθημερινά περίπου 200 λίτρα αίματος και παράγοντας κατά μέσο όρο 1,5 λίτρο ούρων το 24ωρο [28]. Ως όργανα με υψηλό μεταβολικό ρυθμό, υπόκεινται σε σημαντικό οξειδωτικό στρες, γεγονός που συμβάλλει στη σταδιακή έκπτωση της λειτουργίας τους με την πάροδο της ηλικίας. Η νεφροσκλήρυνση αποτελεί το παθολογοανατομικό υπόστρωμα της νεφρικής γήρανσης και χαρακτηρίζεται από απώλεια νεφρώνων, υπερτροφία των εναπομεινάντων νεφρώνων και προοδευτική αρτηριοσκλήρυνση. Από την ηλικία των

30 ετών, εκτιμάται ότι χάνονται περίπου 6000 – 6.500 νεφρώνες ετησίως λόγω σπειραματοσκλήρυνσης [29]. Ως αποτέλεσμα, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) μειώνεται κατά 0,4 – 2,6 ml / min / 1,73 m² [30]. Πρακτικά, περίπου το 50% των ατόμων ηλικίας 70 ετών και άνω εμφανίζουν eGRF < 60 ml / min / 1,73 m³, δηλαδή πληρούν τα κριτήρια για χρόνια νεφρική νόσο (Chronic Kidney Disease, CKD) σταδίου 3 ή υψηλότερου.

Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχει σημαντικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές επιπτώσεις, ιδίως όσον αφορά τη χορήγηση φαρμάκων που αποβάλλονται από τα νεφρά. Όλα τα DOACs απεκκρίνονται σε ποικίλο βαθμό από τα νεφρά: dabigatran > 80%, edoxaban ~ 50%, rivaroxaban ~ 33% και apixaban ~ 25% [31] (Πίνακας 1). Η υψηλή νεφρική απέκκριση του dabigatran, το καθιστά ιδιαίτερα ευαίσθητο σε μεταβολές του eGFR, γεγονός που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή κατά την επιλογή και τη δοσολογία του στους ηλικιωμένους με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην ασφαλή χρήση των DOACs. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τον τακτικό επαναυπολογισμό του eGFR σε ασθενείς ≥ 75 ετών, καθώς και την αναπροσαρμογή της θεραπείας βάσει των μεταβολών της νεφρικής κάθαρσης.

Πίνακας 1: Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική DOACs [31]

	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Acenocoumarol
Χρόνος ημιζωής (ώρες)	8 – 15	9 – 14	12 – 14	9 – 13	8 – 11
Μεταβολισμός / μεταφορά	CYP3A4 P – gp	Ελάχιστη CYP3A4	Γλυκ/νιδίωση σε ενεργούς μεταβολίτες / P – gp	CYP3A4 / P – gp	CYP2C9 CYP3A4
Νεφρική απέκκριση (%)	25	50	> 80	33	0
Standard δόση (οξεία VTE)	Πρώτες 7 ημέρες: 2 x 10 mg Κατόπιν 2 x 5 mg	Πρώτες ημέρες: LMWH Κατόπιν 1 x 60 mg	Πρώτες 5 ημέρες: LMWH Κατόπιν 2 x 150 mg	Πρώτες 3 εβδομάδες 2 x 15 mg Κατόπιν 1 x 20 mg	INR 2 – 3
Μειωμένη δόση		1 x 30 mg Εάν ≥ από τα κάτωθι: (1) CrCl 15 – 50 ml / min, (2) Βάρος			INR 2 – 3

		σώματος ≤ 60 Kg, (3) Συγχορήγηση ισχυρού P – pg αναστολέα			
--	--	---	--	--	--

Μελέτες φάσης Ι σε υγιείς εθελοντές έχουν δείξει ότι η φαρμακοκινητική έκθεση είναι σημαντικά αυξημένη στους ηλικιωμένους συγκριτικά με νεότερες ηλικιακές ομάδες. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση της έκθεσης σε rivaroxaban κατά 41%, σε apixaban κατά 32% και σε dabigatran κατά 40 – 60% σε ηλικιωμένους υγιείς ενήλικες [32,33]. Επιπλέον, από την πολυκεντρική μελέτη RE – LY σε ασθενείς με AF, προέκυψε ότι οι ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών παρουσίαζαν κατά 68% υψηλότερες ελάχιστες συγκεντρώσεις dabigatran συγκριτικά με ασθενείς ηλικίας < 65 ετών. Το εύρημα αυτό σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερες ηλικίες [34]. Παρότι η δοσολογία των 110 mg δύο φορές ημερησίως για τη θεραπεία της VTE δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς σε κλινικές μελέτες, συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων από δοκιμές φάσης III για την θεραπεία της VTE υποδεικνύει ότι η ηλικία αποτελεί παράγοντα τροποποίησης του αιμορραγικού κινδύνου. Η dabigatran, συγκρινόμενη με τους VKAs, εμφάνισε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο σε ασθενείς ηλικίας > 85 ετών [35].

Ας σημειωθεί ότι αν και η προχωρημένη ηλικία συνοδεύεται από αυξημένη έκθεση στα DOACs, κυρίως λόγω της μείωσης της νεφρικής κάθαρσης, η ηλικία από μόνη της δεν φαίνεται να ασκεί καθοριστική επίδραση στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των φαρμάκων σε κατά τα άλλα υγιή άτομα [36]. Τα παραπάνω ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη εξατομίκευσης της αντιπηκτικής θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο την ηλικία, αλλά και παραμέτρους όπως η νεφρική λειτουργία, η σωματική μάζα και η παρουσία συννοσηροτήτων.

1.5 Έκπτωση ηπατικής λειτουργίας

Η φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης συνοδεύεται από σταδιακή μείωση του μεγέθους του ήπατος κατά περίπου 25 – 35% και της ηπατικής αιματικής ροής κατά περίπου 40% [25]. Οι μεταβολές αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική φαρμάκων που υφίστανται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου

[37]. Παρόλα αυτά, τα περισσότερα DOACs, με εξαίρεση την rivaroxaban, εμφανίζουν σταθερή φαρμακοκινητική ακόμα και σε περιπτώσεις μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας. Συνεπώς, η σχετιζόμενη με την ηλικία έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας θεωρείται πως έχει περιορισμένη κλινική σημασία για τη χορήγηση των DOACs [38]. Αντιθέτως, η χρήση VKAs, όπως η βαρφαρίνη, επηρεάζεται σημαντικά από τις αλλαγές της ηπατικής λειτουργίας με την ηλικία. Στους ηλικιωμένους, παρατηρείται συχνά μειωμένη διατροφική πρόσληψη ή / και εντερική απορρόφηση βιταμίνης K, γεγονός που συμβάλλει σε μειωμένη σύνθεση των εξαρτώμενων από αυτήν παραγόντων πήξης [39]. Επιπλέον, η ηπατική κάθαρση της βαρφαρίνης μειώνεται με την ηλικία, και υπάρχουν ενδείξεις ότι στους ηλικιωμένους, η ίδια συγκέντρωση βαρφαρίνης στο πλάσμα επιφέρει ισχυρότερη αναστολή των παραγόντων πήξης σε σύγκριση με νεότερα άτομα [40]. Η αυξημένη ευαισθησία στη βαρφαρίνη έχει συσχετιστεί με τη μειωμένη δραστηριότητα του ηπατικού κύκλου οξείδωσης – αναγωγής της Βιταμίνης K. Για αυτό το λόγο, σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών απαιτείται κατά μέσο όρο μείωση της δόσης βαρφαρίνης κατά περίπου 20% σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών, ώστε να διατηρείται το διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (International Normalized Ratio, INR) εντός του θεραπευτικού εύρους [41].

Η ρύθμιση του INR στους ηλικιωμένους παρουσιάζει καθυστέρηση, τόσο προς φυσιολογικές όσο και προς θεραπευτικές τιμές, γεγονός που δυσχεραίνει τη σταθεροποίηση της αντιπηκτικής αγωγής. Επιπλέον, η ανάγκη για συχνό έλεγχο του INR και η πολυπλοκότητα των δοσολογικών προσαρμογών καθιστούν τη συμμόρφωση των ηλικιωμένων ασθενών προβληματική [42]. Τα δεδομένα αυτά συχνά οδηγούν σε υποθεραπεία ή και αποφυγή συνταγογράφησης VKAs σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι, σύμφωνα με μελέτες, οι ηλικιωμένοι ασθενείς αποκομίζουν το μεγαλύτερο σχετικό όφελος από την ορθή χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, λόγω του αυξημένου κινδύνου θρομβοεμβολικών συμβαμάτων.

1.6 Πολυφαρμακία

Η πολυφαρμακία, ιδιαίτερα συχνή στους ηλικιωμένους λόγω της παρουσίας πολλαπλών συννοσηροτήτων, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την αντιπηκτική αγωγή. Εκτιμάται ότι περίπου το 50% των ασθενών με οξεία DVT εμπίπτουν στον ορισμό της πολυφαρμακίας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), πολυφαρμακία ορίζεται ως «η συστηματική χρήση πέντε ή περισσότερων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων, μη συνταγογραφούμενων, παραδοσιακών ή / και συμπληρωματικών σκευασμάτων». Η πολυφαρμακία σχετίζεται με περίπου 60% των αιμορραγικών συμβάντων στους ηλικιωμένους και αυξάνει κατά 1,8 φορές τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς ≥ 65 ετών υπό θεραπεία με DOACs για VTE. Μεταξύ των υποκείμενων μηχανισμών περιλαμβάνονται οι φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις, η αυξημένη νοσηρότητα και ο υψηλότερος κίνδυνος πτώσεων [43]. Η πολυφαρμακία μειώνει επίσης τον χρόνο εντός του θεραπευτικού εύρους (Time within Therapeutic Range, TTR) του INR σε ηλικιωμένους που λαμβάνουν βαρφαρίνη, σε σύγκριση με εκείνους που δεν λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας [44].

Τα DOACs είναι εκλεκτικοί, αναστρέψιμοι ανταγωνιστές παραγόντων πήξης, με τη φαρμακοδυναμική και τη φαρμακοκινητική τους να εξαρτώνται άμεσα από τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα. Η απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία οδηγεί σε ταχεία υποχώρηση της αντιπηκτικής τους δράσης, ενώ η αυξημένη συγκέντρωση ενισχύει αναλογικά τόσο τη θεραπευτική (αντιθρομβωτική) όσο και την τοξική (αιμορραγική) τους επίδραση. Ενδεικτικά, στη μελέτη RE – LY, παρατηρήθηκε ότι η αύξηση της δόσης της dabigatran κατά 100% σχετίστηκε με μείωση κατά 15% του κινδύνου για ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (AEE), αλλά και με αύξηση κατά 50% των μείζονων αιμορραγιών [34]. Αντίστοιχα, στη μελέτη ENGAGE AF – TIMI48 καταγράφηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ελάχιστης συγκέντρωσης (C_{min}) της edoxaban και της εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων [45]. Αντίθετα το αιμορραγικό προφίλ της rivaroxaban φαίνεται να συσχετίζεται περισσότερο με τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve, AUC), ενώ της apixaban με την AUC και την C_{min} [46]. Λόγω του κινδύνου

αυξημένης έκθεσης σε παθήσεις, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, οι δόσεις συντήρησης των DOACs τροποποιούνται αναλόγως.

Η συγχορήση DOACs με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς με πολυφαρμακία, αποτελεί πεδίο αυξανόμενου επιστημονικού ενδιαφέροντος λόγω της πιθανότητας σημαντικών φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων. Ιδιαίτερα σημασία έχουν οι αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που επηρεάζουν τα συστήματα μεταφοράς P – glycoprotein (P – gp) και τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP3A4, δεδομένου ότι τα περισσότερα DOACs μεταβολίζονται μερικώς μέσω αυτών των οδών. Παρόλα αυτά, η συνολική επίδραση της πολυφαρμακίας στην έκθεση, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACs δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, ενώ οι εν λόγω αλληλεπιδράσεις δεν αποτέλεσαν πρωτεύοντα αντικείμενα ανάλυσης στις αρχικές RCTs που οδήγησαν στην έγκρισή τους. Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά των DOACs μπορεί να μεταβληθεί σημαντικά υπό την επίδραση συγχωρηγούμενων φαρμάκων, τα οποία είτε αυξάνουν είτε μειώνουν τη συγκέντρωση των αντιπηκτικών στο πλάσμα, μέσω μηχανισμών που σχετίζονται με τη βιοδιαθεσιμότητα ή / και την κάθαρσή τους [47]. Ως εκ τούτου, το θεραπευτικό ισοζύγιο οφέλους – κινδύνου ενδέχεται να μετατοπίζεται, ανάλογα με το επίπεδο έκθεσης του ασθενούς στο δραστικό φάρμακο, γεγονός που επιβάλλει προσεκτική αξιολόγηση της κλινικής εικόνας και των συννοσηροτήτων.

Παρόλο που ορισμένες μεγάλες μελέτες ανέδειξαν τη διατήρηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των DOACs ακόμα και υπό συνθήκες υψηλής φαρμακοκινητικής διατομικής μεταβλητότητας, η γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων αυτών σε ευάλωτους πληθυσμούς (π.χ. ηλικιωμένοι με πολυνοσηρότητα) παραμένει υπό διερεύνηση [48]. Στην κλινική πράξη, η πολυφαρμακία συχνά περιλαμβάνει τον συνδυασμό DOACs με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα. Ενδεικτικά, περίπου το 34% ατόμων ηλικίας άνω των 75 ετών που λαμβάνουν θεραπεία με DOACs, συγχωρηγούνται και με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, εκ των οποίων το 40% χωρίς σαφή ένδειξη καρδιαγγειακής νόσου. Η πρακτική αυτή αυξάνει αδικαιολόγητα τον αιμορραγικό κίνδυνο, χωρίς σαφή προσδοκία περαιτέρω θεραπευτικού οφέλους [49].

Επιπλέον, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε φαρμακοτεχνικά χαρακτηριστικά των DOACs που μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική τους. Η

rivaroxaban, σε αντίθεση με άλλα DOACs, παρουσιάζει αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγείται με τροφή (66% χωρίς γεύμα έναντι 80 – 100% με γεύμα), χαρακτηριστικό που επιβάλλει τη χορήγηση της δόσης κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το φαγητό [50]. Αντίθετα, η dabigatran δεν πρέπει να θρυμματίζεται πριν την χορήγησή της, καθώς κάτι τέτοιο οδηγεί σε ραγδαία αύξηση της βιοδιαθεσιμότητάς της έως και 75%, γεγονός που ενδέχεται να επιφέρει αιφνίδια αύξηση της αντιπηκτικής δράσης και συνακόλουθο αιμορραγικό κίνδυνο. Τα υπόλοιπα DOACs, όπως apixaban και adoxaban, μπορούν να θρυμματισθούν χωρίς σημαντική μεταβολή στο φαρμακοκινητικό τους προφίλ, προσφέροντας ευελιξία σε ασθενείς με δυσκολία κατάποσης [51,52].

1.7 Πολυνοσηρότητα

Η πολυνοσηρότητα, δηλαδή η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων χρόνιων ή μακροχρόνιων παθήσεων στον ίδιο ασθενή, αποτελεί μία αυξανόμενη επιδημιολογική και κλινική πρόκληση για τα σύγχρονα συστήματα υγείας παγκοσμίως [52]. Ιδιαίτερα στον πληθυσμό των ηλικιωμένων, η παρουσία πολυνοσηρότητας επηρεάζει σημαντικά τόσο τη λήψη αποφάσεων όσο και την έκβαση της θεραπείας. Υπολογίζεται ότι περίπου το 75% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών που εμφανίζουν VTE παρουσιάζουν συνυπάρχουσες χρόνιες παθήσεις [53]. Αξιοσημείωτο είναι ότι αρκετές από τις καταστάσεις που συνθέτουν την πολυνοσηρότητα συνιστούν ταυτόχρονα ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές, τόσο σχετιζόμενες με την ίδια την VTE όσο και με την πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων, ιδιαίτερα σε συνθήκες αντιπηκτικής αγωγής [54]. Ενδεικτικά, παθήσεις όπως ο ενεργός καρκίνος, η χρόνια αναιμία, η θρομβοπενία, η νεφρικής δυσλειτουργία, η μη – ρυθμισμένη αρτηριακή υπέρταση, το ιστορικό μείζονος αιμορραγίας και η καρδιαγγειακή νόσος έχουν συσχετιστεί με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής [55].

Η πολυνοσηρότητα έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα επανεμφάνισης VTE και μείζονων αιμορραγιών σε ηλικιωμένους ασθενείς. Συγκεκριμένα, η παρουσία πολλαπλών συνοδών νοσημάτων αυξάνει κατά 1,5 φορές τον κίνδυνο τόσο υποτροπής της VTE όσο και εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών [53].

Παράλληλα, σε ασθενείς με AF, η πολυνοσηρότητα επηρεάζει αρνητικά τη διατήρηση της τιμής του INR εντός του θεραπευτικού εύρους, γεγονός που εντείνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη χορήγηση VKAs. Η εμφάνιση νεότερων DOACs προσέφερε μία ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη εναλλακτική στην κλασική αγωγή με VKA, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πολύπλοκα προφίλ συννοσηρότητας. Σε μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των DOACs σε ασθενείς με AF και πολυνοσηρότητα, η apixaban εμφάνισε ανώτερο προφίλ ασφάλειας συγκριτικά με τη rivaroxaban και τη dabigatran, τόσο ως προς την επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων ασφάλειας (Serious Safety Events, SSEs) όσο και ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων αιμορραγιών [56].

1.8 Άνοια

Η συνύπαρξη άνοιας σε ασθενείς με VTE έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με άνοια παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση τόσο θανατηφόρας PE όσο και θανατηφόρων αιμορραγικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής. Ωστόσο, η αναλογία κινδύνου διαφέρει ανάλογα με την εκδήλωση της VTE. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς με άνοια που διαγιγνώσκονται με DVT, ο κίνδυνος για θανατηφόρα αιμορραγία υπερβαίνει εκείνον για θανατηφόρα PE. Το εύρημα αυτό αντανακλά πιθανώς τη δυσκολία στη συμμόρφωση με την αντιπηκτική αγωγή, τη μεγαλύτερη ευαλωτότητα του αγγειακού ενδοθηλίου σε ηλικιωμένους με νευροεκφυλιστικά νοσήματα και τη γενικότερη επιβάρυνση από συνοδά νοσήματα, όπως η νεφρική δυσλειτουργία ή η κακή θρέψη [57].

1.9 Πτώσεις

Οι πτώσεις αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους κλινικούς προβληματισμούς στη διαχείριση των ηλικιωμένων ασθενών με VTE, δεδομένου ότι περίπου το 50% των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο πτώσεων [58]. Η συχνότητα και οι επιπτώσεις αυτών των επεισοδίων καθιστούν τις πτώσεις έναν από τους βασικότερους ανασταλτικούς παράγοντες στη χορήγηση DOACs, κυρίως λόγω του αυξημένου κινδύνου πρόκλησης μείζονων αιμορραγιών, και ειδικότερα

ενδοκράνιων αιμορραγιών (Intracranial Haemorrhage, ICH) [59]. Οι ηλικιωμένοι άνω των 85 ετών διατρέχουν τετραπλάσιο κίνδυνο να υποστούν τραυματισμούς σχετιζόμενους με πτώση σε σύγκριση με τις ηλικιακές ομάδες 65 – 74 ετών [60]. Παρά τη βαρύτητα του αιμορραγικού κινδύνου που συνεπάγονται, οι πτώσεις περιλαμβάνονται μόνο σε δύο αιμορραγικούς προγνωστικούς δείκτες: τον HEMORR₂HAGES και το ACCP bleeding score [54]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Chest Physicians (ACCP), σε ασθενείς 65 ετών και άνω με ιστορικό συχνών πτώσεων (≥ 2), συνιστάται η αποφυγή παρατεταμένης (> 3 μηνών) αντιπηκτικής αγωγής, λόγω του δυσανάλογου αιμορραγικού κινδύνου. Ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ηλικία > 65 ετών και το ιστορικό συχνών πτώσεων αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για μείζονες αιμορραγίες, διπλασιάζοντας αμφότερα την πιθανότητα εκδήλωσης μείζονας αιμορραγίας. Όταν οι δύο παράγοντες συνυπάρχουν, ο κίνδυνος αυξάνεται οκταπλάσια. Επιπλέον, η ηλικία > 75 ετών, ακόμη και ελλείψει ιστορικού πτώσεων, έχει συσχετιστεί με ανάλογα αύξηση κινδύνου [10].

Η μελέτη RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbolica) έδειξε ότι σε ασθενείς ηλικίας > 80 ετών, η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας κατά τη διάρκεια αντιπηκτικής θεραπείας (3,4%) υπερβαίνει τον κίνδυνο υποτροπής της VTE (2,1%). Ωστόσο, το ποσοστό θανάτων από PE (3,7%) ήταν κατά πολύ υψηλότερο από το ποσοστό θανάτων από αιμορραγία (0,8%), γεγονός που υποδεικνύει ότι, παρά τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, τα οφέλη της αντιπηκτικής αγωγής υπερτερούν και σε αυτή τη δυνητικά ευάλωτη ηλικιακή ομάδα [61]. Σε αναδρομική μελέτη κοόρτης που αξιολόγησε ασθενείς υπό DOACs, οι οποίοι διακομίστηκαν σε Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών λόγω πτώσης, φάνηκε ότι τα DOACs συσχετίστηκαν με μείωση κατά 30% των αιμορραγικών επιπλοκών και κατά 40% των ICH σε σύγκριση με τους VKAs, τεκμηριώνοντας το καλύτερο προφίλ ασφαλείας των νεότερων αντιπηκτικών σε ηλικιωμένους με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων.

1.10 Αιμορραγικός κίνδυνος

Η θεραπεία εκλογής για την οξεία φάση της DVT, καθώς και για την πρόληψη της υποτροπής της, είναι η αντιπηκτική θεραπεία. Κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια όλων των αντιπηκτικών αποτελεί η αιμορραγία, η οποία ποικίλλει σε βαρύτητα σύμφωνα με την

κατηγοριοποίηση της International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [62]. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών, καθώς και θρομβωτικών υποτροπών, παρατηρείται εντός του πρώτου μήνα μετά το οξύ επεισόδιο DVT [63]. Η θνησιμότητα που σχετίζεται με υποτροπή DVT μειώνεται μετά τους πρώτους τρεις μήνες, ενώ η θνησιμότητα λόγω αιμορραγίας παραμένει σταθερή [64]. Το εύρημα αυτό αναδεικνύει τη σημασία της δυνατότητας πρόβλεψης του ισοζυγίου κινδύνου – οφέλους της μακροχρόνιας χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής μέσω εξατομικευμένης αξιολόγησης του αιμορραγικού κινδύνου του ασθενή, με τη χρήση επικυρωμένων εργαλείων (π.χ. HAS – BLED score, RIETE Bleeding Risk Score, VTE – BLEED).

Αν και τα αιμορραγικά scores δεν έχουν αποτρεπτικό χαρακτήρα στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής κατά την οξεία φάση, μπορούν να συνεισφέρουν στη θεραπευτική απόφαση για θρομβόλυση, στον εντοπισμό τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου αιμορραγίας και στην επιλογή του καταλληλότερου αντιπηκτικού παράγοντα για μακροχρόνια αγωγή [65]. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, την αναιμία, το ιστορικό αιμορραγίας, τη νεφρική δυσλειτουργία, το προηγούμενο ΑΕΕ, την αρτηριακή υπέρταση, τη συγχορήγηση αντισταθμιστικών φαρμάκων, τη κακοήθεια, τη κατάχρηση αλκοόλ, το σακχαρώδη διαβήτη, το γυναικείο φύλο και τον αυξημένο κίνδυνο πτώσεων. Η ηλικιακή επιδείνωση της αρχιτεκτονικής των ιστών και η τροποποίηση της δομής του αγγειακού τοιχώματος συνδέονται με αυξημένη ευθραυστότητα και επομένως με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο στους ηλικιωμένους. Παθολογικές καταστάσεις του εγκεφάλου, όπως η λευκοαραίωση, η εγκεφαλική ατροφία και η αμυλοειδική αγγειοπάθεια, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αυτόματης ή τραυματικής ΙCH [66]. Επιπλέον, η αυξημένη επίπτωση εκκολπωματικής νόσου, λόγω μειωμένης εντερικής κινητικότητας και σχετιζόμενων με την ηλικία μεταβολών του εντερικού τοιχώματος [67], καθώς και η συχνότερη εμφάνιση ατροφικής γαστρίτιδας, συχνά δευτερογενώς σε λοίμωξη από *Helicobacter Pylori* [68], συμβάλλουν σημαντικά στον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών από το πεπτικό σύστημα σε ηλικιωμένους ασθενείς.

1.10.1 Στρατηγικές ελαχιστοποίησης του κινδύνου αιμορραγιών που σχετίζονται με την αντιπηκτική θεραπεία

Συνταγογράφηση, παρακολούθηση, επαγρύπνηση

Στους ηλικιωμένους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν DOACs, κρίνεται απαραίτητη η σφαιρική κλινική αξιολόγηση. Η εκτίμηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τις γνωστικές λειτουργίες, τη λειτουργική αυτονομία, το προβλεπόμενο προσδόκιμο επιβίωσης, τις συννοσηρότητες και τη συνολική φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής. Σε περιπτώσεις ευάλωτων ή εξαρτημένων ασθενών, είναι συχνά αναγκαία η ανάθεση της ευθύνης για την ορθή χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής σε φροντιστές ή μέλη της οικογένειας. Η έναρξη της θεραπείας με DOACs συνοδεύεται από αυξημένη πιθανότητα συμμόρφωσης όταν παρέχονται γραπτές οδηγίες τόσο στον ασθενή όσο και στον φροντιστή. Οι οδηγίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν πρακτικές πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά του αντιπηκτικού σκευάσματος, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, τις αντενδείξεις, τις πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και τις οδηγίες αντιμετώπισης έκτακτων αιμορραγικών επεισοδίων.

Εργαστηριακή και κλινική παρακολούθηση

Η τακτική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (μέσω του τύπου Cockcroft – Gault), των ηπατικών δεικτών, της γενικής αίματος (για ανίχνευση αναιμίας ή θρομβοπενίας), καθώς και η επαναληπτική παρακολούθηση ανά 3, 6 ή 12 μήνες, αποτελούν κρίσιμες στρατηγικές πρόληψης αιμορραγιών. Στόχος είναι ο έγκαιρος εντοπισμός παραγόντων που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο και η αντίστοιχη τροποποίηση της θεραπείας. Κάθε επαφή του ασθενή με τον θεράποντα ιατρό προσφέρει μία ευκαιρία για επαναξιολόγηση και εξατομίκευση της αγωγής, λαμβάνοντας υπόψη τυχόν αλλαγές στην κλινική κατάσταση (νέα θρομβωτικά ή αιμορραγικά επεισόδια), τη συμμόρφωση, καθώς και πιθανές νέες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

2. Διαχείριση ηλικιωμένων ασθενών με DVT

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσιάζουν πληθώρα παραγόντων που καθιστούν την αντιμετώπιση της DVT περισσότερο περίπλοκη. Συχνά πάσχουν από πολλαπλές συννοσηρότητες και λαμβάνουν πολυφαρμακευτική αγωγή, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με VKAs. Επιπλέον, στους ηλικιωμένους παρατηρούνται συχνότητα χαμηλότερο σωματικό βάρος, ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, καθώς και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας – παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής, συγκριτικά με νεότερους ασθενείς. Η νεφρική δυσλειτουργία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αιμορραγία, κάτι που είναι ιδιαίτερα κρίσιμο για τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Αξιοσημείωτο είναι ότι στους ηλικιωμένους συχνά απαντώνται φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης ορού, οι οποίες ενδέχεται να είναι παραπλανητικές λόγω της μείωσης της μυϊκής μάζας, με αποτέλεσμα να μην αντανakλούν με ακρίβεια την πραγματική νεφρική λειτουργία. Για τον λόγο αυτό, η εκτίμηση της κάθαρση της κρεατινίνης χρησιμοποιείται συχνότερα ως δείκτης νεφρικής λειτουργίας στον γηριατρικό πληθυσμό [69].

2.1 Αντιμετώπιση οξέων συμπτωμάτων

Η τοποθέτηση θερμών κομπρεσών στην περιοχή του πόνου και της φλεγμονής ενδέχεται να προσφέρει προσωρινή ανακούφιση από τα αρχικά συμπτώματα της DVT. Ωστόσο, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Non – Steroidal Anti Inflammatory Drugs, NSAIDs) συνιστούν σχετική αντένδειξη στη θεραπευτική προσέγγιση της DVT, καθώς σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Ως εναλλακτική αναλγητική επιλογή μπορεί να χρησιμοποιηθεί η παρακεταμόλη (ακεταμινοφαίνη), αν και η αναλγητική της αποτελεσματικότητα είναι συχνά περιορισμένη. Η θεραπεία συμπίεσης των άκρων αποτελεί βασικό στοιχείο στη διαχείριση της DVT των κάτω άκρων. Η έγκαιρη έναρξη εφαρμογής, ιδανικά εντός ενός μηνός από τη διάγνωση, έχει συσχετιστεί με μείωση της επίπτωσης του PTS σε συμπτωματικούς ασθενείς με εγγύς DVT, καθώς και με βελτίωση συμπτωμάτων, όπως ο πόνος και το οίδημα. Η συμπίεση επιτυγχάνεται με τη χρήση ελαστικών καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης, επιδέσμων τύπου ACE ή

πολυστρωματικών επιδέσμων. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλινική πορεία του ασθενούς· σε περιπτώσεις χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας και ανάπτυξης PTS, συνιστάται η συνέχισή της για διάστημα 1 έως 2 ετών [70].

2.2 Φάσεις αντιπηκτικής αγωγής στη διαχείριση της DVT

Η αντιπηκτική αγωγή στην DVT διακρίνεται σε τρεις διακριτές φάσεις, κάθε μία εκ των οποίων εξυπηρετεί διαφορετικούς θεραπευτικούς στόχους [71]:

Αρχική φάση (πρώτες 5 – 21 ημέρες από την διάγνωση): κατά την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς λαμβάνουν:

- Είτε παρεντερικά αντιπηκτικά (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους, fondaparinux) σε συνδυασμό με VKAs ή με άμεσους αναστολείς θρομβίνης ή παράγοντα Xa (dabigatran, edoxaban)
- Είτε, εναλλακτικά, χορηγούνται υψηλές δόσεις DOACs, όπως apixaban ή rinaxaban, χωρίς την ανάγκη παρεντερικής ηπαρίνης

Φάση συντήρησης (διάρκεια 3 – 6 μηνών)

- Στο διάστημα αυτό συνεχίζεται η αντιπηκτική αγωγή είτε με VKAs είτε με DOACs, με στόχο την αποτροπή πρώιμης υποτροπής ή επέκτασης της θρόμβωσης. Η επιλογή του σκευάσματος εξαρτάται από κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων της νεφρικής λειτουργίας, των συννοσηροτήτων και της συμμόρφωσης

Εκτεταμένη φάση (μετά τους 3 – 6 μήνες)

- Η απόφαση για συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής πέραν του βασικού εξαμήνου βασίζεται σε εξατομικευμένη αξιολόγηση του ισοζυγίου οφέλους – κινδύνου για τον κάθε ασθενή. Λαμβάνονται υπόψη: το αρχικό αίτιο της θρόμβωσης (προκλητή ή ιδιοπαθής), η παρουσία παραγόντων υποτροπής και ο εκτιμώμενος αιμορραγικός κίνδυνος βάσει έγκυρων εργαλείων πρόγνωσης
-

Οι δύο πρώτες φάσεις αποτελούν πρότυπο θεραπευτικό σχήμα για όλους τους ασθενείς με DVT, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις για την αντιπηκτική αγωγή κατά τον χρόνο της διάγνωσης, όπως ενεργός ICH, σοβαρή θρομβοπενία $< 30 \times 10^3 / \mu\text{L}$, μείζονα αιμορραγία απειλητική για τη ζωή ή / και πρόσφατη μείζονα χειρουργική επέμβαση. Η εκτεταμένη φάση θεραπείας δεν εφαρμόζεται ομοιόμορφα, αλλά προσαρμόζεται βάσει εξατομικευμένης εκτίμησης του θρομβωτικού και αιμορραγικού προφίλ του ασθενούς, καθώς και της συμμόρφωσης και ποιότητας ζωής.

2.3 Αντιπηκτικοί παράγοντες

2.3.1 Μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Unfractionated Heparin, UFH)

Κατά την οξεία φάση της DVT, η οποία διαρκεί περίπου 5 – 10 ημέρες, η χορήγηση παρεντερικών αντιπηκτικών παραγόντων, όπως η UFH, παρέχει άμεση αντιπηκτική δράση. Η χρήση της στοχεύει στη διασφάλιση της αντιπηκτικής κάλυψης κατά τη μεταβατική περίοδο μέχρι την επίτευξη πλήρους θεραπευτικής δράσης από DOACs («γεφύρωση»), όπως η βαρφαρίνη, η οποία απαιτεί συνήθως 5 – 7 ημέρες για να επιδείξει το μέγιστο αποτέλεσμα. Η UFH θεωρείται συχνά ο αντιπηκτικός παράγοντας εκλογής για την έναρξη θεραπείας σε περιπτώσεις οξείας DVT. Ο μηχανισμός δράσης της UFH βασίζεται στην ενίσχυση της αντιθρομβωτικής δραστηριότητας της αντιθρομβίνης III, η οποία αναστέλλει βασικούς παράγοντες της πήξης, καθώς και στην απελευθέρωση αναστολέων του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitors, TFPI) από το ενδοθήλιο αγγείων. Η UFH έχει σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής (περίπου 1 ώρα), γεγονός που επιτρέπει την ταχεία προσαρμογή της δόσης ή την άμεση αναστροφή της αντιπηκτικής της δράσης σε περίπτωση αιμορραγίας ή επείγουσας χειρουργικής επέμβασης. Η UFH προτιμάται συχνά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ ml} / \text{min}$), καθώς η φαρμακοκινητική της δεν επηρεάζεται σημαντικά από την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας [72].

Η δοσολογία της UFH καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς και προσαρμόζεται σύμφωνα με τις τιμές του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT). Ο επιθυμητός

θεραπευτικός στόχος είναι aPTT 1,5 – 2,5 φορές πάνω από τη φυσιολογική τιμή. Η παρακολούθηση του aPTT πραγματοποιείται κάθε 4 – 6 ώρες κατά την πρώτη ημέρα χορήγησης και, στη συνέχεια, κάθε 4 – 6 ώρες μετά από κάθε τροποποίηση της δόσης. Μετά τη σταθεροποίηση των επιπέδων του aPTT εντός του θεραπευτικού εύρους, ο έλεγχος μπορεί να διενεργείται μία φορά ημερησίως [70].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (American College of Cardiology, ACC) και του ACCP (American College of Chest Physicians), δεν απαιτείται συγκεκριμένη τροποποίηση της δόσης της UFH σε ηλικιωμένους ασθενείς, γεγονός που ενισχύει τη χρησιμότητά της σε αυτή την ομάδα πληθυσμού [73,74]. Η UFH χορηγείται ενδοφλεβίως με αρχική δόση 80 μονάδων / kg σωματικού βάρους σε μορφή bolus, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 18 μονάδων / kg / ώρα. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την αιμορραγία και την θρομβοπενία προκαλούμενη από ηπαρίνη (Heparin Induced Thrombocytopenia, HIT), μίας ανοσολογικής φύσεως επιπλοκή που απαιτεί άμεση διακοπή του φαρμάκου. Η θεραπεία με UFH δύναται να διακοπεί μετά από τέσσερις έως πέντε ημέρες παράλληλης χορήγησης με βαρφαρίνη, υπό την προϋπόθεση ότι το INR παραμένει > 2,0 για τουλάχιστον 24 ώρες [72].

2.3.2 Ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (Low Molecular Weight, Heparin, LMWH)

Η επίτευξη σταθερής και προβλέψιμης αντιπηκτικής δράσης αποτελεί πρόκληση κατά τη χρήση UFH. Οι LMWHs, όπως η ενοξαπαρίνη (enoxaparin), η τινζαπαρίνη (tinzaparin) και η νταλτεπαρίνη (dalteparin), διαθέτουν πλεονεκτήματα ως προς την φαρμακοκινητική τους, με πιο προβλέψιμο προφίλ και μειωμένη ανάγκη παρακολούθησης. Επιπλέον, συνοδεύονται από χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγικών επιπλοκών, εμφάνισης θρομβοπενίας, υποτροπής VTE και θνησιμότητας, σε σύγκριση με την UFH. Για τους λόγους αυτούς, οι LMWH συνιστώνται συχνά ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην οξεία DVT [71]. Η δράση των LMWHs επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης της αντιθρομβίνης III. Ωστόσο, είναι πιο εκλεκτικές για τον παράγοντα Xa και παρουσιάζουν μειωμένη συγγένεια με τον παράγοντα αιμοπεταλίων 4 (Platelet Factor – 4, PF – 4), γεγονός που περιορίζει σημαντικά την εμφάνιση HIT [72]. Η απέκκριση των LMWHs γίνεται κυρίως μέσω

των νεφρών, γεγονός που περιορίζει τη χρήση τους σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους. Σε περιπτώσεις κάθαρσης της κρεατινίνης $< 30 \text{ mL} / \text{min}$, η χρήση LMWH θεωρείται σχετική αντένδειξη και απαιτεί τροποποίηση της δοσολογίας ή εναλλακτική θεραπευτική στρατηγική [70].

Η ενοξαπαρίνη είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη LMWH για τη θεραπεία της DVT, με ή χωρίς συνοδό PE. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ mL} / \text{min}$), οι κατασκευαστές συστήνουν μείωση της προφυλακτικής δόσης από 40 mg σε 30 mg άπαξ ημερησίως, ενώ η θεραπευτική δόση προσαρμόζεται από $1 \text{ mg} / \text{kg}$ δύο φορές ημερησίως σε $1 \text{ mg} / \text{kg}$ άπαξ ημερησίως. Η νταλτεπαρίνη χρησιμοποιείται κυρίως για τη συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής και όχι για την έναρξη θεραπείας. Χορηγείται σε δόση $200 \text{ IU} / \text{kg}$ σωματικού βάρους ημερησίως, είτε εφάπαξ είτε σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Οι κατασκευαστές δεν παρέχουν συγκεκριμένες οδηγίες για προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη προσεκτικής κλινικής εκτίμησης. Η τινζαπαρίνη, λόγω του μεγαλύτερου μέσου μοριακού βάρους ($5500 - 7500 \text{ Da}$) εμφανίζει μικρότερη νεφρική κάθαρση συγκριτικά με άλλες LMWH. Αυτή η ιδιότητα την καθιστά προτιμητέα επιλογή σε ηλικιωμένους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Χορηγείται σε δόση $175 \text{ anti-Xa IU} / \text{kg}$ άπαξ ημερησίως για διάστημα δέκα ημερών. Οι κατασκευαστές της τινζαπαρίνης δεν συνιστούν ρητά τροποποίηση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους με νεφρική δυσλειτουργία [70].

Αν και στην κλινική πράξη οι LMWH συχνά συνταγογραφούνται εναλλακτικά, δεν θα πρέπει να θεωρούνται μεταξύ τους ισοδύναμες ως προς τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν επαρκείς άμεσες συγκριτικές μελέτες μεταξύ των διαφόρων LMWH, κάτι που περιορίζει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την ισοδυναμία τους.

2.3.3 Fondaparinux

Το fondaparinux είναι ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης, ηπαρίνη πολύ μικρού μοριακού βάρους, ο οποίος δρα μέσω εκλεκτικής και ισχυρής αναστολής του παράγοντα Xa , χωρίς άμεση επίδραση επί της θρομβίνης (παράγοντας IIa).

Χορηγείται υποδορίως μία φορά ημερησίως, προσφέροντας σταθερή φαρμακοκινητική και βιοδιαθεσιμότητα που προσεγγίζει το 100%. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 1,7 ώρες μετά τη χορήγηση. Η δοσολογία του fondaparinux καθορίζεται από το σωματικό βάρος του ασθενούς και διαμορφώνεται ως εξής: 5 mg για σωματικό βάρος < 50 kg, 7.5 mg για σωματικό βάρος 50 – 100 kg ή 10 mg για σωματικό βάρος >100 kg. Το fondaparinux χρησιμοποιείται τόσο για την πρόληψη όσο και για τη θεραπεία οξέων θρομβοεμβολικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένης της DVT. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι είναι τουλάχιστον ισοδύναμο, και ενδεχομένως ανώτερο, σε αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τις LMWH κατά την αρχική αντιμετώπιση της DVT. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του fondaparinux είναι ο παρατεταμένος χρόνος ημιζωής του (17 – 21 ώρες), που επιτρέπει τη σταθερή ημερήσια χορήγηση χωρίς ανάγκη παρακολούθησης των επιπέδων αντιπηκτικής δράσης. Ωστόσο, το fondaparinux αποβάλλεται αποκλειστικά μέσω των νεφρών και συνεπώς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ιδίως στους ηλικιωμένους. Σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml / min), η χρήση του αντενδείκνυται [70,75].

2.3.4 Ανταγωνιστές της βιταμίνης K (Vitamin K Antagonists, VKA)

Οι VKAs αποτελούν ιστορικά την κύρια μορφή από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής για τη θεραπεία της DVT. Ωστόσο, η χρήση τους συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση του Hutten και των συνεργατών του, σε ασθενείς άνω των 60 ετών που λαμβάνουν VKA, ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι περίπου διπλάσιος σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (< 60 ετών) [76].

Οι συνοδές παθολογικές καταστάσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η ηπατική δυσλειτουργία, τα εμπύρετα νοσήματα και η διάρροια, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά το INR, αυξάνοντας τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ειδικότερα, οι VKAs ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα ICH, λόγω της αναστολής του συμπλέγματος του ιστικού παράγοντα / παράγοντα VIIa, το οποίο στον εγκέφαλο διαδραματίζει

νευροπροστατευτικό ρόλο κατά τη διάρκεια ισχαιμικού ή τραυματικού συμβάντος. Αυτή η δράση εξηγεί την υψηλότερη συχνότητα ICH με VKAs έναντι των DOACs [76].

Η βαρφαρίνη είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος VKA και αποτελεί φάρμακο εκλογής για την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με οξεία DVT. Η χορήγησή της ξεκινά αμέσως μετά τη διάγνωση, ωστόσο η αντιπηκτική της δράση καθυστερεί, απαιτώντας συνήθως 5 – 14 ημέρες για την επίτευξη θεραπευτικού επιπέδου. Για τον λόγο αυτό, κατά την έναρξη της θεραπείας, η βαρφαρίνη συγχορηγείται με LMWH ως θεραπεία «γεφύρωσης», η οποία διακόπτεται μόνο όταν επιτευχθεί και διατηρηθεί το θεραπευτικό INR (2.0 – 3.0) για τουλάχιστον δύο συνεχόμενες ημέρες [69].

Η βαρφαρίνη εμφανίζει σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη στενή παρακολούθηση του INR, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν το INR ή τον κίνδυνο αιμορραγίας περιλαμβάνουν: NSAID (όπως ασπιρίνη), αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, αμιωδαρόνη, αλλοπουρινόλη, αντιμυκητιασικούς παράγοντες, κεφαλοσπορίνες, διλτιαζέμη, στατίνες, μετρονιδαζόλη, μακρολίδες, θυροξίνη, ginkgo biloba και αντικαταθλιπτικά (όπως εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης / αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης [Selective Serotonin Reuptake Inhibitors / Serotonin and Norepinephrin Reuptake Inhibitors, SSRI / SNRI]. Αντίθετα, ουσίες που ενδέχεται να μειώσουν το INR περιλαμβάνουν: βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, ορισμένες πενικιλίνες, προπυλθειουρακίλη και βιταμίνη K [77].

Στους ηλικιωμένους ασθενείς, η αρχική δόση βαρφαρίνης είναι μικρότερη των 5 mg ημερησίως και προσαρμόζεται ανά 3 – 7 ημέρες, με στόχο τη σταδιακή επίτευξη θεραπευτικού INR μεταξύ 2.0 – 3.0 [73]. Η χρόνια δόση που απαιτείται για τη διατήρηση σταθερών επιπέδων INR μειώνεται με την ηλικία: κατά μέσο όρο 4.9 mg / ημέρα για άτομα ≤ 75 ετών, 4.1 mg για την ηλικιακή ομάδα 75 – 84 ετών και 3.5 mg για άτομα 85 ετών και άνω. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν σταθερό θεραπευτικό INR, το μεσοδιάστημα παρακολούθησης μπορεί να επιμηκυνθεί έως και 12 εβδομάδες [70]. Για μη επιπλεγμένες περιπτώσεις DVT, η συνιστώμενη διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη είναι 3 – 6 μήνες [69].

2.3.5 Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral Anticoagulants, DOAC)

Τα DOACs, επίσης γνωστά και ως νέα από του στόματος αντιπηκτικά (New Oral Anticoagulants, NOACs) ή μη ανταγωνιστικά της βιταμίνης Κ από του στόματος αντιπηκτικά, αποτελούν σύγχρονη φαρμακολογική κατηγορία με σαφή πλεονεκτήματα έναντι των παραδοσιακών VKAs. Πρόκειται για μικρά, μη – πεπτιδικά μόρια, τα οποία χορηγούνται από το στόμα και αναστέλλουν άμεσα μία από τις δύο κύριες πρωτεάσες σερίνης του καταρράκτη της πήξης· είτε τη θρομβίνη (παράγοντας IIa) είτε τον παράγοντα Xa. Στην πρώτη κατηγορία ανήκει η νταμπιγκατράνη (άμεσος αναστολέας της θρομβίνης), ενώ στη δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη και η εντοξαμπάνη (άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa). Τα DOACs απορροφώνται αποτελεσματικά από το γαστρεντερικό σωλήνα και παρουσιάζουν ταχεία έναρξη της αντιπηκτικής δράσης, εντός 1 – 3 ωρών από τη χορήγησή τους. Επιπλέον, σε αντίθεση με τους VKAs, δεν απαιτούν τακτική παρακολούθηση του INR ή συχνές τροποποιήσεις της δόσης, ενώ εμφανίζουν περιορισμένες φαρμακευτικές και διατροφικές αλληλεπιδράσεις [76].

Σε μετά – ανάλυση του Sharma και των συνεργατών του (2015), τα DOACs αποδείχθηκαν εξίσου αποτελεσματικά με τους VKAs στη θεραπεία της DVT, τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε άτομα ηλικίας ≥ 75 ετών. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις στον αιμορραγικό κίνδυνο μεταξύ των διαφορετικών σκευασμάτων. Η νταμπιγκατράνη σε δόση 150 mg συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών στους ηλικιωμένους συγκριτικά με τους VKAs, ενώ σε νεότερους ασθενείς (< 75 ετών) παρουσίασε μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο. Η εντοξαμπάνη και η απιξαμπάνη εμφάνισαν χαμηλότερο κίνδυνο μείζονας αιμορραγίας τόσο στους νεότερους όσο και στους ηλικιωμένους ασθενείς. Επιπλέον, όλα τα DOACs φάνηκαν να προσφέρουν αυξημένη προστασία έναντι της ICH σε σύγκριση με τους VKAs [78].

Οι δοσολογίες των DOACs που μελετήθηκαν σε κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία της DVT και της PE ποικίλλουν ανάλογα με το δραστικό μόριο, τη νεφρική λειτουργία και τις συγχωρηγούμενες θεραπείες. Συγκεκριμένα [69]:

- **Νταμπιγκατράνη:** χορηγείται σε δόση 150 mg ή 110 mg δύο φορές ημερησίως, μετά από 5 – 10 ημέρες προ – θεραπείας με LMWH. Η χαμηλότερη δόση (110 mg) ενδείκνυται σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε όσους διατρέχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο
- **Ριβαροξαμπάνη:** χορηγείται αρχικά σε δόση 15 mg δύο φορές ημερησίως για 21 ημέρες, ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως ως θεραπεία συντήρησης
- **Απιξαμπάνη:** χορηγείται σε δόση 10 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες, και εν συνεχεία 5 mg δύο φορές ημερησίως
- **Εντοξαμπάνη:** χορηγείται σε δόση 60 mg άπαξ ημερησίως μετά από 5 – 10 ημέρες προ – θεραπείας με LMWH. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 – 50 ml / min, σωματικό βάρος $\leq$ 60 kg ή συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων της P – γλυκοπρωτεΐνης, η συνιστώμενη δόση μειώνεται στα 30 mg άπαξ ημερησίως

2.4 Ενδοαγγειακή και χειρουργική θεραπεία

Στην οξεία φάση της DVT, η αντιπηκτική αγωγή στοχεύει κυρίως στην πρόληψη της επέκτασης και της υποτροπής της θρόμβωσης, χωρίς όμως να συμβάλλει άμεσα στη λύση του ήδη σχηματισμένου θρόμβου. Για τον σκοπό αυτό έχουν αναπτυχθεί επεμβατικές μέθοδοι, όπως η ενδοαγγειακή θρομβόλυση με καθετήρα (Catheter Directed Thrombolysis, CDT) με ή χωρίς υπερηχογραφική καθοδήγηση, η μηχανική θρομβεκτομή και η φαρμακομηχανική θρομβεκτομή (Pharmacomechanical CDT, PCDT). Οι παρεμβάσεις αυτές στοχεύουν στην επανακαναλοποίηση της προσβεβλημένης φλέβας, με απώτερο σκοπό τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης PTS, της εμφάνισης PE, της υποτροπής DVT, της θνησιμότητας, καθώς και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής (Quality of Life, QoL) των ασθενών [69].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Σκοπός

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε για την ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών με τίτλο «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Ο κύριος σκοπός της εργασίας ήταν η διερεύνηση και αξιολόγηση των διαθέσιμων παρεμβάσεων για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στους ηλικιωμένους ασθενείς, με στόχο την καταγραφή της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και των επιπλοκών των διάφορων θεραπευτικών επιλογών (π.χ. αντιπηκτικά, θρομβολυτικά, μηχανικά μέσα), λαμβάνοντας υπόψη της ιδιαίτερες ανάγκες και τις συννοσηρότητες της τρίτης ηλικίας. Μέσω της ανάλυσης της σχετικής βιβλιογραφίας, επιδιώκεται η ανάδειξη βέλτιστων πρακτικών και η υποστήριξη της λήψης τεκμηριωμένων κλινικών αποφάσεων.

4. Μεθοδολογία

Η παρούσα μελέτη αποτελεί ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, με στόχο τη συγκέντρωση και αξιολόγηση ερευνητικών δεδομένων που αφορούν τις θεραπευτικές παρεμβάσεις για την DVT σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας διεξήχθη μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων PubMed και Google Scholar, με ημερομηνία δημοσίευσης μεταγενέστερη του 2014. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: «εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση», «ηλικιωμένοι», «αντιπηκτική αγωγή», «DOACs», «θεραπευτικές παρεμβάσεις», «αντιθρομβωτική θεραπεία», «φλεβική θρομβοεμβολική νόσος».

Πίνακας PICO

Ο Πίνακας PICO είναι ένα εξαιρετικό εργαλείο για τη διαμόρφωση του ερευνητικού ερωτήματος και την καθοδήγηση της ανασκόπησης.

Πίνακας 2: Πίνακας PICO

Πληθυσμός (Population, P)	Παρέμβαση (Intervention, I)	Σύγκριση (Comparison, C)	Αποτέλεσμα (Outcome, O)
Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) με DVT	Αντιπηκτική αγωγή (π.χ. DOACs, VKAs, LMWH, UFH)	Διαφορετικά είδη αντιπηκτικής θεραπείας	Αποτελεσματικότητα (υποτροπή DVT), ασφάλεια (αιμορραγικά επεισόδια), θνησιμότητα, ποιότητα ζωής

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού Πίνακας PICO

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση πληρούσαν τα εξής κριτήρια:

- Περιλάμβαναν ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) με DVT
- Αξιολογούσαν θεραπευτικές παρεμβάσεις, κυρίως αντιπηκτική αγωγή ή / και άλλες μεθόδους αντιμετώπισης
- Επρόκειτο για πρωτογενείς ερευνητικές μελέτες και μετά – αναλύσεις

- Δημοσιευμένες σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά από το 2000
- Διαθέσιμες σε πλήρες κείμενο

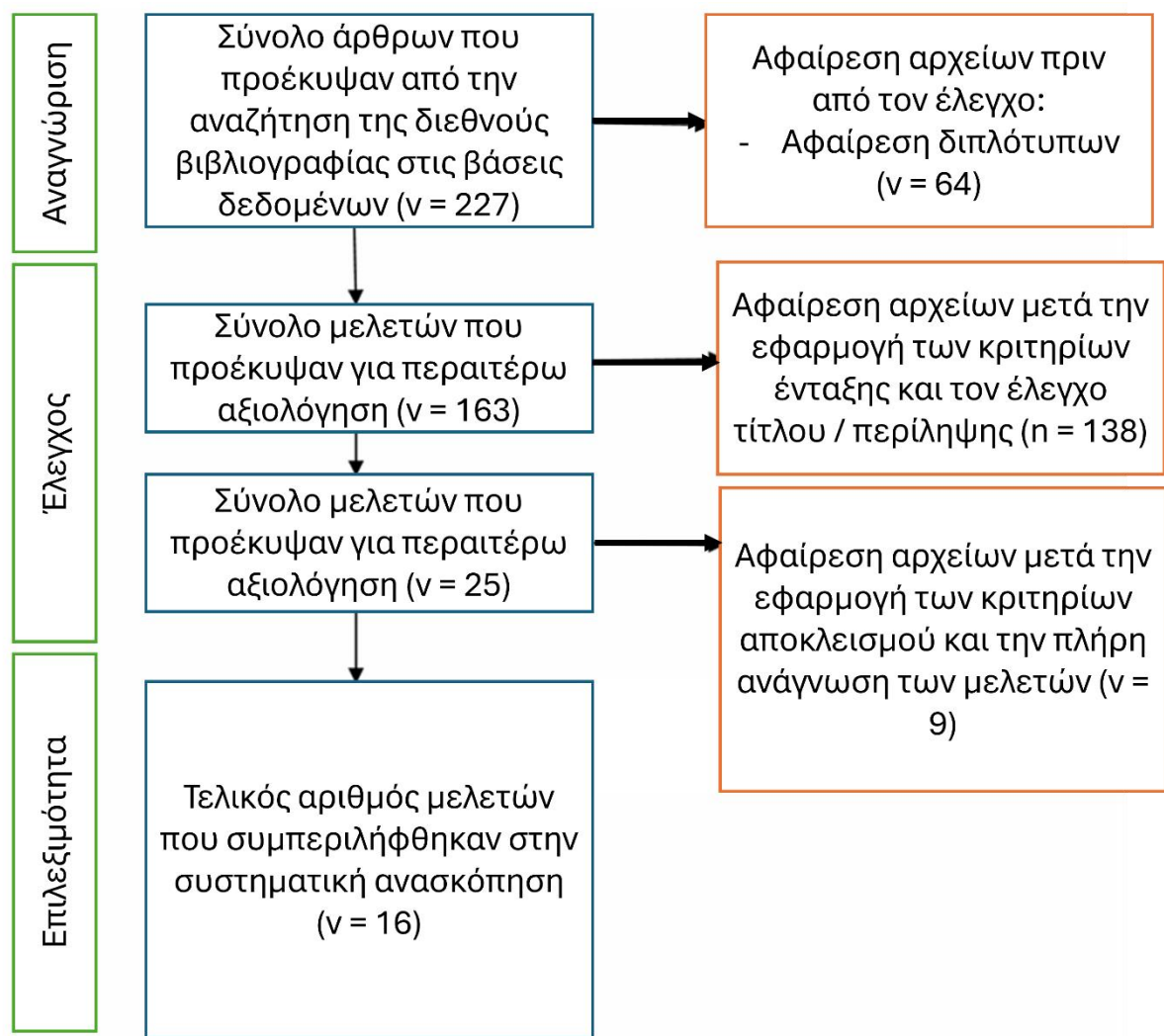
Κριτήρια αποκλεισμού

Εξαιρέθηκαν μελέτες που:

- Αφορούσαν μη ηλικιωμένο πληθυσμό (κάτω των 65 ετών) ή δεν ανέφεραν ανάλυση βάσει ηλικίας
- Δεν ήταν πρωτογενείς μελέτες
- Δεν παρείχαν σαφή στοιχεία για τα αποτελέσματα των θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως αποτελεσματικότητα, ανεπιθύμητες ενέργειες ή ποσοστά υποτροπής
- Δεν ήταν διαθέσιμες σε πλήρες κείμενο ή απαιτούσαν συνδρομή χωρίς δυνατότητα πρόσβασης

Διαδικασία επιλογής των άρθρων

Τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την επιλογή των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζονται στο παρακάτω διάγραμμα ροής (Σχήμα 2). Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 16 μελέτες.



Σχήμα 2: Διάγραμμα ροής

5. Αποτελέσματα

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση περιέλαβε μελέτες που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια διαφορετικών στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης της DVT σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η κύρια κατηγορία μελετών αφορούσε τη σύγκριση των DOACs με τους VKAs. Τα ευρήματα καταδεικνύουν ότι τα DOACs, και ειδικά η απιξαμπάνη, συνδέονται με χαμηλότερα ποσοστά σοβαρών αιμορραγιών και του κινδύνου υποτροπής, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Η edoxaban φάνηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση των υποτροπών, ενώ η απιξαμπάνη είχε το καλύτερο προφίλ ασφαλείας σε σχέση με άλλα DOACs και VKAs. Επιπλέον, οι ευπαθείς ομάδες ηλικιωμένων φάνηκε να ωφελούνται περισσότερο από τη χρήση DOACs σε ό, τι αφορά τη μείωση των αιμορραγικών επεισοδίων.

Όσον αφορά τις επεμβατικές μεθόδους, η θρομβόλυση παρουσίασε δυνητικά θετική επίδραση στη μείωση της επίπτωσης του PTS, χωρίς σημαντική αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση. Σχετικά με τα φίλτρα IVC, οι μελέτες ανέδειξαν ότι η χρήση τους σε ηλικιωμένους ασθενείς αποτελεί επείγουσα εναλλακτική σε περιπτώσεις απόλυτης αντένδειξης για αντιπηκτική αγωγή, όπως ενεργή αιμορραγία ή πολύ υψηλός κίνδυνος πτώσεων. Ωστόσο, καταγράφηκαν αυξημένα ποσοστά επιπλοκών, όπως μετατόπιση του φίλτρου, θρόμβωση στο σημείο τοποθέτησης και αυξημένος κίνδυνος μελλοντικής DVT. Τέλος, οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης έδειξαν θετικά αποτελέσματα στη μείωση του βαθμού PTS και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής κατά την οξεία φάση της DVT. Επίσης, η έγκαιρη εφαρμογή τους σχετίστηκε με μείωση της παρουσίας RVO, η οποία έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για υποτροπή VTE και εμφάνιση PTS.

Τα κυριότερα αποτελέσματα της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην βιβλιογραφική ανασκόπηση

Συγγραφέας, έτος	Στόχος	Δείγμα	Ευρήματα
<i>Αντιπηκτική αγωγή</i>			
Pessoa et al., 2024	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των DOACs σε ενήλικες ηλικίας 75 ετών και άνω που υποβάλλονται σε θεραπεία για VTE	3.665	Η edoxaban συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής VTE σε σύγκριση με τους VKAs (RR 0,50, 95%CI 0,27 – 0,95). Η apixaban εμφάνισε σημαντικά μειωμένο κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τους VKAs (RR 0,23, 95%CI 0,08 – 0,69), την edoxaban (RR 0,28, 95% CI 0,09 – 0,86) και τη rivaroxaban (RR 0,28, 95%CI 0,09 – 0,86)
Douros et al., 2023	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των DOACs σε σύγκριση με τους VKAs σε ηλικιωμένους ασθενείς με VTE	6.737	Σε σύγκριση με τους VKAs, τα DOACs συσχετίστηκαν με παρόμοιο κίνδυνο υποτροπής VTE (aHR 0,80, 95%CI 0,43 – 1,46), σοβαρής αιμορραγίας (aHR 0,96, 95%CI 0,57 – 1,63) και θνησιμότητας από κάθε αιτία (aHR 1,04, 95%CI 0,81 – 1,34)
Guo et al., 2021	Σύγκριση κινδύνου MB, CRNM αιμορραγίας και υποτροπής VTE μεταξύ υποομάδων ηλικιωμένων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα VTE στους οποίους χορηγήθηκε απιξαμπάνη ή βαρφαρίνη	11.363	Η χορήγηση απιξαμπάνης συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο MB (HR 0,76, 95%CI 0,64 – 0,91) και παρόμοιο κίνδυνο υποτροπής VTE (HR 1,04, 95%CI 0,75 – 1,43) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Οι ευπαθείς ασθενείς που έλαβαν απιξαμπάνη είχαν 15% χαμηλότερο κίνδυνο CRNM αιμορραγίας, ενώ οι μη ευπαθείς ασθενείς είχαν 32% χαμηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν βαρφαρίνη. Οι ασθενείς με προκλητή VTE που έλαβαν απιξαμπάνη παρουσίασαν τάση για υψηλότερο, ενώ εκείνοι με απρόκλητη VTE παρουσίασαν τάση για χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής VTE σε σύγκριση με όσους έλαβαν βαρφαρίνη
Kampouraki et al., 2021	Αξιολόγηση της έκθεσης στα DOACs και των παραγόντων που την επηρεάζουν σε ηλικιωμένους ασθενείς	151	Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν apixaban είχαν peak συγκεντρώσεις εντός των καθορισμένων θεραπευτικών ορίων, σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν rivaroxaban ή dabigatran (82,9% έναντι 44,3% και 64,3%, αντίστοιχα, P < 0,001)
Weycker et al.,	Σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ χρήσης	20.561	Ο προσαρμοσμένος κίνδυνος ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς

2020	απιξαμπάνης και βαρφαρίνης		που έλαβαν απιξαμπάνη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν βαρφαρίνη (μείωση κινδύνου για μείζονα αιμορραγία κατά 27% έως 39%, μείωση κινδύνου για CRNM αιμορραγία κατά 17% έως 28%, μείωση κινδύνου για υποτροπή VTE κατά 25% έως 39%)
Prins et al., 2018	Σύγκριση της χορήγησης rivaroxavan με ασπιρίνη ή εικονικό φάρμακο για την θεραπεία της VTE και εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής	2.832	Ο κίνδυνος υποτροπής σε ασθενείς με ελάσσονες επίμονους ή παροδικούς παράγοντες δεν ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν των ασθενών με απρόκλητη VTE (HR 0,81, 95%CI 0,56 – 1,16 για ελάσσονα επίμονο παράγοντα και HR 0,68, 95%CI 0,32 – 1,30 για ελάσσονα παροδικό παράγοντα)
Jun et al., 2017	Προσδιορισμός της ασφάλειας της χρήσης DOACs σε σύγκριση με τη χρήση βαρφαρίνης για τη θεραπεία της VTE	59.525	Ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας ήταν παρόμοιος μεταξύ των DOACs και της βαρφαρίνης (HR 0,92, 95%CI 0,82 – 1,03), με τη γενική τάση να ευνοεί τα DOACs. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στον κίνδυνο θνησιμότητας (HR 0,99, 95%CI 0,84 – 1,16) για τα DOACs σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις ετερογένειας μεταξύ ασθενών διαφορετικών ηλικιακών ομάδων
Sharma et al., 2015	Σύγκριση αποτελεσματικότητας και αιμορραγικού κινδύνου των DOACs έναντι των VKAs σε ηλικιωμένους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή είτε για οξεία VTE είτε για πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω κολπικής μαρμαρυγής	-	Η αποτελεσματικότητα των DOACs στη διαχείριση του θρομβωτικού κινδύνου ήταν παρόμοια ή ανώτερη από αυτήν των VKAs. Η νταμπιγατράνη συσχετίστηκε με μη στατιστικώς σημαντικά αυξημένο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας σε σχέση με τους VKAs (OR 1,18, 95%CI 0,97 – 1,44). Παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας με τη νταμπιγατράνη (OR 1,78, 95% 1,35 – 2,35), αλλά μειωμένος κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σύγκριση με τους VKAs (OR 0,43, 95%CI 0,26 – 0,72). Η απιξαμπάνη (OR 0,63, 95% 0,51 – 0,77), η εντοξαμπάνη (OR 0,81, 95%CI 0,67 – 0,98) και η εντοξαμπάνη (OR 0,46, 95%CI 0,38 – 0,57) συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας συγκριτικά με τους VKAs, ενώ η ριβαροξαμπάνη παρουσίασε παρόμοιο αιμορραγικό κίνδυνο
Donadini et al.,	Εκτίμηση εάν η υπολειμματική φλεβική	2.527	Η παρουσία RVO σχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο

2014	απόφραξη αποτελεί προγνωστικό δείκτη για υποτροπή VTE σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο μη προκλητής DVT, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 3 μήνες αντιπηκτικής αγωγής		υποτροπής VTE (HR 1,32, 95%CI 1,06 – 1,65). Η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη όταν η RVO ανιχνεύθηκε νωρίς (δηλαδή στους 3 μήνες μετά τη θρόμβωση) (HR 2,17, 95%CI 1,11 – 4,25). Η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική όταν η RVO ανιχνεύθηκε μετά από 6 μήνες (HR 1,19, 95%CI 0,87 – 1,61)
<i>Επεμβατικές μέθοδοι</i>			
Notten et al., 2021	Εξέταση της επίδρασης της θρομβόλυσης στα αποτελέσματα του PTS σε μακροχρόνια παρακολούθηση	120	Επίπτωση PTS: 30,6% στην ομάδα παρέμβασης και 44,8% στην ομάδα τυπικής θεραπείας (OR 0,54, 95%CI 0,26 – 1,15). Παρατήρηση σημαντικής μείωσης του PTS (46,8% έναντι 69,0%) (OR 0,40, 95%CI 0,19 – 0,84). Δεν σημειώθηκαν νέες σοβαρές αιμορραγίες μετά τον 12 ^ο μήνα παρακολούθησης
<i>Κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης</i>			
Amin et al., 2018	Διερεύνηση της επίδρασης των καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης στην οξεία φάση της DVT στα κριτήρια Villalta score, στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία και στο κόστος	865	Οι ομάδες με συμπίεση είχαν χαμηλότερες συνολικές αντικειμενικές βαθμολογίες Villalta σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς συμπίεση (1,47 και 1,59 έναντι 2,21). Η διαφορά οφείλεται κυρίως σε μη αναστρέψιμα δερματικά σημεία (σκλήρυνση, υπερμελάγχρωση, φλεβεκτασίες)
Amin et al., 2018	Διερεύνηση κατά πόσο η συμπιεστική θεραπεία που εφαρμόζεται αμέσως μετά τη διάγνωση της DVT επηρεάζει την εμφάνιση RVO, και αν η παρουσία RVO σχετίζεται με PTS και υποτροπή VTE	592	Σημαντικά μικρότερο ποσοστό ασθενών με RVO στην ομάδα παρέμβασης (46,3% έναντι 66,7%; OR 0,46, 95%CI 0,27 – 0,80). Το PTS ήταν λιγότερο συχνό σε ασθενείς χωρίς RVO (46,0% έναντι 54,0%; OR 0,65, 95%CI 0,46 – 0,92). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ υποτροπής VTE και RVO.
Ten Cate – Hoek et al., 2018	Αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της εξατομικευμένης διάρκειας συμπιεστικής θεραπείας έναντι της τυπικής διάρκειας των 24 μηνών, μετά από μία αρχική περίοδο θεραπείας 6 μηνών	865	Το PTS εμφανίστηκε σε 29% της εξατομικευμένης ομάδας και σε 28% της τυπικής (OR 1,06, 95%CI 0,78 – 1,44). Δεν αναφέρθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα από την παρέμβαση.
Appelen et al., 2017	Αξιολόγηση της σχετικής αποτελεσματικότητας και του ρυθμού	2.361	Η χρήση ελαστικών καλτσών οδήγησε σε σημαντική κλινικά μείωση της εμφάνισης PTS (RR 0,62, 95%CI 0,38 – 1,01). Δεν

	επιπλοκών της συμπιεστικής θεραπείας σε ασθενείς με DVT για τη πρόληψη του PTS		παρατηρήθηκε μείωση στην εμφάνιση σοβαρού PTS (RR 0,78, 95%CI 0,53 – 1,15) ή διαφορά στην υποτροπή της DVT (RR 0,94, 95%CI 0,69 – 1,28)
<i>Φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας</i>			
Bikdeli et al., 2017	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των φίλτρων IVC	-	Τα φίλτρα IVC μείωσαν τον κίνδυνο για επακόλουθη PE (OR 0,50, 95%CI 0,33 – 0,75), αύξησαν τον κίνδυνο για DVT (OR 1,70, 95%CI 1,17 – 2,48), δεν μείωσαν σημαντικά τη θνησιμότητα από PE (OR 0,51, 95%CI 0,25 – 1,05), ενώ δεν επηρέασαν τη συνολική θνησιμότητα (OR 0,91, 95%CI 0,70 – 1,19)
Mismetti et al., 2015	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των φίλτρων IVS σε συνδυασμό με αντιπηκτική αγωγή για την πρόληψη υποτροπής PE σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής	399	Στους 3 μήνες: 6 ασθενείς (3,0%) στην ομάδα παρέμβασης είχαν υποτροπή PE (όλες θανατηφόρες), 3 ασθενείς (1,5%) στην ομάδα ελέγχου είχαν υποτροπή PE (2 θανατηφόρες). Σχετικός κίνδυνος με φίλτρο: 2,00 (95%CI 0,51 – 7,89). Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν και στους 6 μήνες.

5. Συζήτηση

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσιάζουν πληθώρα παραγόντων που καθιστούν την αντιμετώπιση της DVT περισσότερο περίπλοκη. Συχνά πάσχουν από πολλαπλές συννοσηρότητες και λαμβάνουν πολυφαρμακευτική αγωγή, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με VKAs. Επιπλέον, στους ηλικιωμένους παρατηρούνται συχνά χαμηλότερο σωματικό βάρος, ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, καθώς και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας – παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής, συγκριτικά με νεότερους ασθενείς. Η νεφρική δυσλειτουργία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αιμορραγία, κάτι που είναι ιδιαίτερα κρίσιμο για τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Αξιοσημείωτο είναι ότι στους ηλικιωμένους συχνά απαντώνται φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης ορού, οι οποίες ενδέχεται να είναι παραπλανητικές λόγω της μείωσης της μυϊκής μάζας, με αποτέλεσμα να μην αντανakλούν με ακρίβεια την πραγματική νεφρική λειτουργία. Για τον λόγο αυτό, η εκτίμηση της κάθαρση της κρεατινίνης χρησιμοποιείται συχνότερα ως δείκτης νεφρικής λειτουργίας στον γηριατρικό πληθυσμό [69].

5.1 Επιλογή OACs

Η OACs αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής προσέγγισης στην DVT, με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της επέκτασης του θρόμβου προς τις κεντρικότερες φλέβες, στη μείωση του κινδύνου PE, των θρομβωτικών υποτροπών και στην ελάττωση της επίπτωσης και σοβαρότητας του PTS. Επιπλέον, συμβάλλει καθοριστικά στην ταχεία ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η επιλογή του καταλληλότερου αντιπηκτικού παράγοντα πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα, με βάση έναν συνδυασμό κλινικών, φαρμακολογικών και κοινωνικοοικονομικών παραμέτρων. Οι βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη λήψη θεραπευτικής απόφασης περιλαμβάνουν [79]:

- Την εντόπιση και έκταση του θρόμβου, καθώς και τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας
- Την υποκείμενη αιτιολογία της θρόμβωσης, όπως η παρουσία κακοήθειας ή συνδρόμου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, καταστάσεις για τις οποίες οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την αποφυγή ορισμένων DOACs
- Τη νεφρική λειτουργία, ιδίως όταν εκτιμάται μέσω του Cockcroft – Gault τύπου, δεδομένου ότι τα DOACs έχουν διαφορές στη νεφρική απέκκριση (ιδιαίτερα η dabigatran)
- Την παρουσία φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων, όπως η συγχορήγηση φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω των ενζύμων CYP3A4 ή μεταφέρονται μέσω της P – glycoprotein
- Ακραίες τιμές σωματικού βάρους, δεδομένου ότι για άτομα με BMI > 40 kg / m² ή βάρος > 120 kg τα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας για DOACs είναι περιορισμένα
- Διαταραχές της γαστρεντερικής απορρόφησης, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα των από του στόματος φαρμάκων
- Το κόστος της θεραπείας και η ασφαλιστική κάλυψη, καθώς και οι προτιμήσεις του ίδιου του ασθενούς, που σχετίζονται με τη συχνότητα χορήγησης, την ανάγκη για εργαστηριακή παρακολούθηση ή την ευκολία χρήσης

Παρά τη γενικευμένη χρήση των DOACs ως θεραπεία πρώτης – γραμμής για τη DVT σε σταθερούς ασθενείς, υπάρχουν σημαντικά ερευνητικά κενά. Ειδικότερα, δεν υπάρχουν RCTs που να συγκρίνουν απευθείας την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των DOACs έναντι των VKAs σε ηλικιωμένους ή σε πληθυσμούς με σοβαρές συννοσηρότητες. Οι υπάρχουσες συστάσεις βασίζονται κατά κύριο λόγο σε δευτερεύουσες αναλύσεις υποομάδων από RCTs και σε δεδομένα μελετών παρατήρησης πραγματικής κλινικής πράξης (real – world evidence). Η κλινική απόφαση, επομένως, πρέπει να εδράζεται σε μία ισορροπημένη αξιολόγηση του κινδύνου αιμορραγίας και υποτροπής θρόμβωσης, ενσωματώνοντας τις κατευθυντήριες οδηγίες, τις ιδιαιτερότητες του ασθενούς και τη διαθεσιμότητα φαρμακευτικών επιλογών [79].

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τα DOACs ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη VTE, περιλαμβανομένης της DVT, σε σχέση με τους VKAs [10]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκώς προσαρμοσμένες συστάσεις για τον γηριατρικό πληθυσμό, παρά την ιδιαίτερη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική φυσιολογία των ηλικιωμένων και τη συχνή συνύπαρξη νοσημάτων και φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Είναι χαρακτηριστικό ότι μόνο το 10 – 17% των συμμετεχόντων στις μεγάλες RCTs ήταν άνω των 75 ετών. Επιπλέον, σημαντικά ποσοστά ηλικιωμένων εξαιρούνται από αυτές τις μελέτες λόγω παραγόντων αποκλεισμού που είναι συχνοί στην τρίτη ηλικία, όπως νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με τους DOACs ή εύθραυστη γενική κατάσταση. Μετά – αναλύσεις των RCTs καταδεικνύουν υπεροχή των DOACs στους ηλικιωμένους, με χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης (HR 0.55, 95% CI 0.38 – 0.82) και σημαντικά λιγότερες μείζονες αιμορραγίες (HR 0.39, 95% CI 0.70 – 0.90), συγκριτικά με τη θεραπεία με VKAs. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις διαφορών μεταξύ των DOACs ως προς τα προφίλ ασφάλειας, με ορισμένα εξ αυτών, όπως η apixaban, να παρουσιάζουν ιδιαίτερα ευνοϊκά αποτελέσματα [78].

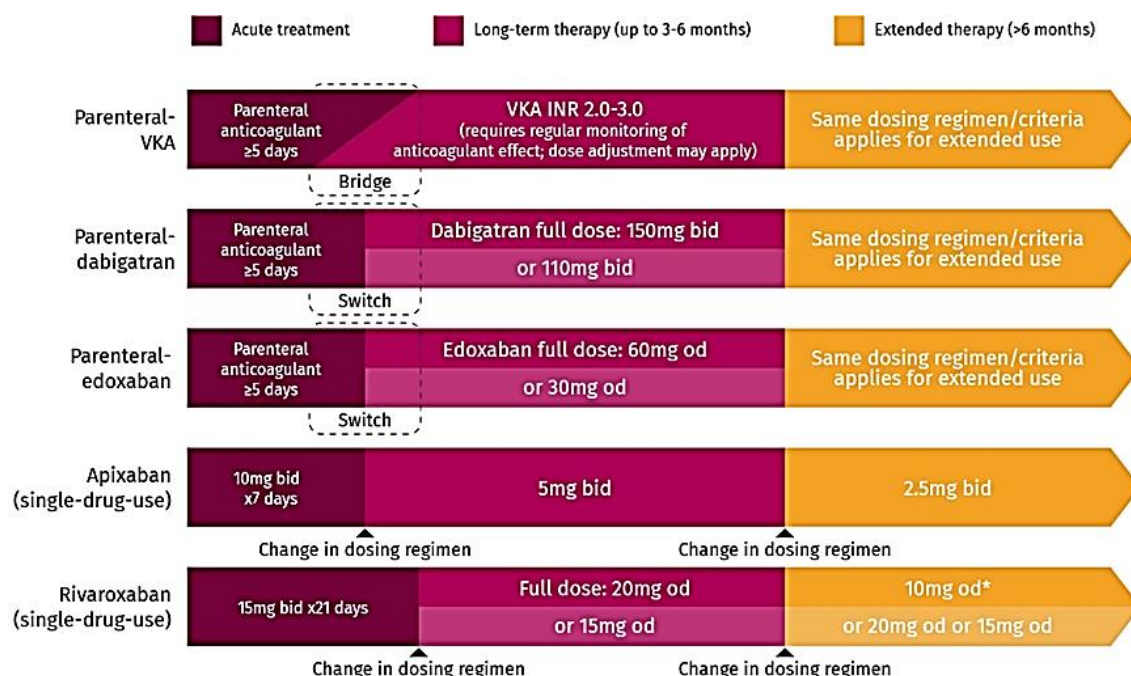
Παρόλα αυτά, τα δεδομένα από τις RCTs δεν είναι πλήρως αντιπροσωπευτικά της κλινικής καθημερινότητας. Πολλαπλές μελέτες παρατήρησης μεγάλης κλίμακας σε πραγματικές συνθήκες με ασθενείς μέσης ηλικίας ~ 70 ετών, δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ των DOACs και των VKAs [80]. Σε μία μελέτη με μέση ηλικία ασθενών τα 85 έτη, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στον κίνδυνο υποτροπής VTE, μείζονος αιμορραγίας ή συνολικής θνησιμότητας μεταξύ των δύο κατηγοριών αντιπηκτικών. Παράλληλα, παρατηρήθηκε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα μεταξύ rivaroxaban και apixaban, με την τελευταία να εμφανίζει χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγικών επιπλοκών (ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας) [79]. Η μελέτη AMPLIFY, μια RCT, ανέδειξε ότι το σχήμα της apixaban (10 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες και στη συνέχεια 5 mg δύο φορές ημερησίως) σχετιζόταν με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών (σχετικός κίνδυνος [Relative Risk, RR] = 0.31, 95%CI 0.17 – 0.55) και μη μείζονων κλινικά σημαντικών αιμορραγιών (RR 0.48, 95%CI 0.38 – 0.60), σε σύγκριση με την παραδοσιακή θεραπεία με enoxaparin και warfarin. Ο κίνδυνος υποτροπής ή θανάτου από VTE ήταν παρόμοιος στα δύο θεραπευτικά σχήματα (RR 0.84, 95%CI 0.60 – 1.19). Ενισχυτικά προς αυτή την κατεύθυνση, μία πρόσφατη αναδρομική

μελέτη παρατήρησης περίπου 56.000 ατόμων μέσης ηλικίας 60 ετών έδειξε υπεροχή της arixaban έναντι της warfarin τόσο στην ασφάλεια όσο και στην αποτελεσματικότητα, όσον αφορά τις μείζονες αιμορραγίες (HR 0.71, 95%CI 0.62 – 0.81), τις CRNM αιμορραγίες (HR 0.77, 95%CI 0.72 – 0.82) και την υποτροπή VTE (HR 0.72, 95%CI 0.65 – 0.81) [81].

Σε άλλη αναδρομική μελέτη 11.363 ασθενών με μέση ηλικία τα 77 έτη, τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν εκείνα της μελέτης AMPLIFY, παρουσιάζοντας ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας για την arixaban έναντι της warfarin (μείζονες αιμορραγίες = HR 0.76, 95%CI 0.64 – 0.91, CRNM αιμορραγία = HR 0.77, 95%CI 0.70 – 0.84), υποτροπή VTE = HR 1.04, 95%CI 0.75 – 1.43). Το ευνοϊκό αυτό προφίλ ασφάλειας διατηρείται ακόμη και στην υποομάδα των ευάλωτων (frail) ηλικιωμένων ασθενών [21]. Μία διεθνής πολυκεντρική μελέτη βάσει πολλαπλών βάσεων δεδομένων, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 6.737 ασθενείς άνω των 80 ετών με VTE , που έλαβαν θεραπεία DOACs (60% rivaroxaban, 31% arixaban) ή VKAs, ανέδειξε παρόμοιο κίνδυνο υποτροπής VTE (HR 0.80, 95% CI 0.43 – 1.46), μείζονων αιμορραγιών (HR 0.96, 95% 0.57 – 1.63) και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (HR 1.04, 95%CI 0.81 – 1.34) μεταξύ των δύο θεραπευτικών κατηγοριών. Ωστόσο, παρατηρήθηκε τάση υπεροχής της arixaban έναντι της rivaroxaban τόσο ως προς τη μείωση των υποτροπών όσο και ως προς τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Η σημασία αυτής της παρατήρησης περιορίζεται από τον μικρό αριθμό σχετικών συμβάντων, γεγονός που καθιστά τα αποτελέσματα λιγότερο ισχυρά [79].

Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και μία πολύ πρόσφατη μετά – ανάλυση έξι RCTs, με συνολικό δείγμα 3.665 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω. Η ανάλυση αυτή ανέδειξε την arixaban ως την προτιμητέα θεραπευτική επιλογή για την VTE στους ηλικιωμένους, λόγω της σημαντικά μειωμένης πιθανότητας αιμορραγικών συμβάντων σε σύγκριση με άλλες διαθέσιμες θεραπείες, χωρίς να υστερεί σε αποτελεσματικότητα [82]. Τέλος, ιδιαίτερη αναφορά αξίζει στη φαρμακοκινητική σταθερότητα της arixaban στον γηριατρικό πληθυσμό. Σύμφωνα με δεδομένα, υψηλότερο ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν arixaban παραμένουν εντός θεραπευτικού εύρους (82,9%) συγκριτικά με εκείνους που λαμβάνουν rivaroxaban (44,3%) ή dabigatran (64,3%)($P < 0,001$). Το στοιχείο αυτό υπογραμμίζει τη σταθερότερη φαρμακοδυναμική δράση της arixaban, η οποία είναι κρίσιμης

σημασίας για τον πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών [83]. Στο Σχήμα 3 απεικονίζονται οι δοσολογίες των αντιπηκτικών στις 3 φάσεις της θεραπείας.



	Dose reduction	Criteria for dose reduction
Dabigatran	From 150mg bid to 110mg bid	Recommended for: patients ≥ 80 years or who receive concomitant verapamil To be considered for patients: 75-80 years old; CrCl 30-50ml/min; with gastritis, esophagitis or gastroesophageal reflux; at risk of bleeding (based on individual assessment of thromboembolic versus bleeding risk)
Edoxaban	From 60mg od to 30mg od	CrCl 15-50 ml/min and/or 560 kg and/or concomitant use of ciclosporin, dronedarone, erythromycin or ketoconazole
Apixaban	None apply	N/A
Rivaroxaban	From 20mg od to 15mg od	CrCl 15-49 ml/min (if the patients assessed risk of bleeding outweighs that of VTE)

Σχήμα 3: Δοσολογίες αντιπηκτικής αγωγής στις 3 φάσεις της θεραπείας [83]

5.2 Δευτερογενής πρόληψη – Εκτεταμένη αντιπηκτική αγωγή

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν μη εκτεταμένη αντιπηκτική αγωγή, διάρκειας 3 – 6 μήνες σε περιπτώσεις DVT που προκλήθηκε από παροδικούς παράγοντες κινδύνου – είτε μείζονες (π.χ. χειρουργική επέμβαση, κάταγμα) είτε ελάσσονες (π.χ. ακινησία, αεροπορικό ταξίδι μεγάλης διάρκειας). Αντιθέτως, σε επεισόδια απρόκλητης DVT ή θρόμβωσης που σχετίζεται με μόνιμο μείζονα παράγοντα κινδύνου (π.χ. ενεργή νεοπλασία, χρόνια νόσος), προτείνεται εκτεταμένης διάρκειας θεραπεία, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις στην αντιπηκτική αγωγή. Η εκτεταμένη χορήγηση αντιπηκτικών, ωστόσο, ενέχει αιμορραγικό κίνδυνο 1 – 3% ετησίως, ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς, την ηλικία, τις συννοσηρότητες και τον τύπο του αντιπηκτικού [84]. Αυτή η οριζόντια και μη εξατομικευμένη προσέγγιση σε μία κλινικά ετερογενή ομάδα ασθενών ενέχει τον κίνδυνο θεραπευτικής αστοχίας: αφενός με πρώιμη διακοπή της θεραπείας αυξάνοντας τον κίνδυνο υποτροπής, ενώ αφετέρου η αχρείαστη παρατεταμένη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές [85]. Ως εκ τούτου, στην κλινική πράξη, πολλοί ιατροί απαγκιστρώνονται από το αυστηρό πλαίσιο των γενικών κατευθυντήριων οδηγιών, αναζητώντας εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως το φύλο και η ηλικία του ασθενούς, η παρουσία θρομβοφιλίας ή ενεργού κακοήθειας, το D – dimer μετά τη διακοπή της αγωγής και το αποτέλεσμα κλινικών εργαλείων πρόβλεψης υποτροπής (όπως το HERDOO2 και το DASH score). Ανακύπτει, επομένως, η ανάγκη για την ανάπτυξη έγκυρων και αξιόπιστων εργαλείων διαστρωμάτωσης του κινδύνου υποτροπής, προκειμένου να επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ της πρόληψης των θρομβοεμβολικών υποτροπών και του αιμορραγικού κινδύνου.

Η RVO ορίζεται ως η εμμένουσα παρουσία θρομβωτικού υπολείμματος στο φλεβικό δίκτυο της προσβεβλημένης περιοχής αρκετούς μήνες μετά από ένα οξύ επεισόδιο DVT. Κριτήριο για τη διάγνωσή της θεωρείται η διατήρηση απόφραξης μεγαλύτερης του 40% της συνολικής διατομής του προσβεβλημένου αγγείου, όπως αναδεικνύεται μέσω απεικονιστικών μεθόδων (συνήθως υπερηχογραφήματος φλεβών). Η κλινική σημασία της RVO έχει μελετηθεί εκτενώς, καθώς αποτελεί ενδεχόμενο προγνωστικό δείκτη αυξημένου κινδύνου υποτροπής VTE. Μετά – ανάλυση που περιέλαβε 2.527 ασθενείς έδειξε ότι η παρουσία RVO σχετίζεται με 1,32 φορές υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης

επανασηραγοποίηση του φλεβικού αυλού (95%CI 1.06 – 1.65). Παρότι δεν θεωρείται ανεξάρτητος και ισχυρός προγνωστικός δείκτης, αναγνωρίζεται ως ασθενής παράγοντας κινδύνου, ιδίως όταν συνυπάρχουν και άλλοι κλινικοί ή εργαστηριακοί δείκτες υποτροπής [86]. Σε προοπτική μελέτη αναφέρεται ότι περίπου 30% των ασθενών με προηγούμενη DVT δεν εμφανίζουν RVO, γεγονός που μπορεί να αξιοποιηθεί για την ταξινόμηση αυτών των ατόμων ως χαμηλού κινδύνου υποτροπής, δίνοντας τη δυνατότητα ασφαλούς διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής. Η στρατηγική αυτή όχι μόνο μειώνει τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών που σχετίζονται με τη μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία, αλλά συνεισφέρει και στη μείωση της φαρμακευτικής δαπάνης και της επιβάρυνσης του Εθνικού Συστήματος Υγείας [87].

5.3 Επεμβατικές μέθοδοι στη θεραπεία της DVT

Η κλινική μελέτη CaVenT ανέδειξε ότι η συμπληρωματική χρήση CDT σε ασθενείς με εκτεταμένη λαγονομηριαία DVT προσφέρει σημαντικό κλινικό όφελος ως προς τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης PTS μετά από πέντε έτη παρακολούθησης. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών [88]. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από νεότερες μελέτες. Αντίθετα, η μελέτη ATTRACT έδειξε ότι η προσθήκη PCDT στη συνήθη αντιπηκτική θεραπεία δεν μείωσε την επίπτωση του PTS στα δύο έτη, ενώ συνοδεύτηκε από αυξημένο κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών [89]. Παρόμοια ευρήματα αναδείχθηκαν και στη μελέτη CAVA, η οποία επίσης δεν κατέδειξε σημαντικό κλινικό όφελος από την ενδοαγγειακή παρέμβαση [90].

Βάσει αυτών των ευρημάτων, οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του CHEST (2021) προτείνουν τη χρήση CDT μόνο σε περιπτώσεις ασθενών με εκσεσημασμένη, απειλητική για τα άκρα DVT (όπως φλεγμασία ή επαπειλούμενη φλεβική γάγγραινα). Η σύσταση αυτή αποκτά ιδιαίτερη σημασία στον γηριατρικό πληθυσμό, ο οποίος παρουσιάζει αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και, επιπλέον, είτε εξαιρέθηκε είτε υποεκπροσωπήθηκε στις προαναφερθείσες κλινικές μελέτες.

5.4 Κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης

Η χρήση καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης, με πίεση στο ύψος του αστραγάλου 30 – 40 mmHg, έχει αποδειχθεί ότι δεν επιφέρει στατιστικά σημαντική μείωση στη θνησιμότητα, στην εμφάνιση PE, στην υποτροπή της DVT ή στην πρόληψη του PTS [71]. Ωστόσο, θεωρείται γενικά ασφαλής πρακτική, καθώς δεν σχετίζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρόλα αυτά, αρκετοί ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν δυσανεξία, όπως αίσθημα δυσφορίας, λύση του δέρματος, αλλεργικές αντιδράσεις ή / και οικονομική επιβάρυνση λόγω του κόστους τους. Σε επιλεγμένους ασθενείς, ιδιαίτερα κατά την οξεία φάση της DVT, η εφαρμογή καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης ενδέχεται να προσφέρει ανακούφιση από το οίδημα και τον πόνο, να περιορίσει την εμφάνιση μη αναστρέψιμων δερματικών αλλοιώσεων και να συμβάλλει προσωρινά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής [91]. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί πως, πλην των οδηγιών της ESC, καμία άλλη διεθνής επιστημονική εταιρεία δεν συστήνει τη χρήση καλτσών συμπίεσης ως θεραπευτική πρακτική ρουτίνας κατά την οξείας φάσης της DVT.

Οι κυριότερες αντενδείξεις για τη χρήση καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης περιλαμβάνουν τη σοβαρού βαθμού περιφερική αρτηριοπάθεια (σφυροβραχιόνιος δείκτης < 0,50) και τη σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [92]. Το PTS αποτελεί τη συχνότερη μακροχρόνια επιπλοκή της DVT, με επίπτωση που κυμαίνεται από 20% έως 50% εντός δύο ετών από το αρχικό θρομβωτικό επεισόδιο [93]. Η σοβαρότητα και η διάρκεια των συμπτωμάτων, η σημαντική επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς και η έλλειψη θεραπευτικής παρέμβασης καθιστούν κρίσιμη την πρόληψη του PTS ήδη από την οξεία φάση της DVT [94]. Η προχωρημένη ηλικία συγκαταλέγεται μεταξύ των βασικών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου [95].

Μια πρόσφατη μετά – ανάλυση κατέδειξε πως η εφαρμογή ελαστικής συμπίεσης (Elastic Compression Stockings, ECS), όταν εφαρμόζεται εντός 24 ωρών από τη διάγνωση ή κατά την υποξεία φάση της DVT, μπορεί να προσφέρει ευνοϊκή επίδραση στην πρόληψη του PTS [96]. Αντίστοιχα, η μελέτη IDEAL DVT υπογράμμισε την ανάγκη εφαρμογής ECS όχι μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς με DVT, αλλά σε ασυμπτωματικούς, εξαιρουμένων αυτών με εκτεταμένη λαγονιομηριαία DVT. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η ECS συμβάλλει στη μείωση της

υπολειμματικής φλεβικής απόφραξης (Residual Venous Obstruction, RVO), η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με μικρότερη συχνότητα PTS. Ωστόσο δεν διαπιστώθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ της RVO και του κινδύνου υποτροπής της DVT [97]. Η συνέχιση της θεραπείας συμπίεσης πέραν των 6 έως 12 μηνών εξαρτάται από την παραμονή ή μη των συμπτωμάτων. Ασθενείς που παρουσιάζουν χαμηλή βαθμολογία (Villalta score ≤ 4) μπορούν να διακόψουν με ασφάλεια τη χρήση των μέσων ελαστικής συμπίεσης [98].

5.5 Φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας

Η χρήση φίλτρων στην κάτω κοίλη φλέβα (Inferior Vena Cava, IVC) έχει αξιολογηθεί περιορισμένα μέσω προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, γεγονός που καθιστά τις συστάσεις για την εφαρμογή τους ιδιαίτερα προσεκτικές [99]. Η τυχαιοποιημένη μελέτη PREPIC 2 (Prevention du Risque d' Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) κατέδειξε ότι η τοποθέτηση IVC φίλτρων δεν οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση της υποτροπής της PE, της DVT, των μείζονων αιμορραγιών ή της συνολικής θνησιμότητας σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους δεν τοποθετήθηκε το φίλτρο. Επιπλέον, η συσσώρευση δεδομένων από αναδρομικές και προοπτικές μελέτες εγείρει σοβαρές ανησυχίες για ενδεχόμενες επιπλοκές που σχετίζονται με τη χρήση των φίλτρων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν απόφραξη της κάτω κοίλης φλέβας λόγω εντοπισμένου σχηματισμού θρόμβου ή παγίδευση εμβόλων, μηχανική διάτρηση του φλεβικού τοιχώματος, κακή τοποθέτηση ή μετατόπιση του φίλτρου. Αυτές οι επιπλοκές αν και σπάνιες, μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες και να καθιστούν τη μακροχρόνια χρήση τους ως επιζήμια [100].

Ως αποτέλεσμα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της πλειονότητας των διεθνών επιστημονικών εταιρειών (π.χ. ACCP, ESC, SVS) δεν συστήνουν τη χρήση ρουτίνας των IVC φίλτρων, παρά μόνο σε περιπτώσεις απόλυτης αντένδειξης για αντιπηκτική αγωγή. Τέτοιες καταστάσεις περιλαμβάνουν ενεργό αιμορραγία, πρόσφατο αιμορραγικό ΑΕΕ ή πρόσφατες μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Η απόφαση για την τοποθέτηση φίλτρου πρέπει να λαμβάνει υπόψη μία σειρά παραμέτρων, όπως η αιμοδυναμική και καρδιοαναπνευστική κατάσταση του ασθενούς, η έκταση και η εντόπιση της DVT (π.χ. λαγονομηριαία) και η διάρκεια και η φύση της αντένδειξης για

αντιπηξία. Εφόσον τοποθετηθεί φίλτρο, συστήνεται ισχυρά η άμεση αφαίρεσή του μόλις καταστεί δυνατή η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής, με σκοπό την αποφυγή μακροχρόνιων επιπλοκών [101].

Συμπεράσματα

Η διαχείριση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) σε ηλικιωμένους ασθενείς αποτελεί μια ιδιαίτερη πρόκληση, εξαιτίας της αυξημένης νοσηρότητας, της πολυφαρμακίας και των πολυάριθμων συννοσηροτήτων που χαρακτηρίζουν αυτόν τον πληθυσμό. Η παρούσα ανασκόπηση ανέδειξε ότι, παρότι υπάρχουν πολλαπλές θεραπευτικές επιλογές, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των παρεμβάσεων ποικίλουν σημαντικά και απαιτούν εξατομικευμένη αξιολόγηση.

Τα DOACs προκύπτουν ως η πιο ισορροπημένη λύση για τους περισσότερους ηλικιωμένους ασθενείς, εφόσον δεν υπάρχουν σοβαρές αντενδείξεις. Συγκριτικά με τη βαρφαρίνη, τα DOACs προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως η χαμηλότερη συχνότητα μείζονος αιμορραγίας και η εξίσου αποτελεσματική πρόληψη υποτροπών. Επιπλέον, η απουσία ανάγκης για συχνή παρακολούθηση των επιπέδων INR καθιστά τα DOACs πιο πρακτικά για χρήση σε ηλικιωμένους που ενδέχεται να έχουν μειωμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας ή περιορισμένη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή. Αντίθετα, η χρήση φίλτρων IVC φαίνεται να είναι χρήσιμη μόνο σε εξαιρετικά επιλεγμένες περιπτώσεις, κυρίως όταν υπάρχει απόλυτη αντένδειξη στη χορήγηση αντιπηκτικών. Ωστόσο, η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών —όπως η μετατόπιση, η απόφραξη ή ακόμη και η θρόμβωση στο σημείο τοποθέτησης— περιορίζει σημαντικά τη γενικευμένη χρήση τους, και επιβάλλει την προσωρινή και αυστηρά ελεγχόμενη εφαρμογή τους.

Αναφορικά με τις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης, προκύπτει ότι συμβάλλουν κυρίως στην πρόληψη του PTS και όχι τόσο στη μείωση του κινδύνου υποτροπής VTE. Εντούτοις, αποτελούν ένα ασφαλές και χαμηλού κόστους συμπληρωματικό μέτρο, ιδιαίτερα χρήσιμο για ασθενείς με μειωμένη κινητικότητα. Τέλος, η θρομβόλυση φαίνεται να έχει περιορισμένη εφαρμογή στους ηλικιωμένους, λόγω του ιδιαίτερα αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου. Ενδείκνυται μόνο σε περιπτώσεις εκτεταμένης ή απειλητικής για τη ζωή θρόμβωσης, υπό αυστηρή παρακολούθηση.

Συνολικά, προκύπτει ότι δεν υπάρχει μία ενιαία στρατηγική για τη θεραπεία της DVT στους ηλικιωμένους. Η επιλογή της κατάλληλης παρέμβασης πρέπει να βασίζεται σε εξατομικευμένη αξιολόγηση του συνολικού κλινικού προφίλ του ασθενούς, της

λειτουργικής κατάστασης, των συννοσηροτήτων και του αιμορραγικού κινδύνου. Η προσέγγιση πρέπει να είναι πολυπαραγοντική και να συνδυάζει τόσο φαρμακευτικά όσο και μη φαρμακευτικά μέσα, με στόχο τη βελτιστοποίηση της πρόγνωσης, τη μείωση των επιπλοκών και την ενίσχυση της ποιότητας ζωής του ηλικιωμένου ασθενούς.

Βιβλιογραφία

- [1] Zhao WG, Zhang WL, Zhang YZ. Characteristics of Deep Venous Thrombosis in Isolated Lower Extremity Fractures and Unsolved Problems in Guidelines: A Review of Recent Literature. *Orthop Surg*. 2022 Aug;14(8):1558-1568.
- [2] Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost*. 2010 Oct;8(10):2105-12.
- [3] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):692-9
- [4] Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med*. 2014 Sep;127(9):829-39.e5
- [5] Rosendaal FR, VAN Hylckama Vlieg A, Doggen CJ. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 Suppl 1:310-7
- [6] Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004 Jul 1;117(1):19-25
- [7] Mari D, Ogliari G, Castaldi D, et al. Hemostasis and ageing. *Immun Ageing*. 2008 Oct 23;5:12. doi: 10.1186/1742-4933-5-12.
- [8] Ko D, Lin KJ, Bessette LG, et al. Trends in Use of Oral Anticoagulants in Older Adults With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation, 2010-2020. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1;5(11):e2242964
- [9] Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738.
- [10] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352
- [11] Singh S, Bajorek B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)*. 2014 Oct;12(4):489.
- [12] Jacobs JM, Maaravi Y, Cohen A, et al. Changing profile of health and function from age 70 to 85 years. *Gerontology*. 2012;58(4):313-21
- [13] Goggins WB, Woo J, Sham A, Ho SC. Frailty Index as a Measure of Biological Age in a Chinese Population, *The Journals of Gerontology: Series A*, 2005;60(8):1046–1051
- [14] Lacas A, Rockwood K. Frailty in primary care: a review of its conceptualization and implications for practice. *BMC Med*. 2012 Jan 11;10:4
- [15] Gobbens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging*. 2010 Mar;14(3):175-81

- [16] Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the Impact of Frailty on Prescription of Anticoagulation in Elderly Patients with Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation*. 2018 Apr 30;10(6):1870
- [17] Ferrazzini E, Méan M, Stalder O, et al. Incidence and clinical impact of bleeding events in older patients with acute venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2023 Jan 24;7(2):205-213.
- [18] Grymonprez M, Petrovic M, De Backer TL, et al. Impact of frailty on the effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2024 Jan 12;10(1):55-65.
- [19] Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, et al. Frailty and Clinical Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Older Adults With Atrial Fibrillation : A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021 Sep;174(9):1214-1223
- [20] Coleman CI, Turpie AGG, Bunz TJ, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients with Venous Thromboembolism. *Am J Med*. 2018 Aug;131(8):933-938.e1.
- [21] Guo JD, Hlavacek P, Rosenblatt L, et al. Safety and effectiveness of apixaban compared with warfarin among clinically-relevant subgroups of venous thromboembolism patients in the United States Medicare population. *Thromb Res*. 2021 Feb;198:163-170
- [22] Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003 Aug;38(8):843-53
- [23] Bendayan M, Mardigyan V, Williamson D, et al. Muscle Mass and Direct Oral Anticoagulant Activity in Older Adults With Atrial Fibrillation. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Apr;69(4):1012-1018
- [24] Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 20;5(5):e003432.
- [25] Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;47(2):218-26
- [26] Dansirikul C, Lehr T, Liesenfeld KH, et al. A combined pharmacometric analysis of dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients with atrial fibrillation or undergoing orthopaedic surgery. *Thromb Haemost*. 2012 Apr;107(4):775-85
- [27] Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414.
- [28] Long DA, Mu W, Price KL, Johnson RJ. Blood vessels and the aging kidney. *Nephron Exp Nephrol*. 2005;101(3):e95-9
- [29] Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016 Jan;23(1):19-28

- [30] Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJ, Zoccali C. The aging kidney revisited: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2014 Mar;14:65-80
- [31] Tritschler T, Castellucci LA, Van Es N, et al. Treatment of venous thromboembolism in elderly patients in the era of direct oral anticoagulants. *Pol Arch Intern Med.* 2020 Jun 6;130(6):529-538.
- [32] Frost CE, Song Y, Shenker A, et al. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jun;54(6):651-62
- [33] Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Sep-Oct;15 Suppl 1:9S-16S.
- [34] Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 4;63(4):321-8
- [35] Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014 Feb 18;129(7):764-72.
- [36] Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;53(3):249-55
- [37] Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Jan;57(1):6-14
- [38] Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Apr;52(4):243-54.
- [39] Garcia D, Regan S, Crowther M, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest.* 2005 Jun;127(6):2049-56.
- [40] Jensen BP, Chin PK, Roberts RL, Begg EJ. Influence of adult age on the total and free clearance and protein binding of (R)- and (S)-warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Nov;74(5):797-805.
- [41] Shendre A, Parmar GM, Dillon C, et al. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. *Pharmacotherapy.* 2018 Jun;38(6):588-596
- [42] Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, et al. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood.* 2007 Nov 1;110(9):3097-101.
- [43] Leiss W, Méan M, Limacher A, et al. Polypharmacy is associated with an increased risk of bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2015 Jan;30(1):17-24.

- [44] Eggebrecht L, Nagler M, Göbel S, et al. Relevance of Polypharmacy for Clinical Outcome in Patients Receiving Vitamin K Antagonists. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Mar;67(3):463-470.
- [45] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2288-95.
- [46] Sakaguchi T, Osanai H, Murase Y, et al. Monitoring of anti-Xa activity and factors related to bleeding events: A study in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban. *J Cardiol*. 2017 Sep;70(3):244-249
- [47] Kubitza D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Dec;61(12):873-80.
- [48] Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Nov;76(5):776-86.
- [49] Kumar S, Danik SB, Altman RK, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Antiplatelet Therapy for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Rev*. 2016 Sep-Oct;24(5):218-23
- [50] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393
- [51] Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S, et al. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014 Jul;3(4):321-7.
- [52] Song Y, Chang M, Suzuki A, et al. Evaluation of Crushed Tablet for Oral Administration and the Effect of Food on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Adults. *Clin Ther*. 2016 Jul;38(7):1674-1685.e1.
- [53] Lange N, Méan M, Stalder O, et al. Anticoagulation quality and clinical outcomes in multimorbid elderly patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2019 May;177:10-16
- [54] Frei AN, Stalder O, Limacher A, et al. Comparison of Bleeding Risk Scores in Elderly Patients Receiving Extended Anticoagulation with Vitamin K Antagonists for Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2021 Nov;121(11):1512-1522
- [55] de Winter MA, Büller HR, Carrier M, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding with extended anticoagulation: the VTE-PREDICT risk score. *Eur Heart J*. 2023 Apr 7;44(14):1231-1244.

- [56] Dhamane AD, Ferri M, Keshishian A, et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Among Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and Multimorbidity. *Adv Ther.* 2023 Mar;40(3):887-902.
- [57] Nuñez MJ, Villalba JC, Cebrián E, et al. Venous thromboembolism in immobilized patients with dementia. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2012 Aug;130(2):173-7.
- [58] Kämpfen P, Méan M, Limacher A, et al. Risk of falls and bleeding in elderly patients with acute venous thromboembolism. *J Intern Med.* 2014 Oct;276(4):378-86.
- [59] Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing.* 2011 Nov;40(6):675-83
- [60] Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. *Maturitas.* 2013 May;75(1):51-61.
- [61] López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica.* 2006 Aug;91(8):1046-51
- [62] Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015 Nov;13(11):2119-26
- [63] Lecumberri R, Alfonso A, Jiménez D, et al. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013 Oct;110(4):834-43
- [64] Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Dec 2;139(11):893-900
- [65] Tepper PG, Mardekian J, Masseria C, et al. Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, or rivaroxaban. *PLoS One.* 2018 Nov 1;13(11):e0205989.
- [66] Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology.* 2000 Oct 10;55(7):947-51.
- [67] Bassotti G, Chistolini F, Morelli A. Pathophysiological aspects of diverticular disease of colon and role of large bowel motility. *World J Gastroenterol.* 2003 Oct;9(10):2140-2.
- [68] Pilotto A, Franceschi M. Helicobacter pylori infection in older people. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 7;20(21):6364-73
- [69] Mulia EPB, Firdausi H. The challenges of managing deep vein thrombosis in the elderly: a narrative review. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science* 2020;441:012168
- [70] Aronow WS, Fleg JL, Rich MW. Tresch and Aronow's Cardiovascular Disease in the Elderly. Boca Raton: CRC Press
- [71] Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society

- of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4208-4218
- [72] Stone J, Hangge P, Albadawi H, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Dec;7(Suppl 3):S276-S284.
- [73] Gómez-Jabalera E, Bellmunt Montoya S, et al. Age-adjusted D-dimer for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2018 Aug;33(7):458-463.
- [74] Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 Jan 4;123(1):104-23.
- [75] Bernardi E, Camporese G. Diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 2018 Mar;163:201-206
- [76] Comerota AJ. *Vascular Disease in Older Adults* ed Rabiha Chaer. Gewerbestrasse: Springer International Publishing AG
- [77] Crader MF, Johns T, Arnold JK. Warfarin Drug Interactions. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
- [78] Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2015 Jul 21;132(3):194-204.
- [79] Douros A, Basedow F, Cui Y, et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Among Octogenarians with Venous Thromboembolism: An International Multidatabase Cohort Study. *Am J Med*. 2023 Jan;136(1):79-87.e7
- [80] Jun M, Lix LM, Durand M, et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicentre, population based, observational study. *BMJ*. 2017 Oct 17;359:j4323.
- [81] Weycker D, Wygant GD, Guo JD, et al. Bleeding and recurrent VTE with apixaban vs warfarin as outpatient treatment: time-course and subgroup analyses. *Blood Adv*. 2020 Jan 28;4(2):432-439.
- [82] Pessôa RL, Kessler VG, Becker GG, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Acute Treatment of Venous Thromboembolism in Older Adults: A Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Vasc Endovascular Surg*. 2024 Aug;58(6):633-639
- [83] Kampouraki E, Avery P, Biss T, et al. Assessment of exposure to direct oral anticoagulants in elderly hospitalised patients. *Br J Haematol*. 2021 Dec;195(5):790-801.
- [84] Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010 May 4;152(9):578-89

- [85] Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2018 Apr 10;2(7):788-796.
- [86] Donadini MP, Ageno W, Antonucci E, et al. Prognostic significance of residual venous obstruction in patients with treated unprovoked deep vein thrombosis: a patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2014 Jan;111(1):172-9
- [87] Siragusa S, Malato A, Anastasio R, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood.* 2008 Aug 1;112(3):511-5.
- [88] Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jan 7;379(9810):31-8.
- [89] Weinberg I, Vedantham S, Salter A, et al. Relationships between the use of pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis, sonographic findings, and clinical outcomes in patients with acute proximal DVT: Results from the ATTRACT Multicenter Randomized Trial. *Vasc Med.* 2019 Oct;24(5):442-451
- [90] Notten P, de Smet AAEA, Tick LW, et al. CAVA (Ultrasound-Accelerated Catheter-Directed Thrombolysis on Preventing Post-Thrombotic Syndrome) Trial: Long-Term Follow-Up Results. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun;10(11):e018973.
- [91] Amin EE, Joore MA, Ten Cate H, et al. Clinical and economic impact of compression in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018 Jun 1
- [92] Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011 May;53(5 Suppl):2S-48S
- [93] Saarinen J, Kallio T, Lehto M, et al. The occurrence of the post-thrombotic changes after an acute deep venous thrombosis. A prospective two-year follow-up study. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2000 Jun;41(3):441-6.
- [94] Lubberts B, Paulino Pereira NR, et al. What is the effect of venous thromboembolism and related complications on patient reported health-related quality of life? A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2016 Aug 30;116(3):417-31
- [95] Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008 Nov 18;149(10):698-707.
- [96] Appelen D, van Loo E, Prins MH, et al. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 26;9(9):CD004174.

- [97] Amin EE, Bistervels IM, Meijer K, et al. Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis. *Blood*. 2018 Nov 22;132(21):2298-2304
- [98] Ten Cate-Hoek AJ, Amin EE, Bouman AC, et al. Individualised versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome (IDEAL DVT): a multicentre, randomised, single-blind, allocation-concealed, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2018 Jan;5(1):e25-e33
- [99] Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, et al. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep 26;70(13):1587-1597
- [100] Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Apr 28;313(16):1627-35.
- [101] Kaufman JA, Barnes GD, Chaer RA, et al. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guideline for Inferior Vena Cava Filters in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolic Disease: Developed in collaboration with the American College of Cardiology, American College of Chest Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma, American Heart Association, Society for Vascular Surgery, and Society for Vascular Medicine. *J Vasc Interv Radiol*. 2020 Oct;31(10):1529-1544.