



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"**

υπό

**ΕΙΡΗΝΗΣ Χ. ΠΑΥΛΟΥ**

Ιατρού Παθολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
*«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»*

Λάρισα, 2021



## **Επιβλέπουσα:**

Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων - (Επιβλέπων),
2. Καλλιρόη Καλαντζή, Καρδιολόγος, Ιωάννινα
3. Νικόλαος Ρούσας, Επιμελητής Β, Αγγειοχειρουργός, Αγγειοχειρουργική Κλινική Π.Γ.Ν. Λάρισας

## **Αναπληρωματικό μέλος:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS IN THE ELDERLY



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με μεγάλη χαρά εκφράζω την ευγνωμοσύνη και τις θερμές μου ευχαριστίες στους ανθρώπους, οι οποίοι στάθηκαν δίπλα μου στην ολοκλήρωση αυτού του εγχειρήματος.

Ιδιαίτερος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας, Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Σταυρούλα Τσιάρα, για την αμέριστη υποστήριξη, που μου παρέιχε και την καθοριστική καθοδήγησή της.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στο Καθηγητή της Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μιλτιάδη Ματσάγκα καθώς και σε όλους τους διδάσκοντες.

*Ειρήνη Χ. Παύλου*



## Περίληψη

Το συγκεκριμένο πόνημα αναλύει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ειδικά στους ηλικιωμένους. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και την πνευμονική εμβολή. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε κάποιες ομάδες κινδύνου, ευαίσθητες ομάδες όπως ηλικιωμένοι. Αναφέρεται επίσης στην θεραπευτική αγωγή που πρέπει να λαμβάνουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της κάθε περίπτωσης και τις συνοσηριότητες τους.

Όταν γίνεται αναφορά στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αναλυτικά γίνεται λόγος για έναν θρόμβο που έχει σχηματιστεί στις φλέβες των κάτω άκρων και της πυέλου και ειδικά τις εν τω βάθει.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να αναλύσει τον τρόπο θεραπείας που αρμόζει σε κάθε περίπτωση της εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε ασθενείς με προχωρημένη ηλικία και σε άλλες ομάδες κινδύνου, έτσι ώστε να αποφεύγονται οι επιπλοκές της, όπως η επέκταση του θρόμβου, πνευμονική εμβολή το μεταθρομβωτικό σύνδρομο που μπορεί να είναι θανατηφόρες. Λόγω των πολλαπλών συνοσηριοτήτων και του αυξημένου αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου, ιδιαιτερότητες που διέπουν τους ηλικιωμένους ασθενείς, πρέπει να εξετασθεί η αγωγή.

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε πάνω σε μελέτες του εξωτερικού και της Ελλάδας, (εδώ οι μελέτες ήταν πάρα πολύ λίγες), με θέμα τους τρόπους θεραπείας της συγκεκριμένης πάθησης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ηπαρίνες, η μη κλασματοποιημένες ηπαρίνες, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, τα νεα αντιπηκτικά από το στομάχι, η θρομβόλυση, η θρομβοεκτομή, το IVC φίλτρο είναι όπλα στη φαρέτρα θεραπείας της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, που άλλες φορές ανάλογα με τις συνοσηριότητες είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς και άλλες όχι.

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους χορηγούνται σε ασθενείς με καρκίνο, αν και εκεί η χρήση doac κερδίζει έδαφος με τις πρόσφατες μελέτες, ενώ στις υπόλοιπες ομάδες ασθενών χορηγούνται από το στόμα αντιπηκτικοί παράγοντες. Ορισμένοι ασθενείς έχουν επιλεγεί για παρατεταμένη διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής για την μείωση υποτροπών. Για κάθε ασθενή με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση απαιτείται μία εξατομικευμένη προσέγγιση με βάση το αν είναι προκλητή η μη, την πιθανότητα υποτροπής η αιμορραγίας και τις συνοσηριότητες ιδίως στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Σκοπός του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού είναι όχι μόνο η παράταση ζωής των ασθενών, αλλά η ποιοτική παράταση ζωής. Και αυτό μπορεί να επιτευχθεί πρωτίστως με την πρόληψη, αλλά και με την εύρεση της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής που αρμόζει σε κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ηπαρίνες, μη κλασματιποιημένη ηπαρίνη, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ., DOACs, ηπατοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, νεοπλασίες.



## Abstract

In the present dissertation, the deep vein thrombosis, especially for elderly patients, is analyzed. Venous thromboembolic disease includes deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Deep vein thrombosis occurs with increased frequency in some risk groups, such as the elderly. This study also refers to the treatment they should receive depending on the severity of each case and their comorbidities.

The deep vein thrombosis refers to a blood clot (thrombus), which forms in the veins of the legs or the pelvis, especially in the deep veins.

The purpose of this study is to analyze the appropriate treatment in each case of deep vein thrombosis in elderly patients and other risk groups, in order to avoid its complications, such as thrombus expansion, pulmonary embolism or post thrombotic syndrome that can be fatal. Due to the multiple comorbidities and the increased hemorrhagic and thrombotic risk, often encountered in the elderly patients, the treatment must be personalized.

The international medical literature and a few medical studies in the Greek literature were reviewed, in order to identify and present in detail the appropriate treatments of this disease in elderly patients. Heparin, non-fractionated heparin, vitamin K antagonists, DOACs, barbiturates, thrombolysis, thromboembolism, IVC filter, new oral anticoagulants, are essential tools in the treatment of deep vein thrombosis, usually proven to be successful treatments, while sometimes they fail.

Low molecular weight heparins are given to cancer patients, although the use of doac is gaining ground, according to recent recent studies, while other groups of patients are taking oral anticoagulants. Some patients have been selected for prolonged duration of anticoagulant therapy to reduce recurrence. For every patient with deep vein thrombosis an individualized approach is required, based on whether it is provoked or not, the likelihood of recurrence or bleeding and comorbidities especially in elderly patients.

The aim of the medical staff is not only to prolong the life of patients, but to extend the quality of life. This can be achieved primarily by prevention, but also by practicing the appropriate treatment in each case individually.

**Key words:** Deep vein thrombosis, heparins, non-fractionated heparin, vitamin K antagonists, DOACs, liver diseases, renal failure, neoplasms.



## Πίνακας Περιεχομένων

Εισαγωγή .....	13
Κεφ. 1. Η Εν τω Βάθει φλεβική θρόμβωση .....	1
1.1. Ορισμός – Τύποι – Μορφές .....	1
1.2. Παθογένεια της εν βάθει φλεβική θρόμβωσης .....	2
1.3. Παράγοντες κινδύνου .....	2
1.4. Πως γίνεται η διάγνωση – εξετάσεις .....	7
Κεφ. 2 Θεραπεία σε Ειδικές κατηγορίες ηλικιωμένων .....	10
2.α. Ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ .....	13
3.α. ΝΟΑC ΑΜΕΣΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΝΟΣ ΜΟΝΑΔΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΠΗΞΗΣ .....	14
4.α. Ινωδολυτική ή θρομβολυτική αγωγή .....	17
Β. Μη φαρμακευτική .....	18
1.β. IVC φίλτρο .....	18
2.β. Θρομβοεκτομή .....	20
Κεφ.3 Θεραπεία σε Ειδικές κατηγορίες ηλικιωμένων .....	20
3.1. Ασθενείς με πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση .....	21
3.2. Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια .....	21
3.3. Ασθενείς με ηπατοπάθειες .....	23
3.4. Ασθενείς σε ειδικές κατηγορίες .....	26
3.5. Ασθενείς με υποκείμενες νεοπλασίες .....	27
3.6. Ασθενής με υποτροπιάζουσα ΦΘΕΝ .....	27
Προκλητή φλεβική θρόμβωση και μη προκλητή φλεβική θρόμβωση (VTE) .....	28
Κεφ. 4 Ειδικό μέρος: Μεθοδολογία της έρευνας - περιγραφή του δείγματος .....	31
4.1. Αντικείμενο μελέτης .....	31
4.2. Σκοπός .....	31
4.3. Υλικό και μέθοδος βιβλιογραφικής ανασκόπησης .....	31
Συμπεράσματα .....	39
Βιβλιογραφικές αναφορές .....	43



# Εισαγωγή

Σύμφωνα με μελέτες η Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση (DVT) είναι η πιο συχνή ασθένεια που εμφανίζεται στις φλέβες των ποδιών (μηριαίες ή ιγνυακές) και στις εντός της πύελου. Είναι ένα περιστατικό που θα πρέπει να αντιμετωπιστεί σαν επείγον, γιατί ένα 3% μπορούν να αποβούν μοιραία και να επέλθει θάνατος.

Στην Αμερική μετά από μελέτες παρατηρήθηκε ότι ένας στους χίλιους ενήλικες εμφανίζει κάθε χρόνο Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση (DVT)

Η DVT είναι πιο δύσκολη περίπτωση σε ηλικιωμένους - ευαίσθητους ασθενείς.

Οι ηλικιωμένοι είναι πιο επιρρεπείς, γιατί πάσχουν και από άλλα νοσήματα και γι' αυτό το λόγο λαμβάνουν και άλλου είδους θεραπευτική αγωγή που σε συνδυασμό με την αγωγή της DVT μπορεί να δημιουργηθούν σοβαρά προβλήματα, ή να μην έχει αποτελέσματα η θεραπεία.

Κατά συνέπεια, προκειμένου να εκπληρωθεί ο σκοπός της παρούσας εργασίας διαχωρίζεται σε τέσσερα κεφάλαια.

Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά για τον ορισμό, τους τύπους και τις μορφές της DVT. Αναφέρονται οι παράγοντες κινδύνου και αναλύεται ο τρόπος που γίνεται η διάγνωση και οι εξετάσεις.

Το δεύτερο κεφάλαιο σχετίζεται με τον τρόπο που γίνεται η αγωγή της θεραπείας στους ηλικιωμένους, είτε φαρμακευτικά, είτε μη.

Στο τρίτο κεφάλαιο αναφέρονται οι ειδικές κατηγορίες των ηλικιωμένων και πως γίνεται η θεραπευτική αγωγή, παραδείγματος χάριν οι ασθενείς με ηπατοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, νεοπλασίες κλπ.

Στο ειδικό μέρος που βρίσκεται στο κεφ. 4 αναλύεται η μεθοδολογία της έρευνας και η περιγραφή του δείγματος, το υλικό και η μέθοδος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

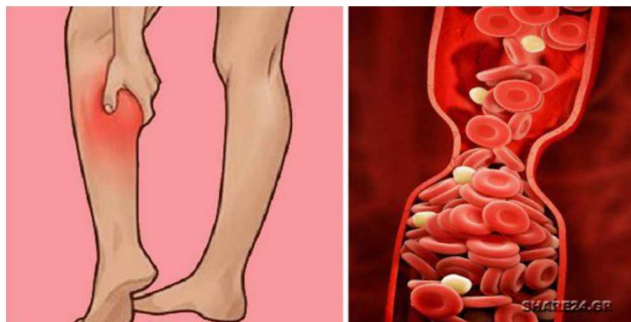
Στο τέλος παρουσιάζονται τα συμπεράσματα και οι βιβλιογραφικές αναφορές.



## Κεφ. 1. Η Εν τω Βάθει φλεβική θρόμβωση

### 1.1. Ορισμός – Τύποι – Μορφές

Η θρόμβωση είναι συχνή πάθηση και αφορά αρτηρίες και φλέβες. (DewitSusanC. 2009). Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΕΝ) περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων και την πνευμονική εμβολή. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) εμφανίζεται όταν σχηματιστεί ένας θρόμβος στο φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων ή σε κάποιο άλλο φλεβικό δίκτυο (LensingA., etal, 1999). Στην πνευμονική εμβολή οι θρόμβοι είτε μεταναστεύουν από τις περιφερικές φλέβες στο αγγεικό δίκτυο των πνευμόνων, είτε σπανιότερα δημιουργούνται εκεί. Η ΦΘΕΝ επηρεάζει σημαντικά το προσδόκιμο και την ποιότητα ζωής των ασθενών και αυξάνει την νοσηρότητα και την θνησιμότητά τους.



**Εικόνα 1.** Φλεβική θρόμβωση **Πηγή:**<https://share24.gr/oti-prepi-na-xerete-gia-tis-thromvosis-ke-pos-na-tis-antimetopisete/>

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση εμφανίζεται συχνότερα από την πνευμονική εμβολή, μπορεί να συνυπάρχει με αυτήν ή να αποτελεί το αιτιό της. Η ΕΒΦΘ εντοπίζεται συχνότερα στο φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων. Οι φλέβες των κάτω άκρων και ειδικά η μηριαία φλέβα είναι αυτή που μπορεί να επηρεαστεί περισσότερο από τις άλλες. (Ignatavicius-Workman 2008).

Ο κίνδυνος εμφάνισης πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι αυξημένος όταν η φλεβική θρόμβωση εντοπίζεται σε φλεβικά στέλεχη που βρίσκονται κεντρικότερα όπως η μηριαία και η λαγόνια φλέβα.

Η κλινική εικόνα της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης είναι η ερυθρότητα, το οίδημα στην περιοχή της γαστροκνημιαίας και του μηρού. Σπανιότερα μπορεί η ΕΒΦΘ να διαδράμει ασυμπτωματικά <http://el.wikipedia.org/wiki>.

## 1.2. Παθογένεια της εν βάθει φλεβική θρόμβωσης

Στην παθογένεια της νόσου σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν παράγοντες που περιγράφονται στην τριάδα του Virchow, όπως η φλεβική στάση, η υπερπηκτικότητα και η βλάβη στο φλεβικό δίκτυο.

Το σχήμα που ακολουθεί δείχνει την τριάδα του Virchow.

Η πιο συχνή μορφή ΦΘΕΝ των κάτω άκρων είναι η θρόμβωση των φλεβών της γαστροκνημιαίας, η οποία πολλές φορές αποκαλύπτεται τυχαία επειδή μπορεί να διαδράμει ολιγοσυμπτωματικά ή και ασυμπτωματικά. (Conzálvez M.A,2016)

Σπανιότερα φλεβική θρόμβωση μπορεί να εμφανιστεί στην κάτω κοίλη φλέβα και σε άλλα φλεβικά στελέχη της κοιλίας. Άλλες ασυνήθης εντοπίσεις της ΕΦΒΘ μπορεί να είναι η πυλαία φλέβα, οι φλέβες της πυέλου και του εγκεφάλου.

## 1.3. Παράγοντες κινδύνου

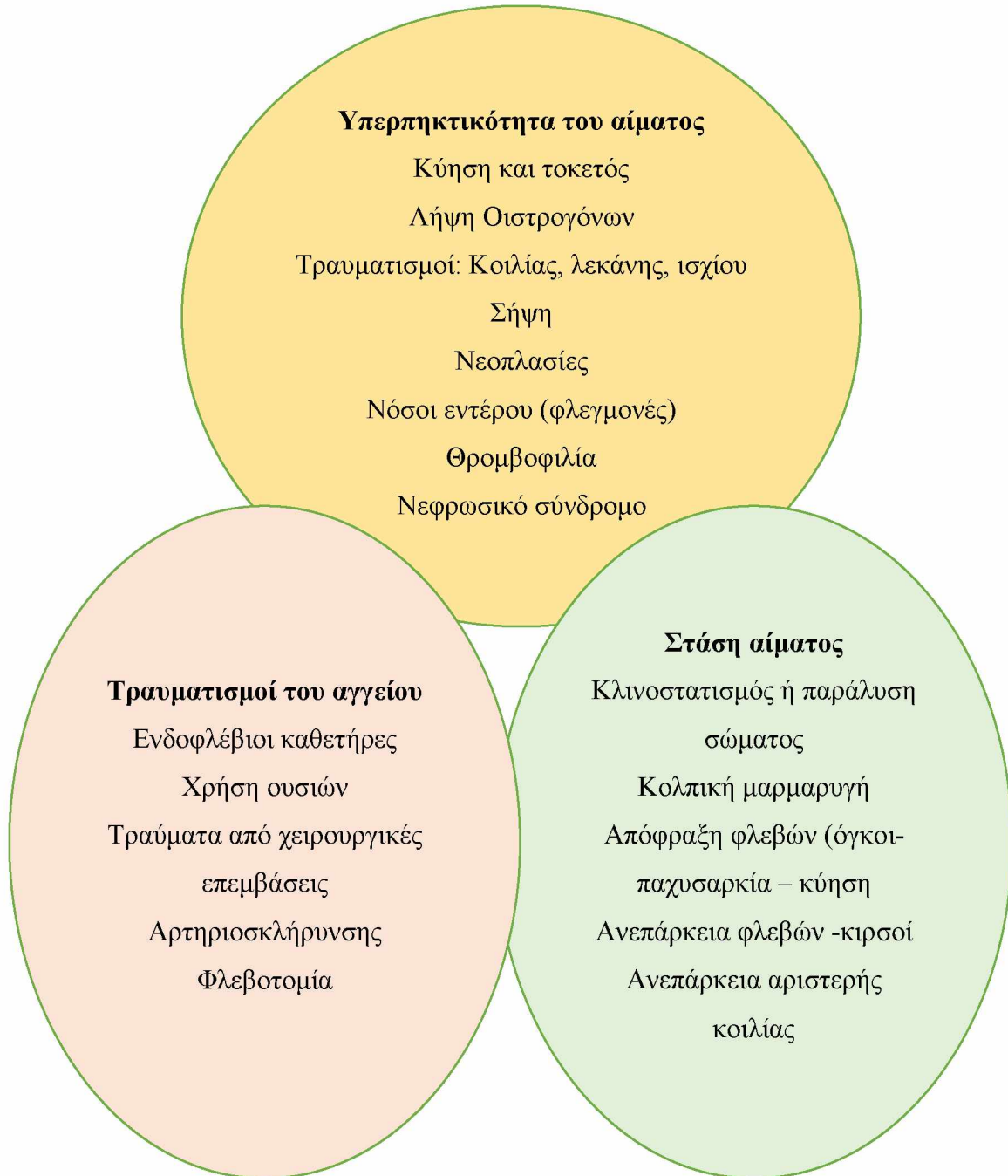
Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση της ΦΘΕΝ είναι πολλοί. Στα συνήθη αίτια συγκαταλέγονται το σοβαρό τραύμα, η σήψη, ο παρατεταμένος κλινοστατισμός, η ενδονοδοκομειακή νοσηλεία, μεγάλης διάρκειας ταξίδια. Υπάρχουν άλλες καταστάσεις όπως η προχωρημένη ηλικία, η ύπαρξη φλεγμονωδών ή λοιμωδών νοσημάτων, οι υποκείμενες νεοπλασίες, η παχυσαρκία, οι χειρουργικές επεμβάσεις, η θεραπεία με οιστρογόνα που μπορεί μέσω της διαταραχής των αιμοποιητικών παραγόντων να προκαλούν αυξημένη επίπτωση.

Επιπλέον, διαταραχές που αφορούν το σύστημα των κυκλοφορούντων παραγόντων πήξης και της πρωτοπαθούς ινωδόλυσης μπορεί να προάγουν την εμφάνιση ΦΘΕΝ. Έτσι η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί σε γυναίκες με εγκυμοσύνη κατά την διάρκεια της, ασθενείς με υποκείμενες νεοπλασίες, σε ασθενείς με θετικά αντιφωσfolιπιδικά και θετικά αντιπηκτικά του λύκου και σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση ΦΘΕΝ είναι η προχωρημένη ηλικία, συγκεκριμένες ομάδες αίματος, η παχυσαρκία και η εθνικότητα. Επίσης, η εμφάνιση κισών στα κάτω άκρα, οι πολύωρες χειρουργικές επεμβάσεις, τα εκτεταμένα τραύματα οι σοβαρές κακώσεις, ο παρατεταμένος κλινοστατισμός και η ακινησία από τραυματικές



κακώσεις και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι συνηθέστεροι παράγοντες κινδύνου στους ηλικιωμένους είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις, η παρατεταμένη ακινησία, οι νεοπλασίες, άλλες συνοσηρότητες, η ορμονοθεραπεία.



**Σχήμα 1.** τριάδα του Virchow, **πηγή:** <https://www.thrombosisadviser.com>

Έτσι σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση ΦΘΕΝ είναι η προχωρημένη ηλικία. Η μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης παρατηρείται σε άτομα ηλικίας 61 έως 80 και μικρότερη πιθανότητα ασθενείς κάτω της ηλικίας των 60 ετών. Η επίπτωση στις νεαρότερες ηλικίες είναι 1 / 10.000 και αυξάνει κατά 1% το χρόνο. Επομένως η ηλικία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου

Επιπρόσθετα, στα άτομα προχωρημένης ηλικίας σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΦΘΕΝ είναι οι συνοσηρότητες. Οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης συνοσηροτήτων, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, νεοπλασίες, και σακχαρώδη διαβήτη, που αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου στην ΦΘΕΝ.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕΝ αυξάνει στο ισχαιμικό επεισόδιο μέχρι 3,5 φορές σε ηλικίες άνω των 65 ετών. Άτομα που πάσχουν από ισχαιμικό επεισόδιο με συνοδό ημιπάρεση έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΦΘΕΝ με συνηθέστερη εντόπιση στο μέλος που πάσχει. Η σοβαρότητα του ισχαιμικού συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβοθρόμβωσης.

Η ύπαρξη του σακχαρώδους διαβήτη στους ηλικιωμένους αποτελεί παράγοντα που αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕΝ κατά 50%. Επίσης και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, στη ηλικιακή ομάδα άνω των 60 ετών σχετίζεται με 1,2 -1,4 φορές αυξημένο κίνδυνο.

Ως προς τις ομάδες παρατηρείται ότι οι γυναίκες με ομάδα αίματος A είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση ΦΘΕΝ, ενώ άτομα με ομάδα αίματος 0 σπανιότερα. (M.J.Engbers, 2010).

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου στους ηλικιωμένους για ανάπτυξη φλεβοθρόμβωσης καθώς οι περισσότεροι έχουν επιπλέον μειωμένη κινητικότητα. Το μεταβολικό σύνδρομο είναι κατάσταση που παρατηρείται στους ηλικιωμένους και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φλεβοθρόμβωσης. Η περίμετρος μέσης άνω των 102 εκατοστών αυξάνει κατά 2,4 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕΝ (M.J.Engbers,2010).

Επιπλέον, η καταγωγή και η εθνικότητα φαίνεται ότι αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΦΘΕΝ, από μελέτες διαπιστώθηκε ότι σημαντικό είναι το περιβάλλον (Μπαλτόπουλος Γ. Φιλντίσης Γ., 2000).

Επιπλέον, είναι καλά τεκμηριωμένο ότι οι γυναίκες στην περίοδο της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕΝ. Όσον αφορά και πάλι τις γυναίκες η χρήση αντισυλληπτικών συντελεί στην εμφάνιση ΦΘΕΝ. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά έχουν 4 έως 11 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης. Η Ορμονοθεραπεία επιφέρει αυξημένο κίνδυνο VTE σε

μεσήλικες και ηλικιωμένους λόγω και της επίδρασης στους παράγοντες πήξης όπως VII,IX,X,XIII και στην μείωση των επιπέδων αντιθρομβίνης και πρωτεΐνη C,S. (Engbers,2010).

Σημαντικοί είναι δύο παράγοντες που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την δημιουργία μετεγχειρητικής φλεβικής θρόμβωσης. Το ιστορικό του ασθενούς σε προηγούμενη φλεβική θρόμβωση σε μεγάλη, ή και σε νεαρή ηλικία που αυτό αυξάνει τον κίνδυνο για επανάληψη του φαινομένου και σε ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης σε άτομο της οικογενείας του. Και ο δεύτερος παράγοντας είναι η σοβαρότητα και το είδος της επέμβασης που θα υποστεί ο ασθενής π.χ. η διάρκεια το μέγεθος της τομής, η αφαίρεση του όγκου και του ιστού.

Άλλος καθοριστικός παράγοντας ιδίως στους ηλικιωμένους είναι οι υποκείμενες νεοπλασίες. Αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο έχει ο καρκίνος του πνεύμονα, του παγκρέατος και του ΓΕΣ, του εγκεφάλου, νεοπλασίες των ωοθηκών, νεοπλασίες της ουροδόχου κύστεως και αιματολογικές νεοπλασίες.

Υπάρχουν και οι κληρονομικοί παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕΝ, όπως η κληρονομική θρομβοφιλία, η οποία είναι μια κληρονομική διαταραχή πήξης του αίματος, που προκαλείται από γενετικές μεταλλάξεις. Περιλαμβάνονται ελλείψεις στο παράγοντα πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S και αντιθρομβίνη. Η πιο συχνή μετάλλαξη για φλεβοθρόμβωση είναι η μετάλλαξη στα γονίδια του παράγοντα FVLeiden και της προθρομβίνης G20210A μετάλλαξη (PT 20210,rs1799963). Η μετάλλαξη στο γονίδιο του παράγοντα FV στους ηλικιωμένους ευθύνεται για πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕΝ στην ηλικιακή ομάδα άνω των 60 ετών. Φορείς της μετάλλαξης του γονιδίου της προθρομβίνης PT2010A και FV Leiden αυξάνουν το κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης από 2 έως 5 φορές (Engbergs, 2010).

Άλλη σημαντική μετάλλαξη είναι η ομόζυγη μετάλλαξη G677T στο γονίδιο της μεθυλενοτετραυδροφολικής (MTHR). Οι ελλείψεις στους φυσικούς αντιπηκτικούς παράγοντες πρωτεΐνη C,S και αντιθρομβίνη III που εμφανίζονται δεν είναι τόσο συχνές

Άλλοι κληρονομικοί παράγοντες είναι η αύξηση παραγόντων πήξης VIII,IX,XI, του παράγοντα VonWillenbrand και είναι η έλλειψη παραγόντων πήξης XII ινωδογόνου.

Σε γυναίκες που πάσχουν από θρομβοφιλία υπάρχει πάντα μια σύνδεση με κάποιο ιστορικό αποβολών, ή ιστορικό προεκλαμψίας και γενικά με επιπλοκές της εγκυμοσύνης και λοχειάς. Η διερεύνηση του αντιφωσφολιπιδιμικού συνδρόμου είναι σωτήρια για αυτές τις γυναίκες. Το ιστορικό θρομβώσεων σε μέλη οικογενειών αναδεικνύει άτομα με θρομβοφιλία που δεν είναι απαραίτητο να δημιουργηθεί θρόμβωση η γνώση της όμως είναι απαραίτητη, η διερεύνηση δεν είναι επίπονη και η πρόληψη απλή και σωτήρια. (Τραύλου Α., 2013)

## **Ταξινόμηση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης(Ταξινόμηση κατά Kearon)**

Η αιτιολογική ταξινόμηση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε προκλητή και μη προκλητή γίνεται με βάση τους παραγόντους κινδύνου, που ταξινομούνται σε παροδικά και χρόνια (ταξινόμηση Kearon) και σε μείζονα και ελάσσονα. Η προκλητή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση προκαλείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, ανεξάρτητα αν είναι παροδικοί, χρόνιοι, μείζονες, ελάσσονες παράγοντες κινδύνου, ενώ η μη προκλητή σχετίζεται με την απουσία περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου. Προκλητή VTE με μείζων παροδικό παράγοντα κινδύνου αφορά χειρουργείο με γενική αναισθησία άνω των 30 λεπτών, ενδονοσοκομειακή παραμονή στο κρεβάτι για τουλάχιστον 3 ημέρες λόγω οξείας νόσου, καισαρική τομή, οιστρογονοθεραπεία, εγκυμοσύνη και λοχεία,

Η προκλητή VTE από ελάσσων παροδικό παράγοντα είναι το χειρουργείο διάρκειας λιγότερο από 30 λεπτά, ενδονοσοκομειακή νοσηλεία λιγότερο από 3 ημέρες, χειρουργείο στο κάτω άκρο στο γόνατο που οδηγεί σε ακινησία για τουλάχιστον 3 ημέρες (Kakkos,etal 2021)

Η προκλητή από επίμονο παράγοντα κινδύνου, που μπορεί να είναι αναστρέψιμος η όχι είναι ο ενεργός καρκίνος, μη κακοήθης κατάσταση σε εξέλιξη, φλεγμονώδοι νόσοι του εντέρου, οι κληρονομικές θρομβοφιλίες και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Ο καρκίνος θεωρείται ενεργός όταν ο ασθενής δεν έχει λάβει θεραπευτικό σχήμα ή όταν η θεραπεία δεν έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα ή συνεχίζεται.

Σημαντικό είναι αν το επεισόδιο είναι προκλητό ή μη γιατί επηρεάζει τον κίνδυνο υποτροπής. Αυτό καθοδηγεί τις αποφάσεις για την διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής (Kearonet al, 2016).

Η μη προκλητή VTE έχει 50% υποτροπής στα πρώτα πέντε χρόνια, ενώ η προκλητή από μη χειρουργικό παράγοντα 15 %, υποτροπή από χειρουργικό 3% στα πρώτα πέντε χρόνια και από νεοπλασία 15%. Σε αναστρέψιμο παράγοντα κινδύνου χρειάζεται μια σύντομη θεραπεία 3 μηνών άλλες ομάδες με υψηλό ποσοστό υποτροπής, όπως σε ασθενείς με καρκίνο ο ελάχιστος θεραπευτικός χρόνος είναι 6 μήνες και σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο υποτροπής πρέπει να συνοπολογιστεί ο αιμορραγικός και ο θρομβωτικός κίνδυνος.

## **ΤαξινόμησηκατάFatemehMoheimaniandDenise .E. Jackson(2011)**

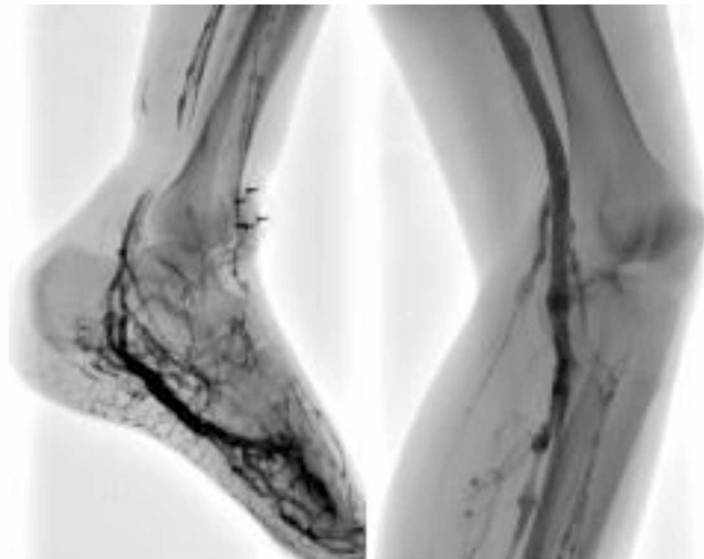
Οι επίκτητοι παράγοντες κινδύνου για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μπορούν να διαχωριστούν σε ισχυρούς (λόγος σχετικών πιθανοτήτων πάνω από 10) μέτριους (λόγος σχετικών πιθανοτήτων 2-9) και ασθενείς (λόγος σχετικών πιθανοτήτων κάτω από 2) (Anderson&Spencer,2003;Moheimani &Jackson, 2011).

Ως ισχυροί παράγοντες κινδύνου λογίζονται το κάταγμα ισχίου και γόνατος, το χειρουργείο αντικατατάστασης ισχίου και γόνατος, το σοβαρό χειρουργείο, το μείζων τραύμα και ο τραυματισμός του νωτιαίου μυελού. Στους μέτριους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνονται η χειρουργική επέμβαση αρθροσκόπησης γόνατος, η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, η χημειοθεραπεία, η αναπνευστική και η καρδιακή ανεπάρκεια, η ορμονοθεραπεία, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και προηγούμενο ιστορικό φλεβοθρόμβωσης και θρομβοφιλίας ακόμα και νεοπλασίες.

Στους ασθενείς παράγοντες ανήκουν η ακινησία πάνω από 3 ημέρες και δωρες ταξίδι, εκτεταμένη ακινησία, η ηλικία άνω των 40 ετών, η παχυσαρκία, η εγκυμοσύνη, η περίοδος μετά τον τοκετό, το καπνισμα, οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις και οι κिरσοί φλεβών.

#### 1.4. Πως γίνεται η διάγνωση – εξετάσεις

Η διάγνωση γίνεται κλινικά, απεικονιστικά και εργαστηριακά. Στη εικόνα 2 διαφαίνεται η απεικόνιση φλεβογραφίας.



**Εικόνα 2.** Φλεβογραφία **Πηγή:** <https://www.iator.gr/2015/06/09/flevografia-2/>

Τα κλινικά σημεία τόσο στην ΕΒΦΘ, όσο και στην πνευμονική εμβολή δεν διαφέρουν σημαντικά στους ηλικιωμένους από τους νεότερους ασθενείς αν και στους ηλικιωμένους

ανακαλύπτεται πιο συχνά τυχαία θρόμβωση στο φλεβικό δίκτυο των άκρων και στην πνευμονική κυκλοφορία.

Η φυσική εξέταση θα πρέπει να γίνεται πριν από κάθε άλλη ενέργεια, με τον ιατρό να ζητά από τον ασθενή να τον ενημερώσει για την κατάστασή του. Η εξέταση των κάτω άκρων γίνεται με ψηλάφηση, η οποία αρχίζει από τον μηρό έως την κνήμη και πίεση των δακτύλων στο δέρμα του ασθενούς, ο οποίος βρίσκεται σε όρθια θέση. Αυτό πραγματοποιείται, για να λάβει ο ιατρός τις κατάλληλες πληροφορίες για το πως λειτουργούν τα περιφερειακά αγγεία και την έκταση του οιδήματος, αν υπάρχουν κίρσοι, τελαγγειεκτάσεις, δυσπλασίες και στη συνέχεια θα πρέπει να ακολουθήσουν και διαγνωστικές εξετάσεις.

Δύο δοκιμασίες που πλέον δεν θεωρούνται ακριβές μέθοδοι είναι η δοκιμασία **Brondie-Trendelenburg** και η **Perthes**. Χρησιμοποιούνται για να αξιολογηθεί η ανεπάρκεια κυρίως της μείζονος σαφηνούς φλέβας και της σαφηνομηριαίας και σαφηνοιγνυακής συμβολής αντίστοιχα. <https://www.physio-pedia.com>

Ο τρόπος για να μελετηθεί η φλεβική ανεπάρκεια με τη μέθοδο «**goldstandard**» σε σύγκριση με την **υπερηχοτομογραφία Doppler** πραγματοποιείται η δοκιμασία συμπίεσης της γαστροκνημίας κατά τη διάρκεια που πραγματοποιείται η Doppler υπερηχοτομογραφία, πάντα με τον ασθενή σε όρθια θέση.

Η εν το βάθει φλεβική θρόμβωση μετά την κλινική εικόνα που θα παρατηρηθεί από τον ιατρό, θα συνεισφέρει στο να ακολουθηθεί η επιλογή μεθόδου για την διαγνωστική εξέταση όπως, ιστορικά η **φλεβογραφία υπήρξε στον παρελθόν η πρώτη μέθοδος** η οποία για τον πλήρη εντοπισμό του θρόμβου έως 95% γίνεται με λήψη σκιαγραφικού. Υπάρχουν όμως και επιπλοκές που μπορεί να παρατηρηθούν σε ορισμένους ασθενείς όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, υπερευαισθησία, και εξαγγείωση του σκιαγραφικού και ειδικά σε αυτούς που έχουν προδιάθεση στη θρόμβωση έχοντας αρτηριακή ανεπάρκεια. Η συγκεκριμένη διαγνωστική μέθοδος είναι επώδυνη. Αν και σήμερα η συγκεκριμένη διάγνωση χρησιμοποιείται λιγότερο και έχει αντικατασταθεί (Eberhardt, 2005)

Ο επόμενος τρόπος διάγνωσης είναι η **DOPPLER υπερηχογραφία**. Όπως προαναφέρθηκε η φλεβογραφία ενώ στο παρελθόν ήταν η πρώτη μέθοδος επιλογής, όπως και η πληθυσμογραφία, ή το συνεχές Doppler και ήταν χρήσιμες και σε άλλες ειδικότητες όπως αυτή των αγγειοχειρουργών, σήμερα οι ενδείξεις είναι μηδαμινές και η πλέον αξιόπιστη είναι η Doppler υπερηχοτομογραφία. Είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται στους ασθενείς που επρόκειτο να χειρουργηθούν και οι πληροφορίες που παρέχει στους ιατρούς αφορούν την αιμοδυναμική των αγγείων, όπως και την ανατομία τους (Cina, MDet.al., 2005)

Επίσης μπορεί να επισημανθεί η αιτία και η σοβαρότητα της χρόνιας φλεβικής νόσου, σε τι βαθμό είναι και αν υπάρχει ανεπάρκεια και θρόμβωση(Galeandro et. al., 2012)

Μία άλλη μέθοδος διάγνωσης είναι η απεικόνιση **Dopplerμε Dopplerυπερηχοτομογραφία**, είναι ένας συνδυασμός της 2D υπερηχογραφίας με την Doppler υπερηχογραφία. Με αυτή τη μέθοδο γίνεται μια χαρτογράφηση όλου του φλεβικού συστήματος και μελετάται η πορεία των αγγείων, όπως επίσης επισημαίνονται οι όποιες ανατομικές παραλλαγές υπάρχουν. Με αυτό τον τρόπο μελετάται η αιμοδυναμική που έχει η περιοχή και σε αυτό βοηθάει ο καθορισμός της ακριβούς τοποθέτησης του ηχοβολέα, ώστε να δώσει τα σωστά αποτελέσματα. (Baliyan,etal., 2016). Το Φλεβικό δίκτυο συμπιέζεται με τις κινήσεις του ηχοβολέα,ενώ στην περιοχή του θρόμβου είναι ασυμπίεστη. Δίνει αποτελέσματα για την παρουσία θρόμβου, τον εντοπισμό του, την επέκταση και τον τύπο φλεβικής θρόμβωσης. Είναι η βασική μέθοδος διάγνωσης και έχει ευκρίνεια 97%.

Επόμενη μέθοδος διάγνωσης είναι η **φωτοπληθυσμογραφία**. Η συγκεκριμένη μέθοδος μετρά την ποσότητα του αίματος στα άκρα τοποθετώντας τον ασθενή σε μία θέση ξεκούρασης και στη συνέχεια πραγματοποιεί κάποιες κινήσεις. Με αυτό τον τρόπο ο ιατρός μετρά το πως μεταβάλλεται ο όγκος του αίματος στο δέρμα και μετρά το χρόνο που χρειάζεται για να καλυφθούν οι φλέβες των κάτω άκρων.(Eberhardt,Raffetto, 2005).

Ένας άλλος διαγνωστικός τρόπος είναι η **πληθυσμογραφία αέρος**. Η συγκεκριμένη διάγνωση μπορεί να μετρά τον καθένα από τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την συγκεκριμένη νόσο και το πως αυτή θα εξελιχθεί. Τέτοιοι παράγοντες είναι η παλινδρόμηση, η απόφραξη, όπως και η μη σωστή λειτουργία της μυοφλεβικής αντλίας.

Η ειδική μανσέτα η οποία γεμίζει αέρα και μετακινείται όταν κινεί τα κάτω άκρα ο ασθενής και βοηθάει να μετρηθεί ο όγκος των φλεβών στα κάτω άκρα (Eberhardt,Raffetto, 2014)

**Η μαγνητική – αξονική τομογραφία** είναι και αυτή μια διάγνωση που γίνεται χωρίς επέμβαση, ανιχνεύει την φλεβοθρόμβωση στις εν τω βάθει φλέβες, στην κάτω κοίλη φλέβα και στις πυελικές φλέβες και είναι τεχνική διάγνωση πνευμονικής εμβολής. Ο τρόπος που ανευρίσκει τις φλεβοθρομβώσεις είναι πολύ καλύτερος από την αρχική φλεβογραφία (<https://ashpublications.org>). Έχει πλεονέκτημα εκτίμησης αυτών των φλεβών σε σχέση με τον υπέρηχο. Η αξονική τομογραφία – φλεβογραφία(CTV) έχει ίδια ευαισθησία και ειδικότητα με τον υπέρηχο φλεβών. Έχει επίσης το πλεονέκτημα ότι δίνει την δυνατότητα παρέμβασης γιατί σκιαγραφεί το φλεβικό σύστημα.Όμως η χρήση σκιαγραφικού και η έκθεση σε ακτινοβολία είναι μειονεκτήματα. Επίσης θεωρείται από τις ακριβές μεθόδους διάγνωση (Kakkos, 2021). Αξίζει να τονιστεί πως η συγκεκριμένη μέθοδος υπερτερεί στην εκτίμηση της κάτω κοίλης φλέβας και των πυελικών φλεβών και

για να γίνει διάγνωση εξωγενών συνδρόμων συμπίεσης φλεβών από νεοπλασίες (Kakkos,2021).

Η χρήση των **D-DIMER** είναι ευρέως διαδεδομένη και θεωρείται ένα σημαντικό εργαλείο για να αποκλειστεί η οξεία εν τω βάθει φλεβική νόσος. Με την μέτρηση των D-Dimer αξιολογείται η ενδοαγγειακή θρόμβωση και πόσο ενεργοποιείται το ινωδολυτικό σύστημα. Έχουν περιορισμούς γιατί είναι ψευδώς θετικά σε πολλές καταστάσεις όπως το αιμάτωμα, λοιμώξεις, τραύμα, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, παθολογικό ήπαρ, κακώσεις, σήψη και αυξάνει με βάση την ηλικία. Ο υπόλοιπος **αιματολογικός έλεγχος είναι ο** αριθμός αιμοπεταλίων, σε Appt, σε PT, έλεγχος για τη συγκέντρωση ινωδογόνου.

Οι ασθενείς που έχουν κληρονομικότητα στη φλεβική θρόμβωση ο αιματολογικός τους έλεγχος ονομάζεται έλεγχος θρομβοφιλίας και συμπεριλαμβάνει στις Πρωτεΐνες C, S, στην Αντιθρομβίνη III, στην Αντίσταση στην πρωτεΐνη C, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και τον γονιδιακό έλεγχο των μεταλλάξεων. Ο έλεγχος γίνεται στα πλαίσια διερεύνησης της αιτιολογίας της ΕΒΦΘ.

Η χρησιμοποίηση του δείκτη πρόβλεψης εμφάνισης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης του Wells (Wellsscore) καθοδηγεί τα βήματά για να πραγματοποιηθεί η διάγνωση μαζί με την χρήση του έγχρωμου αγγειακού υπέρηχου Triplex και τη καταμέτρηση των δ διμερών.

Όταν υπάρχει μέτρια ή υψηλή πιθανότητα εμφάνισης ΕΒΦΘ προχωράμε σε ένα έγχρωμο Triplex φλεβών. Αν είναι θετικό έχει τεθεί η διάγνωση. Αν είναι αρνητικό και τα δ διμερη θετικά, προχωράμε εκ νέου σε 5 -7 ημέρες σε ένα δεύτερο Triplex φλεβών. Αν είναι αρνητικός ο υπέρηχος και τα δ διμερη αρνητικά έχει αποκλειστεί η διάγνωση.

## **Κεφ. 2 Θεραπεία σε Ειδικές κατηγορίες ηλικιωμένων**

Η ηπαρίνη είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της φαρμακευτικής θεραπείας της ΦΘΕΝ, είναι γλυκοζαμινογλυκάνη που θεωρείται αντιθρομβωτικό φάρμακο. Η αντιθρομβίνη η πρώτη αντιθρομβίνη III γνωστή ως ηπαρίνη αναπτύχθηκε το 1880 και καθιερώθηκε κλινικά ως θεραπευτική μέθοδος έναντι της VTE το 1979 (Blann, Khoo, 2009).

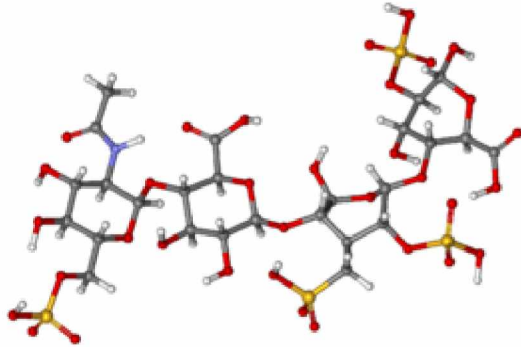
Η κλασική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη είναι ένα μακρομόριο που αποτελείται από πολυσακχαριδικές αλληλουχίες που συνδέονται μεταξύ τους με σουλφυδριλικούς δεσμούς. Ως μακρομόριο η μοριακή της σύσταση κυμαίνεται στα 40.000 dalton.

Υπάρχουν και οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους 4.000-15.000 dalton, που μπορούν να χαρακτηριστούν ως θραύσματα ηπαρίνης. Χορηγείται υποδόρια ή συνεχώς στάγδην



ενδοφλεβίως και αποφεύγεται η ενδομυϊκή χορήγηση για να μην προκληθεί στο εσωτερικό του μύος αιμορραγία. Η ημίσεια ζωή είναι γύρω στα 40-90 λεπτά (SimonsenT.,etall.2009).

Χρειάζεται συχνό καθημερινό έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της τιτλοποίησης της δόσης με τον προσδιορισμό του APTT. Επιπλέον είναι δυνατό να εμφανιστούν παρενέργειες, όπως οστεοπόρωση, αλωπεκία και η σοβαρότερη θρομβοπενία τύπου Π,που σχετίζεται με την ηπαρίνη (HITII)



“ς

**Εικόνα:3.** Στερεοχημική δομή μονομερούς ηπαρίνης, **πηγή:**Βικιπαίδεια



**Εικόνα:4,** **πηγή:** healthview, η υγεία πανοραμικά

Ένας άλλος ρόλος της μη κλασματοποιημένη Ηπαρίνη UFH είναι να αποτρέπει τον θρόμβο να επεκτείνεται, αλλά και να μειώνει την εμφάνιση της πνευμονικής εμβολής είτε αυτή είναι θανατηφόρα, είτε όχι.

## Αντιπηκτικά



πηγή: el.wikipedia.org



πηγή: iatrikanea.gr.



πηγή: ONMED.GR



πηγή: iator.gr



πηγή: iatronet.gr

Κλασική ηπαρίνη

Ηπαρίνες μικρού  
μοριακού βάρους

Ηπαρινοειδή

Κουμαρινικά  
αντιπηκτικά

Νεότερα  
αντιπηκτικά

Οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (LMWH) αποτελούν προϊόντα της κλασματοποίησης της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Χορηγούνται υποδόρια με βάση το βάρος ανάλογα με το σκεύασμα (Fedan, 2016).

Δεν χρειάζονται παρακολούθηση της δραστηριότητάς τους και είναι απαλλαγμένες από σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες, όπως HITII. Σε μικρό αριθμό ασθενών χρειάζεται να

γίνει έλεγχος της δραστικότητας, τιτλοποίηση της δόσης με τον προσδιορισμό anti-Xa δράσης των φαρμάκων της κατηγορίας αυτήςόπως σε τελικού σταδίου νεφροπαθείς, ελλιποβαρή άτομα, έγκυες και παιδιά. Την δράση της UFH και σε μικρότερο βαθμού των MMBH ανταγωνίζεται η θεική πρωταμίνη (Simonsenetal., 2009)

## **2.α. Ανταγωνιστής της βιταμίνης K**

Τα φάρμακα αυτά αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της από του στόματος μακροχρόνιας φαρμακευτικής αγωγής της ΕΒΦΘ και της πνευμονικής εμβολής. Στην ομάδα αυτή ανήκει η βαρφαρίνη, η ασενοκουμαρόλη και η φαινπροκουμόνη. Οι ανταγωνιστές βιταμίνης K και κυρίως η ασενοκουμαρόλη που χρησιμοποιείται στην Έλλάδα, χορηγούνται από το στόμα και είναι καλά ανεκτές. Η δόση τους χρειάζεται τακτική τιτλοποίηση βασισμένη στον προσδιορισμό του INR. Οι ABK έχουν συχνές και σοβαρές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα και τροφές. Η περιεκτικότητα των τροφών σε βιταμίνη K επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής. Το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα μετά την χορήγηση της ABK εμφανίζεται μετά από 2-3 24 ώρα από την έναρξη τους. Συνεπώς όταν απαιτείται άμεση έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει οι ABK να συγχωρηγούνται με τα ταχέως δρώντα αντιπηκτικά με παρεντερική χορήγηση.

Η απόκριση της θεραπείας με κουμαρινικά έχει μεγάλη ποικιλομορφία, γιατί παίζει σοβαρό λόγο η ηλικία, η λήψη άλλων φαρμάκων, το βάρος, αν ο ασθενής ταλαιπωρείται και με άλλες νόσους, ακόμη και αν λαμβάνει βιταμίνη K. Σημαντικό ρόλο παίζουν και οι γενετικοί παράγοντες και ειδικά ότι έχει να κάνει με τα γονίδια του μεταβολικού ενζύμου CYP2C9. Η παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν κουμαρινικά θα πρέπει να είναι τακτική και να αντιμετωπιστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Classenetall, 2010).

Με τη βαρφαρίνη παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από την βιταμίνη K, όπως παραγόντων πήξης II, VII, IX, X και διάφορων πρωτεϊνών όπως C και S αναστέλλονται. (Fedam, 2016).



Εικ. 4. Βαρφαρίνη σε δισκία

πηγή: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=38353653>

Η καθυστέρηση του αντιπηκτικού αποτελέσματος από 36 και πολλές φορές μπορεί να φτάσει στις 72 ώρες μετά τη χορήγησή της, γίνεται αιτία να χρησιμοποιείται σπάνια ειδικά όταν η κατάσταση του ασθενούς βρίσκεται σε κρίσιμο σημείο (Senecal, 2015). Συνεπώς όταν απαιτείται άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να συγχρηγείται με ταχέως δρώντα αντιπηκτικά.

### **3.α. ΝΟΑC ΑΜΕΣΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΝΟΣ ΜΟΝΑΔΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ**

#### **ΠΗΞΗΣ**

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά και οι συνέπειες που πρέπει να έχει ένα αντιπηκτικό φάρμακο για να μπορέσει να χαρακτηριστεί ιδανικό.

**Πίνακας 1.:** Χαρακτηριστικά και συνέπειες ενός ιδανικού αντιπηκτικού

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ
Ανά λειτουργικό σύστημα χορήγηση	Η συμμόρφωσή του γίνεται εύκολα
Η δράση του φαρμάκου γίνεται γρήγορα	Μη απαραίτητα τα παρεντερικά αντιπηκτικά στην αρχή της χορήγησής του
Υπάρχει διαθεσιμότητα του αντιδότη και είναι εύκολα προσβάσιμη.	Σε περίπτωση ανεπιθύμητης ενέργειας του αντιπηκτικού φαρμάκου όπως π.χ. αιμορραγίας το αντίδοτο παρέχει μία αναστροφή της δράσης άμεσα και γρήγορα.
Η φαρμακοκινητική και αντιπηκτική απάντηση είναι προβλέψιμη, αλληλεπίδραση με διάφορες τροφές και άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα είναι ελάχιστη, και υπάρχει ευρύ θεραπευτικό παράθυρο.	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, τα σχήματα δοσολογίας είναι σταθερά και απλοποιημένα και δεν χρειάζεται παρακολούθηση του αντιπηκτικού αποτελέσματος.
Να μην υπάρχει άλλη δραστηριότητα εκτός από τη συγκεκριμένη, δηλαδή αντιπηξία.	Με αυτό τον τρόπο ελαχιστοποιούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες.
Ο χρόνος της ημίσειας ζωής να είναι βραχύς	Με αυτό τον τρόπο ελαχιστοποιείτε η ανάγκη για αντίδοτο και αν υπάρξει περίπτωση αιμορραγίας τότε οι χειρισμοί και οι παρεμβάσεις απλοποιούνται
Τιμή προσιτή	Για να έχουν πρόσβαση όλοι στο συγκεκριμένο φάρμακο.

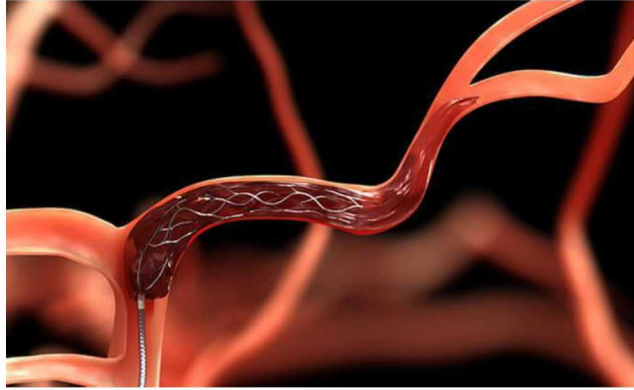
Τα τελευταία χρόνια γίνεται μια προσπάθεια να παρασκευαστούν «ιδανικά» αντιπηκτικά, peros, παρεντερικά φάρμακα. Στην κατηγορία των νέων φαρμάκων peros π.χ. NOACs/DOACs- ανηκουν οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα και της θρομβίνης.

Τα φάρμακα αυτά έχουν το πλεονέκτημα να χορηγούνται από το στόμα, έχουν προβλέψιμη δραστηριότητα, η παρακολούθηση της δραστηριότητάς τους δεν είναι απαραίτητη, δεν έχουν σοβαρές αλληλεπιδράσεις με πολλά φάρμακα και έχουν μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας με τα προγουμένως χορηγούμενα αντιπηκτικά. (Goheetal., 2020).

Η συνταγογράφηση των NOAC θα πρέπει να γίνει μόνο όταν ελεγχθεί η νευρική λειτουργία των ασθενών και αν σε αυτή την περίπτωση δεν συνιστάται η χορήγηση, τότε στον ασθενή θα πρέπει να χορηγηθεί η βαρφαρίνη.

#### 4.α. Ινωδολυτική ή θρομβολυτική αγωγή

Η ινωδολυτική αγωγή χορηγείται σε περίπτωση εμφάνισης θρόμβωσης σε μεγάλα φλεβικά στελέχη ή σε στελέχη που αιματώνουν ζωτικά όργανα. Η ινωδολυτική αγωγή καλό είναι να χορηγείται σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την εμφάνιση του θρόμβου 2 – 15 ημέρες. Είναι φάρμακα που διασπούν τον θρόμβο αίματος όσο γίνεται πιο έγκαιρα, για να αποκατασταθεί η φλεβική κυκλοφορία και να προληφθεί το μεταθρομβωτικό σύνδρομο.



**Εικόνα 5.** Ενδοφλέβια

θρομβόλυση **πηγή:** <https://www.magoufis.gr/%CE%B5%CE%BD%CE%B7%CE%BC%CE%AD%CF%81%CF%89%CF%83%CE%B7/%CE%B9%CE%B1%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%BA%CE%AC-%CE%AC%CF%81%CE%B8%CF%81%CE%B1/130-%CE%B5%CE%BD%CE%B4%CE%BF%CF%86%CE%>

Η θρομβόλυση έχει ενδειξη σε μαζική πνευμονική εμβολή με αιμοδυναμική αστάθεια και σε μείζονα ΕΝΒΦ.

Η θρομβόλυση είναι πιο αποτελεσματική στην διάσπαση του θρόμβου απ' ό,τι διασπάται από μια αντιπηκτική θεραπεία. Σε έρευνα που έγινε σε 306 άτομα για έξι μήνες αποδείχθηκε ότι τα άτομα που η θεραπεία τους βασίστηκε στην θρομβόλυση το 45% εμφάνισαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) σε σύγκριση με άτομα που έλαβαν άλλη αντιπηκτική θεραπεία και παρουσίασε μεταθρομβωτικό σύνδρομο το 66%. Επίσης άλλες δύο έρευνες που διεξήχθησαν για πέντε χρόνια σε 211 άτομα έδειξαν ότι τα άτομα που έκαναν θεραπεία με θρομβόλυση είχαν πολύ λίγες πιθανότητες να αναπτύξουν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (Watson, Broderick, Armon, 2016)



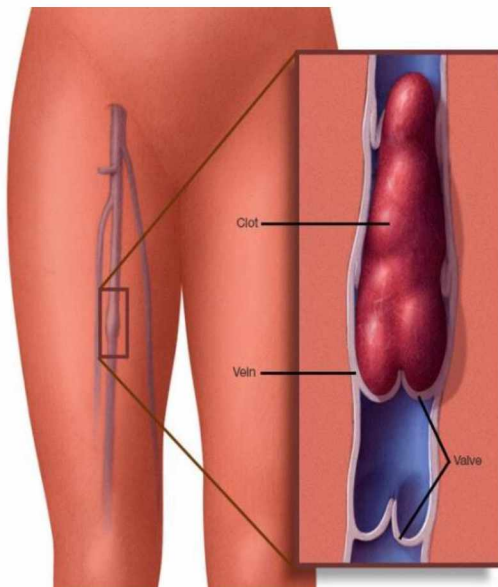
**Εικ. 6.** Φίλτρο IVC

**πηγή:** <https://www.risalko.gr/exclusive->

Τα μειονεκτήματα αυτής της θεραπείας είναι ότι δημιουργεί πολλές αιμορραγικές επιπλοκές σε σχέση με τις άλλες αντιπηκτικές θεραπείες 10% έναντι 8%. Σήμερα με την αυστηροποίηση των κριτηρίων που γίνεται η επιλεξιμότητα, η θεραπεία έγινε πιο ασφαλής και πιο αποτελεσματική με το να χορηγείται απευθείας μέσω καθετήρα στο θρόμβο, ή μέσω άλλης φλέβα στην κυκλοφορία του αίματος. Η παρέμβαση αυτών των φαρμάκων γίνεται με το να ενεργοποιούν το πλασμινογόνο που διαλύει τους θρόμβους. Οι δεσμοί που υπάρχουν μεταξύ των μορίων ινώδους και είναι η αιτία να σχηματίζουν θρόμβους στο αίμα σπάζουν με την πλασμίνη, το ένζυμο που σχηματίζεται όταν ενεργοποιείται το πλασμινογόνο με τα θρομβολυτικά φάρμακα.

Οι μέθοδοι είναι τρεις: ή μέσω συστηματικής χορήγησης των φαρμάκων μιας περιφερειακή φλέβα, ή τοπική χορήγηση μέσω μιας φλέβας που βρίσκεται κοντά στον θρόμβο, ή απευθείας στον θρόμβο που δημιουργεί φραγμό στην κυκλοφορία του αίματος μέσω ενός καθετήρα. Τη συγκεκριμένη μέθοδο την επηρεάζουν λιγότερο πιθανοί αναστολείς της κυκλοφορίας, γιατί στοχεύει απευθείας στο πλασμινογόνο μέσα στον θρόμβο (Watson, Broderick, Armon, 2016).

Η θρομβολυτική αγωγή έχει αντενδείξεις όπως και ο υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος.



**Εικ. 7.** Φλεβική

θρόμβωση **πηγή:**<https://www.kirsi.gr/%CF%86%CE%BB%CE%B5%CE%B2%CE%B9%CE%BA%CE%B7-%CE%B8%CF%81%CE%BF%CE%BC%CE%B2%CF%89%CF%83%CE%B7.php>

## **B. Μη φαρμακευτική**

Σε περιορισμένο αριθμό ασθενών και όταν υπάρχει απόλυτη αντένδειξη χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής τα μηχανικά μέσα έχουν θέση στην αντιμετώπιση της ΕΒΦΘ

### **1.β. IVC φίλτρο**

Τα φίλτρα της κάτω κοίλης φλέβας μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτική αγωγή και έχουν πάθει οξύ εν τω βάθει.

Σχετική ένδειξη είναι ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή, όπως ασθενείς με χαμηλή καρδιοαναπνευστική εφεδρεία ή ασθενείς με



μεγάλη μη σταθερή εγγύς εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

Επίσης ασθενείς με μαζική πνευμονική εμβολή που λαμβάνουν θεραπεία με θρομβόλυση ή θρομβοεκτομή ή ασθενείς με χρόνια πνευμονική εμβολή που αντιμετωπίζονται με θρομβοαρτηριακτομή. Ασθενείς με υποτροπή πνευμονικής εμβολής με φίλτρο σε ασθενείς με δυσκολία να πετύχει αντιπηξία και συμμόρφωση, ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών(πτώσεις) και προφυλακτικά ασθενείς με τραύμα,κακώσεις σπονδυλικής στήλης κλειστές κακώσεις κεφαλής πολλαπλές κακώσεις οστών κεφαλής και άλλων και μακροχρόνια ακινησία.

Η χρήση του φίλτρου στην κλινική πρακτική προτείνεται μόνο όταν έχει διαπιστωθεί θρόμβος, ή έστω ένδειξη θρόμβου στα κάτω άκρα. Αντίθετα στην πνευμονική εμβολή αντενδείκνυται. Πολλές μελέτες που έγιναν με σκοπό να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα του φίλτρου IVC παρατηρήθηκε ότι ενώ μειώνει τον κίνδυνο του υποτροπιασμού της πνευμονικής εμβολής δεν μειώνει ότι τον κίνδυνο του θανάτου από την πνευμονική εμβολή,δηλαδή η θνησιμότητα και στις δυο ομάδες ήταν το ίδιο σε μια παρακολούθηση οχτώ ετών(Weinberg, Kaufman, Jaff,2013)

Παρατηρείται ότι τις τελευταίες δεκαετίες η χρήση αυτών των φίλτρων έχει αυξηθεί αν και τα στοιχεία από έρευνες που έχουν προκύψει δείχνουν ότι πολλές σημαντικές κλινικά ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την χρήση των IVC. Η χρήση αυτών των φίλτρων μπορεί να είναι ανακτήσιμα φίλτρα που χρησιμοποιούνται για προφυλακτικές ενδείξεις. Αν σε κάποιο ασθενή το φίλτρο IVC παραμένει για θεραπεία θα πρέπει να υπάρχει μια τακτική παρακολούθηση και να γίνεται επανεκτίμηση στο να αφαιρεθεί, όπως και να εξεταστούν εξονυχιστικά οι επιπλοκές που μπορεί να προκαλέσει στον ασθενή. (Duffett, Carrier 2016). Τα φίλτρα καλό είναι να είναι αφαιρούμενα και μετά την αφαίρεση τους όταν οκίνδυνος της αιμορραγίας παρέλθει να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή.

Στους ασθενείς που για κάποιο λόγο αντενδείκνυται η αντιπηκτική αγωγή και έχουν υποστεί μία οξεία εγγύς DVT εντός 2-4 εβδομάδων θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το φίλτρο IVC, αλλά όταν η αντένδειξη περάσει τότε θα πρέπει να αφαιρεθεί.

Τα φίλτρα καλα είναι να είναι αφαιρούμενα και μετά την αφαίρεση τους όταν ο κίνδυνος της αιμορραγίας παρέλθει να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή.

Οι επιπλοκές που μπορεί να δημιουργηθούν είναι σημαντικές και πάντα ουσιαστικό ρόλο παίζει ο χρόνος παραμονής του φίλτρου στον ασθενή. Ιδανικά θα πρέπει να αφαιρεθεί μέσα σε 30 ημέρες. Μπορεί σε πολλές περιπτώσεις να είναι σωτήρια μέθοδος επέμβασης για την μη μετακίνηση του θρόμβου, ή για άμεσο χειρουργείο που δεν μπορεί να γίνει χρήση των αντιπηκτικών φαρμάκων,άρα η αφαίρεση του φίλτρου σε 3μήνες είναι σημαντική.Θα πρέπει όμως να γίνουν περισσότερες μελέτες για την θετική, αλλά και την αρνητική πλευρά της συγκεκριμένης θεραπευτικής διαδικασίας(Duffett, Carrier, 2016)

## **2.β. Θρομβοεκτομή**

Η θρομβοεκτομή αν και είναι η πιο κοινή διαδικασία που γίνεται χειρουργικά για να αφαιρεθεί ο θρόμβος, δεν είναι από τις θεραπείες που ενδείκνυται για την ίαση των ασθενών που πάσχουν από την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Η θρομβοεκτομή διενεργείται σε περίπτωση που ο θρόμβος είναι 1 έως 2 ημερών (Ignatavicius, Workman, 2008)

Επίσης έρευνες που διεξήχθησαν από το 2000 έως το 2014 έδειξαν ότι το 88% ήταν το πρωτογενές ποσοστό της κατοχύρωσης του iliofemoral μετά από 8,5 χρόνια, αλλά και το 48% εμφάνισε παλινδρόμηση στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Η PTS στο 57% εμφανίστηκε ήπια ή μέτρια. Και δεν υπήρχε κανένας ασθενής να εμφανίσει σοβαρή PTS, ή ενεργό έλκος. Η επιθετική αυτή αντιμετώπιση θα πρέπει να γίνεται όταν η κατάσταση είναι οξεία και μικρού χρονικού διαστήματος, ώστε να γίνει αφαίρεση θρόμβου άμεσα (Muhlberger et al. 2020)

## **Κεφ.3 Θεραπεία σε Ειδικές κατηγορίες ηλικιωμένων**

Στη σημερινή εποχή το προσδόκιμο ζωής έχει αυξηθεί κατά πολύ και το ποσοστό του είναι πάνω από 60 έτη. Μελέτες έδειξαν ότι το 2050 ο πληθυσμός άνω των 60 θα αγγίζει τα 2 δις.

Παρόλο που το προσδόκιμο ζωής έχει μεγαλώσει, οι ασθένειες, όπως είναι η κολπική μαρμαρυγή, τα στεφανιαία σύνδρομα και η φλεβική θρόμβωση έχουν αυξηθεί, καθώς και η χρήση της αντιπηκτικής αγωγής. Οι αντιθρομβωτικές θεραπείες προσφέρουν περισσότερα οφέλη στα ηλικιωμένα άτομα, παρόλο που ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι πολύ μεγαλύτερος απ' ό,τι στους νεότερους ασθενείς (Andreottiet. al., 2015)

Στις επόμενες δεκαετίες θα υπάρξει μια αύξηση στη νόσηση των ηλικιωμένων τόσο στην κολπική μαρμαρυγή, όσο και στην φλεβική θρομβοεμβολή. Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για θρομβοεμβολή και αιμορραγία είναι η ηλικία, αλλά και το επιβαρυνόμενο ιστορικό σε διάφορες ασθένειες που χρήζουν θεραπεία με φαρμακευτική αγωγή. Ο συνδυασμός άλλων φαρμάκων με αντιπηκτικά, άλλες φορές διαθέτει ένα βαθμό επικινδυνότητας και άλλες φορές είναι η λιγότερο επικίνδυνη επιλογή σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

Οι ευαίσθητοι ασθενείς είναι οι ηλικιωμένοι, (ηλικία άνω των 75), οι παχύσαρκοι και οι λιποβαρείς, αυτοί που έχουν κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 50ml/λεπτό, αυτοί που νοσούν από νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, οι ακινητοποιημένοι ασθενείς είναι αυτοί που από τη στιγμή που νόσησαν με VTE τους δύο πρώτους μήνες έχουν ακινητοποιηθεί στο κρεβάτι πάνω από τέσσερις ημέρες. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς ονομάζονται μη χειρουργικοί ασθενείς ενώ χειρουργικοί ασθενείς είναι αυτοί που έχουν χειρουργηθεί για κάποιο λόγο και μέσα στους δύο πρώτους μήνες μετά την επέμβαση εμφάνισαν VTE.

Συμπερασματικά οι αδύναμοι και ηλικιωμένοι ασθενείς που χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για να δημιουργηθούν παρενέργειες, αλλά και στις συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών το όφελος είναι πολύ μεγαλύτερο με NOAC (Bauersachs, Herold, 2020)

Ηλικιωμένοι με κοινές παθήσεις όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, ή η χρόνια πνευμονική αποφρακτική νόσος, η οξεία λοίμωξη, ο τραυματισμός των κάτω άκρων και η αθηρωματική αγγειακή νόσος εμφανίζουν πιο συχνά εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (Tillie-Leblondet. al., 2006)

### **3.1. Ασθενείς με πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση**

Το American College of Chest Physicians προτείνει στους ασθενείς που πάσχουν από οξεία μορφή φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής μία θεραπεία διάρκειας τριών μηνών για αρχή. Η θεραπεία με αντιπηκτικά από το στόμα και έναν άμεσο αναστολέα θρομβίνης με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA), δημιουργεί μία διαφορά πολύ μικρή έως μηδενική (Castellucci et al., 2013)

### **3.2. Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια**

Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχουν αυξημένο αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο. Όλα τα NOACs αποβάλλονται από τον οργανισμό μέσω των νεφρών. Το dabigatran έχει κύρια οδό αποβολής τους νεφρούς. Σε μικρότερο βαθμό αποβάλλεται το rivaroxaban και σε ακόμα μικρότερο βαθμό το apixaban. Άρα οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο πρέπει να αποφεύγουν να λαμβάνουν dabigatran ενώ το rivaroxaban και apixaban μπορούν να χορηγούνται και σε ασθενείς με ενδιάμεσου

βαθμού διαταραχής νεφρικής λειτουργίας. Το *apixaban* χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Τα DOAC σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια παρέχουν μεγαλύτερο κλινικό όφελος και προτιμώνται για την νεφρική ανεπάρκεια στάδιο 1 και 3 με προσεκτική χρήση (Ribic & Crowther, 2016).

Οι ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΑ μπορούν να θεραπεύονται με UFH σε τιτλοποιημένες δόσεις, ακολουθούμενες με ανταγωνιστή βιταμίνης Κ. Από τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες *enoxaparin* πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ΧΝΝ, ενώ η *tinzaparin* και η *dalteparin* πρέπει να χορηγούνται με προσοχή. Για το λόγο αυτό θα πρέπει πρώτα να γίνει αξιολόγηση της λειτουργίας των νεφρών και έπειτα συχνή παρακολούθηση. Σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια αποφεύγονται οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, *fondaparinux* και τα *Doac* (Kakkos, 2021). Η *warfarin* είναι φάρμακο εκλογής για μακροχρόνια χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, χρησιμοποιείται ευρέως σε ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας για πρόληψη εμβολής ή συστηματικής εμβολής λόγω κολπικής μαρμαρυγής (Ribic, Crowther, 2016).

Όσο αυξάνεται η μείωση της νεφρικής λειτουργίας τόσο μεγαλώνει και ο κίνδυνος για VTE και αιμορραγία. Οι ασθενείς που υποβάλλονται στη διαδικασία αιμοκάθαρσης δημιουργείται μία δυσλειτουργία αιμοπεταλίων και αυξάνει τον κίνδυνο της αιμορραγίας λόγω ενός επίκτητου ελαττώματος της πρωτογενούς αιμόστασης. Επίσης όλες οι μορφές θρόμβωσης απειλούν τους ασθενείς με τη νεφρική ανεπάρκεια και μόνο το 44,3% λαμβάνουν αντιπηκτική προφύλαξη. Όσο επιδεινώνεται η κακή νεφρική λειτουργία τόσο η αποβολή και ο μεταβολισμός των DOAC μειώνεται (Ribic, Crowther, 2016)

Τα DOAC σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια παρέχουν μεγαλύτερο κλινικό όφελος. Πολλές φορές ηλικιωμένοι ασθενείς που νοσηλεύονται με κάταγμα ισχίου και πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) μπορεί να δημιουργήσουν προθρομβωτικές και προφλεγμονώδες καταστάσεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου για προεγχειρητική θρόμβωση βαθιάς φλέβας (DVT). Σύμφωνα με το American College of Chest Physicians, η θεραπευτική μέθοδος που

προτείνεται είναι η υποδόρια θεραπεία ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) 12 ώρες πριν ή και μετά τη χειρουργική επέμβαση (Wang, et. al., 2018).

Επίσης σε ασθενείς που νοσούν από νεφρική ανεπάρκεια ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης είναι αυξημένος για το λόγο ότι οι επεμβατικές διαδικασίες που υποβάλλονται, όπως η αιμοκάθαρση, η υπερδιήθηση, γίνονται με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες μεγάλης διαμέτρου. Επίσης οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που βρίσκονται στη ΜΕΘ έχουν μία προδιάθεση να δημιουργηθεί αιμορραγία και ο λόγος είναι η ουραιμική δυσλειτουργία που δημιουργείται λόγω των αιμοπεταλίων που υστερούν στην πήξη.

Η θεραπεία σε αυτή την περίπτωση είναι η χρήση αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών παραγόντων. Δηλαδή χρήση (LMWH), αλλά και η προσαρμογή ακόμη και παρακράτηση της δόσης (LMWH) σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σοβαρή νευρική ανεπάρκεια αντίστοιχα και ο λόγος είναι ότι η βιοσυσσωρευση μπορεί να γίνει αιτία για αιμορραγικό επεισόδιο. (Cook, D., 2008)

Συμπερασματικά, παρατηρούμε ότι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παρουσιάζουν πρόβλημα στην λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και στον ενζυματικό καταρράκτη της πήξης, με αποτέλεσμα να υπάρχουν αντίθετες αιμοστατικές διαταραχές (αιμορραγική διάθεση και θρομβωτική προδιάθεση).

Τα αιμοπετάλια δυσλειτουργούν γιατί εμφανίζουν ελαττωματική προσκόλληση και συγκολλητικότητα. Η μεν πρώτη οφείλεται στο ότι οι υποδοχείς της glycoprotein έχουν ελαττωμένη μεμβρανική έκφραση, οπότε διαταράσσεται η σχέση μεταξύ των αιμοπεταλίων και των αγγείων, η δε δεύτερη οφείλεται στην GPIIb-IIIa που διαθέτει ελαττωμένη έκφραση των υποδοχέων και η ουραμινική τοξίνη που παρουσιάζεται πολλές φορές και δημιουργεί αναστολή στη σύνδεση του ινωδογόνου με την GPIIb-IIIa, όπως και σε πολλές άλλες ποικίλες ενδογενείς ανωμαλίες των αιμοπεταλίων (Λευκού, 2019)

### **3.3. Ασθενείς με ηπατοπάθειες**

Άτομα που πάσχουν από κίρρωση του ήπατος, σε προχωρημένη κατάσταση η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (PVT) είναι ένα συχνό εύρημα. Ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες μπορούν να εμφανίσουν εκτός της PVT, θρόμβωση στην συστηματική κυκλοφορία η ΕΒΦΘ. Γι αυτό το λόγο η αντιπηξία είναι σημαντική (Francesco Violi, 2010). Επίσης εκτός του αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου εμφανίζουν και αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο.

Η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη είναι η πρώτη επιλογή σε ασθενείς με συπωματική PVT για τουλάχιστον 3- 6 μήνες. Επ' αορίστου θεραπεία σε ασθενείς με την

παρουσία χρόνιου παράγοντα κινδύνου, όπως κίρρωση, νεοπλασία ή αυτοάνοσα νοσήματα (Matthew Wu, 2019). Μείωση της θεραπευτικής δόσης σε ασθενείς με θρομβοπενία και σε ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο που χρήζουν χειρουργική επέμβαση προτιμάται UFH σε σχέση με LMWH. Οξεία PVT με κίρρωση έχει καλύτερη πρόγνωση η αντιπηξία με ανταγωνιστές βιταμίνης K ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (Francesco Violi, 2020).

Οι ασθενείς με ηπατοπάθειες όταν έχουν θρομβοπενία πρέπει να θεραπεύονται με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη δεν μπορούν να λαμβάνουν φάρμακα που έχουν κυρίως ηπατικό μεταβολισμό όπως το arixaban.

Η πυλαία φλέβα είναι αυτή που παρέχει το 75% του αίματος στο ήπαρ. Η PVT παρουσιάζεται στους ασθενείς μετά από σχηματισμό θρόμβου του αίματος, ή σχηματισμού όγκου από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και πολλές φορές από χολαγγειοκαρκίνωμα που φράζει την πυλαία φλέβα. Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας δημιουργείται και από αναρρόφηση παγκρεατικής μάζας και λεπτή βελόνα (Shimada, 2013)

Η θεραπεία σε ηλικιωμένα άτομα που πάσχουν από κίρρωση του ήπατος και παρουσιάζουν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας θα μπορούσε να γίνει με διατημητική ενδοηπατική πορτοσυστημική αποστολή stent (TIPSS), με ινωδόλυση και με αντιπηκτική αγωγή. (Harding, 2015)

Από μελέτες που έγιναν αποδείχθηκε ότι τα ηλικιωμένα άτομα με ηπατοπάθειες για την αποφυγή εμφάνισης PVT θα πρέπει να γίνεται χρήση χαμηλής μοριακής ηπαρίνης και αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη, ώστε να αποτραπεί η εμφάνιση της PVT, αλλά και να βοηθήσει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της ηπατικής κίρρωσης. Τα συγκεκριμένα αντιπηκτικά έχουν το καθένα τα δικά του οφέλη, όπως η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους χορηγείται μέχρι το διάστημα που θα γίνει η μεταμόσχευση με ενέσιμο τρόπο. Επίσης η βαρφαρίνη μπορεί να γίνει αιτία να επηρεαστούν οι βαθμολογίες MELD των ασθενών και για το λόγο αυτό θα πρέπει οι ασθενείς να μπου στην διαδικασία να παρακολουθούν συχνά το INR. Το TIPSS βοηθάει στους ηλικιωμένους ασθενείς με ηπατοπάθεια να διατηρηθεί η πυλαία φλέβα ανοικτή και να αποφευχθεί ο πολλαπλασιασμός της PVT. (Harding, D., J., 2015)

Ένας από τους πιο συχνούς όγκους παγκοσμίως είναι το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, όπου το 35% έως 50% αυτών που πάσχουν εμφανίζουν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας. Αυτός ο προγνωστικός παράγοντας είναι αρνητικός και δημιουργεί έναν κίνδυνο εξάπλωσης του όγκου μέσα στη κυκλοφορία του αίματος και ένα πολύ υψηλό κίνδυνο υποτροπιασμού.

Η μέθοδος που ενδείκνυται για θεραπεία είναι η σοραφενίμη και ο λόγος είναι η αντιαγγειογενετική δράση της, αφού πρώτα έχει αποκλειστεί η μεταμόσχευση ήπατος. Η συγκεκριμένη θεραπεία με την σοραφενίμη δεν σημαίνει ότι η παράταση του προσδόκιμου ζωής θα είναι ποιοτική.

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι PVTT είναι μία νόσος που μπορεί να χαρακτηριστεί πολύπλοκη στην κλινική και ανατομική κατάσταση ενός πολύ μεγάλου φάσματος ασθενών, όπου ο καθένας έχει μία διαφορετική πρόγνωση και μια δική του δυνατότητα θεραπείας που εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η επιθετικότητα του όγκου, τον βαθμό που εμπλέκεται το πυλαίο σύστημα, τα κλινικά χαρακτηριστικά και η ανοχή του ασθενούς σε αντινεοπλασματικές θεραπείες (Cerrito, 2019)

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και φλεβική θρόμβωση υπάρχουν προβλήματα στην θεραπευτική αγωγή τους και αυτά οφείλονται στην αλληλεπίδραση μεταξύ ηπατικής βλάβης και πήξης. Η αιμορραγία σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η αδυναμία στους συγκεκριμένους ασθενείς γιατί η παραγωγή θρομβίνης είναι ενισχυμένη. Τα DOAC είναι αυτά που έχουν πλεονεκτική θέση έναντι των αντιπηκτικών σε αυτές τις περιπτώσεις. (Dhar, Mullish, Thursz, 2017)

Η αύξηση των τιμών του INR και ο χρόνος ενεργοποίησης της aPTT είναι δείγματα σοβαρής ηπατικής βλάβης. Η αντιθρομβίνη είναι 10% έως 23% χαμηλότερα σε ασθενείς με κίρρωση από ότι στον μη πάσχοντα πληθυσμό. Η αντίληψη ότι οι ασθενείς με ηπατικά προβλήματα δεν διατρέχουν κίνδυνο για θρόμβωση γιατί οι προπηκτικοί παράγοντες είναι μειωμένοι είναι εσφαλμένη. Η επίκτητη ανισορροπία που δημιουργείται στους αντιπηκτικούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο για VTE (Dhar, Mullish, Thursz, 2017)

Τα αντιπηκτικά είναι μια θεραπεία με οφέλη τόσο στους ασθενείς με κίρρωση όσο και σε ασθενείς που δεν πάσχουν από τη συγκεκριμένη ασθένεια. Η απόφραξη από τα συγκεκριμένα οφέλη φτάνει στο ποσοστό 42% έως 100% όπως επίσης και το ποσοστό επέκτασης του θρόμβου είναι πολύ χαμηλό. Οι πρόσφατες ενδείξεις δείχνουν ότι η θεραπεία αντιπηκτικών από το στόμα είναι ασφαλής και πολύ αποτελεσματική. Τα NOAC είναι τα πιο ασφαλή αντιπηκτικά και δεν έχουν τα μειονεκτήματα των παραδοσιακών αντιπηκτικών. Η χρήση των NOAC μπορεί να γίνει και για ασθενείς που νοσούν από Child A και B. (Priyanka, P., et. al., 2018)

### 3.4. Ασθενείς σε ειδικές κατηγορίες

Οι ασθενείς που χρήζουν εισαγωγή στη ΜΕΘ (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας), ο κίνδυνος να αναπτύξουν θρομβοεμβολή, δηλαδή θρόμβωση βαθιάς φλέβας και πνευμονική εμβολή είναι μεγαλύτερος, παρά την θεραπεία που γίνεται προφυλακτικά με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη UFH 5000 iu μοναδες η με LMBH. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που βρίσκονται σε σηπτική καταπληξία. Η αγωγή με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους μπορεί να διευκολύνει νοσηλευτές και νοσηλευόμενους λόγω της εύκολη καθημερινής χρήσης σε προκαθορισμένες σύρριγγες και έχουν το πλεονέκτημα να εμφανίσουν λιγότερα περιστατικά θρομβοπενία από ηπαρίνη. αλλά ο παράγοντας που έχει να κάνει με την κατάσταση του νεφρού και τις επιπλοκές που θα δημιουργήσει η χρήση προπηκτικών και αντιπηκτικών φαρμάκων είναι αυτός που θα δημιουργήσει προβλήματα. Η χρήση dalteparin σε σχέση με UFH σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση και με νεφρική ανεπάρκεια δεν έδειξε διαφορά στην εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου (5,1% σε σχέση με 5,8%) ή μειζονων αιμορραγιών (5,5% σε σχέση με 5,6%), όμως χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής εμβολής (1,38% σε σχέση με 2,5%) (Pai, et. al., 2018).

Ο κίνδυνος μεγαλώνει όταν οι ασθενείς παθαίνουν σηπτικό σοκ, παρά την απαραίτητη αγωγή που λαμβάνουν για την θρομβοπροφύλαξη. Οι μελέτες έδειξαν ότι το σηπαιμικό περιβάλλον προδιαθέτει τους ασθενείς σε VTE. Η υπόταση, η ταχυκαρδία, ακόμη και η πνευμονική βλάβη, όπως και η ακινησία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για VTE. (Kaplan, et. al., 2015)

Μια άλλη ειδική κατηγορία είναι οι ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο και παρουσιάζεται φλεβική θρομβοεμβολή (VTE). Και εδώ η θεραπεία είναι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, η οποία έχει αποτελεσματικότητα σε σχέση με κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για κάποια θεραπεία εις βάθος χρόνου, με ανταγωνιστή βιταμίνης Κ. Όμως στον τρόπο διαχείρισης της θρόμβωσης σε ασθενείς με ογκολογικά προβλήματα δεν υπάρχει πρόοδος. Οι χημειοθεραπείες συμβάλουν στην συχνότητα θρόμβωσης ειδικά όταν ο ασθενής είναι ηλικιωμένος και μελέτες έδειξαν ότι σε τέτοια περιστατικά είναι η κύρια αιτία θανάτου (Khorana, et. al. 2007)

Ασθενείς που πάσχουν από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι πολύ εύκολο να νοσήσουν από θρόμβωση του όγκου της πυλαίας φλέβας (PVTT). Η πρόγνωση για τους ασθενείς με την παρούσα θρόμβωση είναι αρκετά κακή. Για ασθενείς με όχι πολύ σοβαρή PVTT, ευνοϊκά αποτελέσματα έχει η χειρουργική επέμβαση. Για περισσότερο σοβαρές περιπτώσεις, η αντινοθεραπεία, ο ραδιοεμβολισμός και φυσικά σημαντικό ρόλο παίζει η συστηματική θεραπεία. Όλες αυτές είναι θεραπευτικές επιλογές που φέρουν βελτιωμένα αποτελέσματα. (Chan, et al. 2016)



### **3.5. Ασθενείς με υποκείμενες νεοπλασίες**

Άτομα τα οποία νοσούν από διάφορες μορφές καρκίνου είναι επιρρεπή στην υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή και στις αιμορραγίες. Η υποτροπιάζουσα φλεβική θρόμβωση είναι πιο συχνή σε μεταστατικούς καρκίνους, και βοηθούν στην υποτροπή διάφοροι παράγοντες όπως η λοίμωξη του αναπνευστικού, ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας και πολλές φορές συμβάλλουν σε αυτή και οι προσωρινές νοσηλείες. (Zapata, etal., 2018)

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2021 προτείνει ως αρχική βασική θεραπεία να είναι η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες. Σε επιλεγμένους ασθενείς όταν η νεοπλασία δεν εντοπίζεται στο γαστρεντερολογικό σωληνα ή στο ουροποιητικό και όταν δεν έχουμε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο δίνεται ως πρωταρχική και εκτεταμένη θεραπεία τα DOAC (Kakkos, 2021). Οι κατευθυντήριες οδηγίες το 2019 επίσης προτείνουν την χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο και ΕΝΦΘ με νεφρική καθαρή ανώ 30mlh. Ασθενείς που έχουν χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο από ουροποιητικό ή ΓΕΣ μπορεί να δοθεί rivaroxaban η endoxaban τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την παρεντερική χορήγηση (Dominique Farque, 2019)

Μελέτες που έγιναν σε θεραπείες με τινζαπαρίνη, έδειξαν ότι μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος των επαναλαμβανόμενων συμπτωμάτων της VTE, σε σχέση με την θεραπεία ανταγωνιστή βιταμίνης Κ και να είναι πιο αποτελεσματική και ασφαλής. (Zapata, etal., 2018).

Γενικά σε ασθενείς με καρκίνο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η αλληλεπίδραση που μπορεί να έχουν τα φάρμακα για την πρόληψη, ή και ίαση της φλεβικής θρόμβωσης με τα φάρμακα που λαμβάνουν για την θεραπεία του καρκίνου.

Ασθενείς σε βαριά μορφή δεν ενδείκνυται ως πρώτη επιλογή η θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ενώ αντίθετα οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους με το προφίλ της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που διαθέτουν προτείνονται σαν πρώτη επιλογή. Αντίθετα οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργείο η θεραπεία για την φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή έχει πολύ περισσότερα θετικά αποτελέσματα. (Brenner, etal. 2019) .

### **3.6. Ασθενής με υποτροπιάζουσα ΦΘΕΝ**

Ένα σημαντικό πρόβλημα για κάθε ασθενή που νοσεί από φλεβική θρόμβωση είναι η υποτροπή (RVTE). Η διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας είναι ένα είδος πρόληψης για την υποτροπή. Βέβαια αυτή η απόφαση εξαρτάται από διαφόρους παράγοντες που έχουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς που έχουν προκληθείσα VTE η παρατεταμένη προφύλαξη μπορεί να είναι ωφέλιμη γιατί ο κίνδυνος υποτροπής είναι ο ίδιος με το προηγούμενο απρόκλητο συμβάν (Hansson, Sorbo, Eriksson, 2000) .

Ασθενείς με προκλητή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση χρειάζεται τρίμηνη θεραπεία ενώ οι ασθενείς με μη προκλητή σε υποτροπή χρειάζεται θεραπεία επ'αορίστου (Kakkos, 2021). Αυτό ανέδειξε η μελέτη Duractrial η οποία χώρισε τους ασθενείς σε δυο ομάδες 227 ασθενείς έλαβαν μετά από δεύτερο επεισόδιο DVT 6 μήνες θεραπεία και η δεύτερη ομάδα θεραπεία επ'αορίστου. Μετά από τέσσερα χρόνια παρακολούθησης εμφάνισαν 20,7% υποτροπή στην ομάδα που έλαβε 6 μήνες θεραπεία σε σύγκριση με 2,6% υποτροπή στην ομάδα που έλαβε επ'αορίστον θεραπεία.

Η αμερικανική αιματολογική εταιρεία το 2020 συστήνει διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής μετά από ολοκλήρωση της πρωτογενούς θεραπείας σε ασθενείς που εμφάνισαν προκλητή DVT η πνευμονική εμβολή από παροδικό παράγοντα κινδύνου και έχει προηγηθεί θρομβωτικό επεισόδιο με προκλητό παροδικό παράγοντα κινδύνου. Ασθενείς που εμφάνισαν προκλητή DVT η πνευμονική εμβολή από παροδικό παράγοντα κινδύνου με προηγούμενο ιστορικό μη προκλητής DVT η προκλητής από χρόνια παράγοντα κινδύνου λαμβάνουν θεραπεία επ'αορίστου (Orteletal. 2020). Ασθενείς σε υποτροπή μετά από θεραπεία με VKA συνεχίζεται η αγωγή με LMBH η DOAC.

### **Προκλητή φλεβική θρόμβωση και μη προκλητή φλεβική θρόμβωση (VTE)**

Με την διάκριση στην προκλητή και μη προκλητή (VTE) προσδιορίζεται και η χρονική διάρκεια της θεραπείας αλλά και το είδος της θεραπείας που πρέπει να δοθεί στους ασθενείς. Προκλητή (VTE) χαρακτηρίζεται αυτή που έχει σχέση με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες χωρίς να έχει ιδιαίτερη σημασία η διάρκειά τους και το μέγεθός τους. Η μη προκλητή (VTE) είναι αυτή που δεν επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου (TritschlerWells 2019).

Για να γίνει σωστή διαχείριση της προκλητής (VTE) θα πρέπει να ελεγχθεί η χρονική διάρκεια που πάσχει ο ασθενής από την συγκεκριμένη νόσο και πόσο οξεία είναι. Όταν η φύση της (VTE) είναι οξεία τότε μέλημα του θεράποντος ιατρού είναι η μείωση των συμπτωμάτων που έχουν σχέση με την ΠΕ και την DVT, όπως και θα πρέπει να αποφευχθεί η εμβολή με την επέκταση του θρόμβου. Σε αυτή την περίπτωση βοηθάει αν αρχίσει άμεση η αντιπηκτική αγωγή. Η ασυμπτωματική (VTE) και η επαναλαμβανόμενη (ΠΕ) προλαμβάνεται η επέκτασή τους με την άμεση αντιπηκτική αγωγή (Marcucci, Lorigo, Douketis, 2013)

Οι ασθενείς που μπορεί να νοσήσουν από προκλητή ή μη προκλητή (VTE) ανάλογα με το είδος επηρεάζεται και κατά πόσο κινδυνεύουν να υποτροπιάσουν, έτσι με αυτή την εκδοχή καθορίζεται και η αντιπηκτική αγωγή. (Kearon, et. al. 2016)

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι παράγοντες κινδύνου στην προκλητή και μη προκλητή (VTE)

Η θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή για έναν ασθενή που έχει υποστεί πρώτη φορά επεισόδιο προκλητής (VTE) θα είναι το ελάχιστο χρονικό διάστημα και κατόπιν άμεσης εξέτασης της κατάστασης θα αποφασιστεί η περαιτέρω αντιπηκτική θεραπεία για την πρόληψη της δευτερογενούς (VTE) και όλα αυτά για ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο.

Η αντιπηκτική αγωγή δίνεται στους ασθενείς για να μην υπάρξει υποτροπή της νόσου με άσχημα επακόλουθα. Έρευνες έδειξαν ότι ασθενείς με προκλητή VTE η μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή δεν ενδείκνυται και πολλές φορές επιφέρει προβλήματα. (Tromeur,C., Couturaud, F., 2015)

**Πίνακας 2.πηγή: Kearon, C., et al.,(2016)**

	<b>Προκλητή (VTE)</b>	<b>Μη Προκλητή (VTE)</b>
	<b>Παροδικοί παράγοντες κινδύνου</b>	<b>Δεν υπάρχουν</b>
<b>Εμφάνιση μεγαλύτερου παροδικού παράγοντα κινδύνου τρεις μήνες πριν την νόσηση από (VTE)</b>	Όταν ο ασθενής χρειαστεί να κάνει χειρουργική επέμβαση και βρεθεί σε αναισθησία περισσότερο από μισή ώρα. Όταν ο ασθενής που χρειάστηκε λόγο της σοβαρότητας της ασθένειάς του να μείνει στο κρεβάτι πάνω από 3 ημέρες.	<b>Δεν υπάρχουν</b>
<b>Μικρός, αλλά εξίσου σημαντικός όμως παράγοντας κινδύνου δύο μήνες πριν τη νόσηση από(VTE)</b>	Όταν η γενική αναισθησία στη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης διαρκεί λιγότερο της μισής ώρας. Όταν ασθενής με οξεία ασθένεια, περιορίζεται στο κρεβάτι εντός ή	

εκτός νοσοκομείου για τρεις μέρες.  
Και όταν υπάρχει μειωμένη  
κινητικότητα για πάνω από τρεις  
μέρες λόγω τραυματισμού στα πόδια.

**Επίμονοι παράγοντες κινδύνου (αναστρέψιμος ή μη)**

**Δεν υπάρχουν**

Ασθενής με καρκίνο που δεν λαμβάνει θεραπευτική αγωγή, ή που η αγωγή που λαμβάνει είναι αναποτελεσματική. Ασθενής που η θεραπεία για τον καρκίνο δεν έχει τελειώσει και συνεχίζεται, νόσος που δημιουργεί φλεγμονή στο έντερο, μη κακοήθη κατάσταση που όμως βρίσκεται σε εξέλιξη και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και θρομβοφιλίες που είναι κληρονομικές.

**Δεν υπάρχουν**

Η αντιμετώπιση των προβλημάτων της (VTE) οριοθετείτε σε πέντε μέχρι είκοσι μια ημέρες από τη στιγμή που θα νοσήσουν οι ασθενείς. Τα θέματα που προτείνεται να λυθούν είναι αν ο ασθενής θα νοσηλευτεί ή θα μπορέσει να θεραπευτεί από το σπίτι, αν θα χρειαστεί να υποστεί θρομβολυτική θεραπεία ή η αντιμετώπιση της ασθένειας θα γίνει πιο απλά με αντιπηκτική αγωγή. Όταν ολοκληρώνεται η πρωτογενής θεραπεία έπεται το ερώτημα αν θα συνεχιστεί η συγκεκριμένη θεραπεία για να προβληθεί η επαναλαμβανόμενη (VTE)

Η θεραπεία μικρής διάρκειας τριών μηνών, υποδεικνύεται όταν η (VTE) παρουσιάζεται στον ασθενή από σημαντικό αλλά αναστρέψιμο παράγοντα και ο κίνδυνος για υποτροπή δεν είναι μεγάλος. Τέτοιοι παράγοντες είναι η χειρουργική επέμβαση, ή κάποιος τραυματισμός των κάτω άκρων, ακόμη και ακινητοποίηση λόγω κάποιας ασθένειας. (Tromeur, Couturaud, 2015)

Υπάρχουν όμως και ασθενείς που αυτοί που πάσχουν από μεταστατικό καρκίνο και έχουν υποστεί θρομβοεμβολή που η υποτροπή είναι υψηλή και η προφύλαξη συνιστά συνέχιση της θεραπείας τουλάχιστον έξι μήνες. (Lopesetal, 2014)

Οι ασθενείς που δεν πάσχουν από καρκίνο η αντιπηκτική αγωγή από το στόμα είναι η κατάλληλη όπως rivaroxaban, apixaban, dabigatran.(Kearon, etal., 2016)

Στους ασθενείς που δεν είναι άμεσος ή έως και καθόλου ο κίνδυνος επανεμφάνισης της (VTE) δεν είναι βέβαιο ότι η παράταση της αντιπηκτικής αγωγής προσφέρει οφέλη. Αυτό είναι απόφαση των ιατρών που μπορεί να διακρίνουν τα οφέλη και τις βλάβες που

προκαλεί η παράταση της συγκεκριμένης θεραπείας, αλλά και των ίδιων των ασθενών. (Lopesetal., 2014)

## **Κεφ. 4 Ειδικό μέρος: Μεθοδολογία της έρευνας - περιγραφή του δείγματος**

### **4.1. Αντικείμενο μελέτης**

Η συγκεκριμένη μελέτη ασχολήθηκε με την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρομβοεμβολής στους ηλικιωμένους.

Εξετάστηκαν περιπτώσεις ασθενών που πάσχουν από χρόνια νοσήματα όπως νεφρική ανεπάρκεια, υπατική ανεπάρκεια, νεοπλασίες, με υποτροπιάζουσα ΦΘΕΝ, με κατάγματα, χειρουργημένοι, ηλικιωμένοι ασθενείς με πνευμονική εμβολή, με σηπτικό σοκ, όπως και οι περιπτώσεις προκλητής και μη προκλητής φλεβικής θρόμβωσης (VTE).

### **4.2. Σκοπός**

Ο σκοπός αυτού του ειδικού μέρους είναι να γίνει μια ανασκόπηση από τις μελέτες που ερευνήθηκαν και έχουν σαν θέμα την θεραπεία των ασθενών που πάσχουν από φλεβική θρομβοεμβολή και παράλληλα νοσούν και από άλλες παθήσεις. Να εξεταστούν οι θεραπείες που προτείνονται και τα αποτελέσματα της κάθε μίας.

### **4.3. Υλικό και μέθοδος βιβλιογραφικής ανασκόπησης**

Η διεκπεραίωση του συγκεκριμένου σκοπού του πονήματος έγινε μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης και αρθρογραφίας. Αναζητήθηκαν πληροφορίες μέσω των επιστημονικών βάσεων στο ιντερνέτ όπως PubMed, SpringerLink, Google και στο Science Direct. Η αναζήτηση έγινε με λέξεις κλειδιά όπως εν τω βάθει φλεβική θρομβοεμβολή, ηλικιωμένοι με θρομβοεμβολή, αντιπηκτική αγωγή, ευαίσθητοι ασθενείς, ηπαρίνες, προκλητή και μη προκλητή VTE. Η αναζήτηση των επιστημονικών μελετών και άρθρων βασίστηκε στα πιο πρόσφατα, και πιο τεκμηριωμένα, ως επί τω πλείστων στην Αγγλική γλώσσα, και σε εταιρείες πιστοποιημένες όπως π.χ. η American Society of Hematology.

Κατά την έρευνα εντοπίστηκαν σύμφωνα με τις λέξεις κλειδιά που αναζητήθηκαν περίπου 450 άρθρα τα 200 από αυτά απορρίφθηκαν λόγω άλλης γλώσσας, τα 100 λόγω μη επαρκεί ποσοστού ατόμων στην έρευνα και τα άλλα 70 δεν είναι μέσα στο χρονολογικό πλαίσιο που έχει τεθεί για την εργασία από το 2000 μέχρι το 2021.

Σύμφωνα με τις μελέτες η θεραπεία της ΕΒΦΘ θα πρέπει να έχει σαν πρώτο σκοπό την πρόληψη και την θεραπεία των επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν, όπως η επέκταση του θρόμβου, οξεία πνευμονική εμβολή, αντιμετώπιση της λαγονομηριαίας θρόμβωσης, μέτρα για να μειωθεί ο κίνδυνος της επανεμφάνισης του θρόμβου και φροντίδα ώστε να μην υπάρξουν επιπλοκές, όπως είναι το μεταθρομβωτικό σύνδρομο η θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση και η χρόνια φλεβική ανεπάρκεια. Σύμφωνα με τις μελέτες οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή για την ΕΒΦΘ το 50% σε διάστημα λίγων ημερών ή και εβδομάδων θα εμφανίσει θανατηφόρο πνευμονική εμβολή. (Μπαλάσκας, Μπότσιος, Μαρίνης, 2013)

Οι μελέτες για τη θεραπεία των ασθενών από ΕΒΦΘ που έγιναν στο ACCP, British Committee for Standards in Haematology, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, American Heart Association-American College of Cardiology κατέληξαν σε κατευθυντήριες οδηγίες για να γίνει σωστή θεραπεία της νόσου.

Η ΧΜΒ ηπαρίνη (fondaparinux), η μη κλασματοποιημένη ενδοφλέβια ηπαρίνη και η υποδόρια ηπαρίνη (Grade 1A). Η εξωνοσοκομειακή θεραπεία έχει θετικά αποτελέσματα όταν γίνεται με λήψη ΧΜΒ ηπαρίνης και fondaparinux έναντι της κλασματοποιημένης ηπαρίνης. (Μπαλάσκας, Μπότσιος, Μαρίνης, 2013)

Η παράταση του χρόνου θρομβοπλαστίνης (aPTT) 1,5 έως 2,5, ή ακόμη και ο χρόνος ελέγχου θα πρέπει να είναι άνω του ορίου του φυσιολογικού εύρους του aPTT γίνεται με τη σωστή δόση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης.

Το όριο των 5 ημερών έχει τεθεί από τους παραπάνω επιστημονικούς φορείς, όταν η θεραπεία γίνεται με ηπαρίνη ΧΜΒ, με fondaparinux, η και με κλασματοποιημένη ηπαρίνη. Ενώ τις 4 με 5 ημέρες προτείνεται η θεραπεία αντιπηκτικής αγωγής από το στόμα με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ με επικάλυψη της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και fondaparinux. Η συνχορήγηση αυτών των φαρμάκων δεν είναι απαραίτητη όταν τον θεραπευτικό ρόλο έχει το rivaroxaban. (Μπαλάσκας, Μπότσιος, Μαρίνης, 2013)

Ενώ σε ασθενείς νεότερης ηλικίας η θεραπεία με βαρφαρίνη γίνεται ταυτόχρονα με ηπαρίνη και η δόση που λαμβάνουν είναι 5mg/ημέρα από το στόμα, στους ηλικιωμένους με ή χωρίς υποκείμενα νοσήματα όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή λιποβαρή ή με υπατική νόσο, ακόμη και άτομα με αιμορραγικό κίνδυνο η δόση που θα τους χορηγηθεί θα πρέπει

να είναι μειωμένη. Η παρακολούθηση του INR είναι αυτή που θα ορίσει και τη διακοπή της ηπαρίνης συνήθως την πέμπτη και έκτη ημέρα αν οι τιμές του INR είναι φυσιολογικές για δύο συνεχόμενες ημέρες.

Η θεραπεία της ηπαρίνης και ειδικά της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης σύμφωνα με τις έρευνες του (ACCP) θα πρέπει να συνοδεύεται και από συχνή μέτρηση των αιμοπεταλίων, γιατί μία από τις παρενέργειες είναι η ανάπτυξη θρομβοκυτταροπενίας. Η κλινική κατάσταση του ασθενή είναι αυτή που θα ορίσει το χρονικό διάστημα της θεραπείας. Αν η παρατεταμένη πτώση των αιμοπεταλίων και ο αριθμός τους είναι κάτω από 100.000/microL τότε η θεραπεία ηπαρίνης θα πρέπει να διακοπεί. Θρομβεκτομή και διαδερμική μηχανική θρομβεκτομή είναι η κατάλληλη θεραπεία για ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια Π.Ε. ή έχουν χαμηλό κίνδυνο για αιμορραγία όπως και αυτοί που πάσχουν από μαζική λαγονομηριαία θρόμβωση.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΕΒΦΘ και άλλα υποκείμενα νοσήματα και με συνεχείς επαναλαμβανόμενους θρομβοεμβολισμούς παρά την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής συνιστάται ως θεραπευτική αγωγή η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα.

Με τη θεραπεία των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ αντιπηκτικής αγωγής το INR θα πρέπει να παραμένει στο 2,5. Οι ασθενείς μεγάλης ηλικίας είναι δύσκολο και άβολο θα λαμβάνουν μια τέτοια μακροχρόνια θεραπεία και τότε η θεραπεία που προτείνεται είναι η ηπαρίνη XMB, rivaroxaban και rivaroxaban. (Μπαλάσκας, Μπότσιος, Μαρίνης, 2013)

Ο χρόνος της θεραπευτικής αγωγής που πρέπει να λαμβάνουν οι ασθενείς και ειδικά οι ευάλωτοι, εξαρτάται από την κλινική κατάσταση των ασθενών και τις τιμές στις αιματολογικές αναλύσεις. Όταν ένας ασθενής και ειδικά ηλικιωμένος έχει υποστεί πρώτη φορά θρομβοεμβολή και υπάρχει ένας παράγοντας κινδύνου που μπορεί να είναι αναστρέψιμος, ή μικρού χρονικού διαστήματος όπως είναι οι χειρουργημένοι ασθενείς ή αυτοί που έχουν υποστεί τραύμα, τότε η αγωγή που πρέπει να πάρουν δεν θα ξεπεράσει τους 3 μήνες.

Ασθενείς που εμφανίζουν για πρώτη φορά επεισόδιο θρομβοεμβολής χωρίς να είναι γνωστά τα παθολογικά αίτια, το χρονικό διάστημα που θα πρέπει να χορηγούνται με αντιπηκτική αγωγή είναι 3 μήνες. Για να συνεχιστεί η θεραπεία θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση, αν η συγκεκριμένη θεραπεία έχει θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα.

Τα αποτελέσματα του Rivaroxaban μελετήθηκαν σε ασθενείς με οξεία VTE 1556 τον αριθμό με οξεία VTE, και η θεραπεία διήρκησε 6 με 12 μήνες. Η σύγκριση που έγινε με το εικονικό φάρμακο έδειξε ότι το Rivaroxaban ήταν πιο αποτελεσματικό (1,3% έναντι του 7%) σε άτομα με επαναλαμβανόμενη VTE. Τα αιμορραγικά όμως επεισόδια η μελέτη έδειξε ότι αυξήθηκαν (5,4% έναντι 1,2%) (EinsteinInvestigators 2010).

Σύμφωνα με την μελέτη AMPLIFY – EXT ο συμπτωματικός θάνατος που έχει σχέση με τη VTE είναι χαμηλότερος (1,7% έναντι 8,8%) και δεν έχει εντοπιστεί σοβαρός κίνδυνος αιμορραγικών συμβάντων. Ο λόγος είναι η 12μηνη θεραπεία με αrixaban που δόθηκε για προφύλαξη σε 2,5mg ή για θεραπεία σε 5mg. (Angelli, G., Becattini, 2013). Αυτή η μελέτη έδειξε ότι σε σχέση με placebo το arixaban 2,5 και 5 mg μειώνει το ποσοστό υποτροπής VTE χωρίς αύξηση μείζων αιμορραγιών. Συμμετείχαν 2486 ασθενείς με δύο δόσεις arixaban 2,5 και 5 mg η Placebo για 6 με 12 μήνες.

Η πρόταση των μελετών για ασθενείς με κακοήθεια, η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να είναι μακροχρόνια, ή μέχρι την ίαση της κακοήθειας (Μπαλάσκας, Μπότσιος, Μαρίνης, 2013)

Μελέτη που περιελάμβανε πάνω από είκοσι επτά χιλιάδες ασθενείς που συμμετείχαν σε 6 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές στην έρευνα για μια τυπική θεραπεία που δίνεται σε άτομα που πάσχουν από VTE, τα DOAC έδειξαν την αποτελεσματικότητά τους και γενικά την ασφάλεια που προσφέρουν στους ασθενείς.

Η ποιότητα, η φάση και το στατιστικό μοντέλο είναι τα στοιχεία που έπαιξαν σημαντικό ρόλο στις αναλύσεις ευαισθησίας. Το πιο σημαντικό όφελος από την θεραπευτική χρήση του DOAC είναι η μείωση των σοβαρών αιμορραγιών. Η σύγκριση του μεγάλου κινδύνου της ενδοκρατικής αιμορραγίας με την μείωση του κινδύνου της θεραπευτικής χρήσης DOAC παρατηρείται ότι οι απόλυτες μειώσεις κινδύνου στις μεγάλες αιμορραγίες ήταν μεταξύ του 0,5% και 0,08% και 0,15% στις θανατηφόρες αιμορραγίες. Επίσης μελέτες έδειξαν ότι σημαντικά μειώθηκαν τα αιμορραγικά συμβάντα με τη θεραπευτική αγωγή του dabigatran. (Gomez-Outes et. al., 2014)

Η θρομβοεμβολή (VTE) τυπικά θεραπεύεται με ένα συνδυασμό ηπαρίνη με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Τα αντιπηκτικά από το στόμα δίνονται στις συμπτωματικές VTE όταν η θεραπεία είναι οξεία και εκτεταμένη. Οι μελέτες EINSTEIN - DVT και EINSTEIN - PE προσπάθησαν να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα, αλλά και την ασφάλεια που προσφέρει η θεραπεία με rivaroxaban, όπου η δοσολογία είναι 15mg για 21 ημέρες επί 2 φορές την ημέρα, και στη συνέχεια για 21 ημέρες μία φορά την ημέρα με δοσολογία των 20 mg., με την θεραπεία της ενοξαπαρίνης 1,0mg/kg επί 2 φορές την ημέρα με βαρφαρίνη ή ακενοκουμαρόλη. Η συγκεκριμένη θεραπεία δόθηκε στους ασθενείς για 3 ή 6 ή 12 μήνες. Η θεραπεία ισχύει και για VTE που είναι ύποπτη για υποτροπιασμό και αιμορραγία. Στις συγκεκριμένες μελέτες το 1,75 προκαθορίστηκε ως περιθώριο μη κατωτερότητας.

Το σύνολο των ασθενών που αποτέλεσαν τις μελέτες είναι 8282. Από αυτούς την ριβαροξαμπάνη την έλαβαν οι 4151 και οι 4131 έλαβαν την τυπική θεραπεία. Σε 86 ασθενείς δηλαδή στο 2,1% η θεραπεία της rivaroxaban είχε αποτελεσματικότητα όπως και αποτελεσματικότητα η τυπική θεραπεία είχε για 95 άτομα δηλαδή το (2,3%) και



αυτοί που έλαβαν τυπική θεραπεία. Συμπερασματικά η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη είχε την ίδια σχεδόν αποτελεσματικότητα με την τυπική θεραπεία και το ποσοστό μεγάλης αιμορραγίας ήταν χαμηλότερο. Επίσης η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μεταξύ των υποομάδων των ασθενών που έλαβαν μέρος στην μελέτη ήταν σταθερές με τη χρήση του rivaroxaban. (Prins, et. al. , 2013).

Όταν διακοπεί η αντιπηκτική θεραπεία για την VTE η υποτροπή είναι πολύ πιθανή. Μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με κανουργια αντιπηκτικά από το στόμα είναι αποτελεσματικά και μπορεί να καταφέρουν να μειώσουν τον κίνδυνο θνησιμότητας των ασθενών από άλλες αιτίες. Τρία είναι τα αντιπηκτικά που μπορεί να ληφθούν απευθείας από το στόμα. Το rivaroxaban το arixaban και dabigatran. Το dabigatran είναι πιο ασφαλές από την βιταμίνη Κ ανταγωνιστές και μπορεί να προλάβει την υποτροπιάζουσα VTE. Και τα τρία αυτά φάρμακα έχουν μειώσει την υποτροπή συμπτωματικής VTE σε σχέση με το placebo όμως να υπάρχει μία σημαντική διαφορά στο να μειώσουν τον κίνδυνο της μείζονος αιμορραγίας.

Μετά από έρευνες και μελέτες το College of Chest Physicians κατέληξε ότι η ασπιρίνη σε χαμηλή δοσολογία προλαμβάνει την υποτροπή σε όσους θέλουν να διακόψουν την αντιπηκτική αγωγή για ανωτέρους λόγους. Σε μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή προέκυψε ότι το rivaroxaban όταν δίνεται μία φορά ημερησίως σε 20mg η 10mg και 100 mg ασπιρίνης μειώνεται σημαντικά ο κίνδυνος υποτροπής της VTE χωρίς να υπάρξει μεγάλος κίνδυνος για αιμορραγικό επεισόδιο σε σύγκριση με την ασπιρίνη. Οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη ήταν με προκληθείσα ή μη αιτία VTE και ασθενείς που η VTE προκλήθηκε από έναν κίνδυνο επίμονο μεν, παροδικό δε. Τα ποσοστά υποτροπής VTE όλων των παραγόντων που είχαν συμπεριληφθεί στην δοκιμή EINSTEIN CHOICE ήταν αμελητέα.

Συμπερασματικά η εκτεταμένη θεραπεία μπορεί να γίνει με τη χορήγηση των καινούργιων αντιπηκτικών φαρμάκων που παρουσιάζουν οφέλη. (Imberti, D., Pomeroy, F., Mastroiacono, D., 2018). Τα NOAC μειώνουν το ποσοστό υποτροπής σε σχέση με το Placebo με ίδια ποσοστά αιμορραγίας.

Η μελέτη των Farrai, R. S., (2004) πραγματοποιήθηκε σε 64 ασθενείς με VTE χωρισμένοι σε δύο ομάδες με 32 ασθενείς να λαμβάνουν βαρφαρίνη με διάρκεια 24 μήνες και η άλλη ομάδα με 32 ασθενείς οι οποίοι είχαν σταματήσει την αντιπηκτική θεραπεία την οποία ακολούθησαν 6 μήνες. Η μελέτη απέδειξε ότι μετά από 24 μήνες οι 7 από τους ασθενείς που είχαν διακόψει την αγωγή στους 6 μήνες υποτροπίασαν σε σύγκριση με αυτούς που συνέχισαν την αγωγή επί δύο χρόνια.

Το ίδιο παρουσίασε και η μελέτη των Eischer, L., et al. (2009). Αυτοί που κλήθηκαν να διακόψουν την αντιπηκτική αγωγή για διάστημα ενός εξαμήνου παρουσίασαν υποτροπή μέσα σε 24 μήνες και στην ομάδα όπου η θεραπεία συνεχίστηκε το ποσοστό υποτροπής ήταν ελάχιστο.

Μελέτη που έγινε για την θεραπεία ασθενών με καρκίνο που πάσχουν από VTE έδειξαν ότι αν και υπάρχει όφελος μέσω αυτής της θεραπείας ο κίνδυνος για αιμορραγία είναι αυξημένος.

Η τυχαίοποιημένη έρευνα συμπεριέλαβε ασθενείς με καρκίνο που ταυτόχρονα έπασχαν και με συμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρομβοεμβολή, ή πνευμονική εμβολή. Η δοσολογία της θεραπείας ήταν 10 mg arixaban δυο φορές την ημέρα και αυτό για 7 ημέρες και έπειτα 5mg επίσης δύο φορές την ημέρα, ή μία φορά την ημέρα μόνο για τον πρώτο μήνα dalteparin η δόση της οποίας είναι σύμφωνη με το σωματικό βάρος του ασθενούς δηλαδή 200IU ανά κιλό. Στη συνέχεια 150IU μία φορά την ημέρα. Αυτό διήρκησε 6 μήνες. Το αποτέλεσμα της δοκιμαστικής περιόδου ήταν υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή και μεγάλη αιμορραγία.

Από τους 576 ασθενείς οι 32 (5,6%) νόσησαν από επαναλαμβανόμενη φλεβική θρομβοεμβολή σε αυτούς που η θεραπεία τους γινόταν με arixaban. Από τους 579 που τους χορηγούνταν dalteparin οι 46 (7,9%) νόσησαν από επαναλαμβανόμενη φλεβική θρομβοεμβολή. Η ομάδα που τους χορηγούνταν arixaban οι 22 εμφάνισαν σημαντική αιμορραγία και οι 23 από την ομάδα που τους χορηγούνταν dalteparin (Agnelli, G., et. al. 2020).

Σύμφωνα με την μελέτη των Lee, A. Y. Y., et. al., (2003) που είχε διάρκεια έξι μήνες σε σύνολο 336 ασθενών, οι 27 λάμβαναν ως αγωγή dalteparin παρουσίασαν υποτροπή στην φλεβική θρομβοεμβολή σε σχέση με τους 53 από το σύνολο που λάμβαναν αντιπηκτική θεραπεία από το στόμα. Δηλαδή ένα ποσοστό 9% της dalteparin έναντι του 17% της αντιπηκτικής αγωγής από το στόμα. Η σύγκριση στην μείζονος αιμορραγίας δεν έδειξε μεγάλο ποσοστό στις δύο ομάδες 4% έναντι 6%. Όπως και το ποσοστό της θνησιμότητας ήταν 39% έναντι 41%. Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με οξεία φλεβική θρόμβοεμβολή και καρκίνο, οι οποίοι βρισκόταν στην ομάδα όπου για 6 μήνες λάμβανε αγωγή dalteparin, είχε πιο θετικά αποτελέσματα από την ομάδα που βρισκόταν σε αντιπηκτική αγωγή από το στόμα.

Η αντιπηκτική αγωγή που δίνεται σε ασθενείς με καρκίνο και φλεβική θρομβοεμβολή μπορεί να δημιουργήσει επιπλοκές όπως αιμορραγία και διάφορες άλλες που μπορεί να προκληθούν από τη λήψη φαρμάκων λόγω της χημειοθεραπείας που έχουν σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K και την χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης. Μελέτες

όπως οι Hokusai-VTE Cancer, η SELECT-D, η CARAVAGGIO και ADAM VTE έδειξαν για τις περιπτώσεις καρκίνου VTE η θεραπεία με DOAC είναι αρκετά αποτελεσματική. Η θεραπεία LMWH πρέπει να λαμβάνεται για 3 έως 6 μήνες. Η περίπτωση όμως του γαστρεντερικού καρκίνου θα πρέπει να ελεγχθεί η χρήση των DOAC κατά περίπτωση. Οι μελέτες που αναφέρθηκαν πιο πάνω καταλήγουν ότι το edox, aban και rivaroxaban έχουν την ίδια ή και περισσότερη αποτελεσματικότητα για να αποφευχθεί η υποτροπή της VTE από το dalte, αλλά είναι μη ασφαλή για αιμορραγικά επεισόδια, ειδικά σε γαστρεντερικούς καρκίνους. (Ay, C., Beyer-Westendorf, J., Pabinger, I., 2019). Μια μετανάλυση των τεσσάρων μελετών ανέδειξε ότι τα DOAC είναι πιο αποτελεσματικά σε σχέση με dalteparine στην πρόληψη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης με μια μη σημαντική αύξηση στις μείζονες αιμορραγίες. (Stavros, K., Kakkos, 2021).

Στην μελέτη Hokusai-VTE σε 1050 ασθενείς με καρκίνο και ΕΝΦΘ δόθηκε σαν θεραπεία LMWH ακολουθούμενη από endoxaban 60 mg καθημερινώς και στην δεύτερη ομάδα dalteparin 150 IU/Kg μια φορά την ημέρα για 6 – 12 μήνες με μείωση των υποτροπών στην ομάδα του endoxaban (ποσοστό υποτροπής 7,9% σε σχέση με 11,3%). Τα ποσοστά αιμορραγιών ήταν και στις δύο ομάδες το ίδιο. Η μελέτη selected-D συγκρινόμενη dalteparin με rivaroxaban 15 mgx2 για 3 βδομάδες και μετά 20 mgx1 έδειξε σημαντική μείωση των υποτροπών (ποσοστό υποτροπής 4% σε σχέση με 11% στην ομάδα της dalteparine) (Kakkos, 2021).

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μια μετανάλυση σύγκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των καινούργιων αντιπηκτικών με την warfarin. Ανέδειξε ότι τα DOAC μειώνουν το κίνδυνο εγκεφαλικού και άλλης θρόμβωσης όπως συστηματικής θρόμβωσης και VTE κατά 19% (HR=0,81 95% CI 0,68-0,97) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 3 και μειώνουν τον κίνδυνο μείζον αιμορραγιών κατά 31% (HR=0,69 95% CI 0,56-0,85) σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 4 και 5. Το rivaroxaban σχετίζεται με την μεγαλύτερη μείωση κινδύνου εγκεφαλικού, συστηματικής εμβολής ή VTE κατά 25% και μείζονος αιμορραγίας κατά 35% σε σχέση με την warfarin. Γενικά τα DOAC έχουν καλύτερη αποτελεσματικότητα σε πρώιμη νεφρική ανεπάρκεια και ίδια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια συγκρινόμενη με την warfarin σε στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας 4 και 5η στάδιο νεφρικής κάθαρσης (His-Yu, Chen, 2021)

Σύμφωνα με την μελέτη των Wang, et. al., (2018), τα χαρακτηριστικά του μελετώμενου πληθυσμού ήταν σε σύνολο 248 ασθενών όπου η μέση ηλικία κυμαίνονταν στα 71,8 συν-πλην 13,7 έτη, δηλαδή 45 έως 96 ετών. Αναφορικά με το φύλο συμμετείχαν 140 γυναίκες και 108 άνδρες υποβλήθηκαν σε ORIFs και είχαν λάβει με την εισαγωγή τους θεραπεία LMWH. Από αυτούς κατάγμα μηριαίου είχαν οι 135 και κατάγματα τροchanterικά κατάγματα είχαν οι 113. Η νεφρική λειτουργία ταξινομούνταν ως εξής: ο eGFR μέσος όρος ήταν 125,7 συν – πλην 41,4 mL-min-1,73 m<sup>2</sup>. Τα 248 περιστατικά αποτελούνταν από φυσιολογική νεφρική λειτουργία το 82,3% (n=204) το 6,0% (n=15 με νεφρική

λειτουργία μειωμένη και ΧΝΝ σε στάδιο 3 και 4. Επίσης το μέσος όρος eGFR όπου οι ασθενείς ήταν σε στάδιο  $\frac{3}{4}$  ΧΝΝ ήταν 38,0 συν – πλην 15,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Από το σύνολο των ασθενών το 11,7% (n=29) ανέπτυξαν DVT πριν από ORIF. 3 ασθενείς (1,2%), ανέπτυξαν εγγύς DVT και άπω 26 ασθενείς δηλαδή (10,5%). Ένα από τα προηγούμενα περιστατικά παρουσιάστηκε στη femoralvein και τα άλλα δύο στη poplitealvein. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε πνευμονική εμβολή θανατηφόρα η οποία να είναι αποτέλεσμα της DVT. Συμπερασματικά όσοι πάσχουν από ΧΝΝ έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν προεγχειρητική DVT και είναι περιστατικά καταγμάτων ισχίων. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να πάρουν προεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη(Wang, et. al., 2018).

Μελέτες έδειξαν ότι άτομα με προχωρημένη ηπατική νόσο σε AF όπως των (Leeetal. 2014) η οποία διενεργήθηκε σε 321 άτομα με AFμε κίρρωση του ήπατος, 215 με CP-Α και 106 CP-B ή C. Αποδείχθηκε ότι οι 173 από αυτούς που η ίαση γινόταν με VKAκαι 148 όχι. Αποτέλεσμα τα άτομα που έκαναν θεραπεία με VKA μειώθηκε το ποσοστό κινδύνου του ισχαιμικού εγκεφαλικού. Η συγκεκριμένη θεραπεία ήταν ενδεδειγμένη για άτομα με ήπια ηπατική ασθένεια, αλλά όχι στην ομάδα που η συγκεκριμένη νόσος ήταν σε προχωρημένο στάδιο, σε αυτή την ομάδα ελλοχεύει κίνδυνος σημαντικής αιμορραγίας (18,03 έναντι 9,15%/έτος, p=0,01). Στην ομάδα με το προχωρημένο στάδιο της ηπατικής νόσου η αντιπηκτική θεραπεία είχε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θεραπευτικού εύρους από την ομάδα με ήπια συμπτώματα ασθένειας και φυσικά η θεραπευτική ποιότητα ήταν χαμηλότερη (Leeetal., 2014)

Το Argatroban είναι ένας άμεσος παρεντερικός αναστολέας θρομβίνης. Είναι μια θεραπεία που χρησιμοποιείτε σε όποια νεφρική λειτουργική κατάσταση βρίσκεται ο ασθενής. Είναι όμως μη κατάλληλο για άτομα που έχουν σημαντική ηπατική δυσλειτουργία και ο λόγος είναι η επίμονη και μη αναστρέψιμη επίδραση που έχει στη συγκεκριμένη πάθηση.

Επίσης το Fondaparinuxείναι ένας παρεντερικός αναστολέας από την αντιθρομβίνη του παράγοντα Xa. Είναι όμως απαγορευτικός για ασθενείς που τίθενται σε κάθαρση κρεατινίνης που είναι μικρότερη των 30mL/min (Crowther, Ribic, 2016).

Μελέτη των Ortelet. al., (2020) έδειξε ότι οι ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο θα πρέπει να ακολουθούν αντιπηκτική θεραπεία με VKA με μακρά διάρκεια.

Η υπερπηκτικότητα, αλλά και η θεραπεία με VKA σχετίζει το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο με την υποτροπιάζουσα VTE. Η τυπική αντιπηκτική θεραπεία σε μια μελέτηκοόρτης που πραγματοποιήθηκε σε 1000 άτομα για διάρκεια 10 ετών το 17,7% παρουσίασε υποτροπιάζουσες θρομβώσεις. (Cervera, R., etal, 2015)

## Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία επικεντρώθηκε στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και τη θεραπεία στους ηλικιωμένους.

Η βραδύτερη ροή του αίματος στις φλέβες απ' ότι στις υπόλοιπες αρτηρίες είναι η αιτία που η φλεβική θρόμβωση έχει χαρακτηριστεί ως η συχνότερη πάθηση των φλεβών. Η φλεβική θρόμβωση μπορεί να δημιουργήσει στην υγεία του ατόμου που από πάσχει πολλές επιπλοκές οι οποίες γίνονται πιο δύσκολες όταν προκύψουν εμβόλιμες καταστάσεις.

Η Εν το Βάθει Φλεβική Θρόμβωση θα θεωρηθεί πιο σοβαρή πάθηση για το λόγο ότι αν αποσπαστεί ένας θρόμβος και αυτός μετακινηθεί προς την πνευμονική αρτηρία τότε δημιουργείται πνευμονική εμβολή που μπορεί να επιφέρει θανάσιμα αποτελέσματα. Ευαισθησία σε αυτή την περίπτωση έχουν οι φλέβες των κάτω άκρων και πιο πολύ η μηριαία φλέβα.

Ηλικιωμένοι – ευαίσθητοι ασθενείς είναι αυτοί που η ηλικία τους κυμαίνεται άνω των 75 ετών, έχουν κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 50ml/λεπτό, είναι οι ακινητοποιημένοι και το σωματικό βάρος τους είναι κάτω των 50 κιλών.

Για να αντιμετωπιστεί θεραπεύσιμα η συγκεκριμένη πάθηση σε αυτούς τους ανθρώπους θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν και οι συννοσηρότητες ως άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, ο καρκίνος η στεφανιαία νόσος οι λοιμώξεις και σήψεις, τα κατάγματα, όπως και η καρδιακή ανεπάρκεια που στις συγκεκριμένες ηλικίες όλες αυτές οι παθήσεις είναι αρκετά συχνές.

Η θεραπεία αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και η φαρμακευτική αγωγή να λαμβάνεται σε συνδυασμό με την αγωγή των άλλων ασθενειών.

Σύμφωνα με την μελέτη των (Brenner, B.etal., 2019) η rivaroxaban όταν χορηγήθηκε στους ασθενείς έφερε αισθητή διαφορά στη μείωση των αιμορραγιών και το όφελος ήταν σημαντικό. Μελέτη που βασίστηκε στα δεδομένα RIETE μετά από σύγκριση των αντιπηκτικών DOAC με την κανονική θεραπεία LMBH/VKA παρουσίασε ότι τα καινούργια αντιπηκτικά είναι πιο ασφαλήκαι αποτελεσματικά, χωρίς μεγάλο ποσοστό υποτροπής στους μακροχρόνια πάσχοντες που λαμβάνουν την συγκεκριμένη αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημακαι στους ασθενείς με CrClκάτω των 50ml., η ασφάλεια προσφέρεται στους ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. (Lopez-Nunez, j. j., 2019). Σε 496 ασθενείς από τους 2974, δηλαδή 17% με νεφρική κάθαρση κάτω των 50 ml /ημόνο 6 ασθενείς εμφάνισαν μείζονες αιμορραγίες,αυτό δείχνει την ασφάλεια τωνdoac σε σχέση με ταVKA.Στην μελέτη για την ανάδειξη της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των καινούργιων αντιπηκτικών συμμετείχαν 24701 ασθενείς ,10054 ήταν

ευαίσθητοι ασθενείς, που ορίζονται ως ασθενείς με ηλικία άνω των 75 ετών ή με νεφρική καθαρότητα κάτω 50ml /h και σωματικό βάρος κάτω 50 κιλών.

Μία μελέτη του Vincentgeldhold μελέτησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των dabigatran, rivaroxaban, apixaban και endoxaban στην υποομάδα ασθενών ηλικίας άνω των 75 ετών και σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Τα αποτελέσματα της μετανάλυσης ανέδειξε ότι στην υποομάδα των ηλικιωμένων τα κανούργια αντιπηκτικά μείωσαν τις υποτροπές και στην υποομάδα των ασθενών με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία τα Doac ήταν ασφαλής επιλογή. (VincentGeldhof, 2014)

Στη μελέτη einstein – dvt fragile patients στο σύνολο 1573 (19.9%) κατηγοροποιήθηκαν σε ομάδες ως ευαίσθητοι λόγω ηλικίας (n=1279), μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (n=649) ή χαμηλό σωματικό βάρος (N=107). Στην υποτροπή δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά σε όλες τις ομάδες μεταξύ rivaroxaban και κλασικής θεραπείας, ενώ εμφανίζεται στατιστικά σημαντική μείωση στην μείζων αιμορραγία στο rivaroxaban στην ομάδα των ευαίσθητων ασθενών. Επίσης εμφανιζόταν συχνότερα υποτροπή στους ευαίσθητους σε σχέση με τους υπόλοιπους (rivaroxaban 2,7% vs 1,9% standard therapy 3,8% vs 1,9%). Μακροχρόνια αγωγή με rivaroxaban είναι θεραπεία εκλογής στους ευαίσθητους ασθενείς καθότι το όφελος ήταν στατιστικά σημαντικό προς όφελος του rivaroxaban σε αυτή την ομάδα ασθενών. (Martin H, Prins, 2013)

Η αύξηση της ηλικίας είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου για την νόσηση από θρομβοεμβολή. Η γήρανση συντελεί στην μείωση του σωματικού βάρους στην νεφρική ανεπάρκεια που πολλές φορές είναι σχεδόν βέβαιο ότι η θεραπεία θα είναι πιο δύσκολη όταν υπάρχουν αυτοί οι παράγοντες κινδύνου. Όταν γίνεται χρήση βαρφαρίνης σε αυτή την ηλικία η συχνότητα αιμορραγίας είναι αυξημένη. Σε αυτές τις περιπτώσεις το INR για να διατηρηθεί στις σωστές τιμές θα πρέπει να χορηγείται σωστά η δόση της βαρφαρίνης. Αποτελεσματικές αποδείχθηκαν οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους σε μεγάλες ηλικίες για την θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής. Η συγκεκριμένη θεραπεία μπορεί να γίνει και εκτός νοσοκομείου με ασφαλή αποτελέσματα.

Συμπερασματικά οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ή όχι τα παραπάνω προβλήματα η χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να εμφανίσει αιμορραγικό σύμπτωμα, ανεπιθύμητες παρενέργειες των φαρμάκων, άλλα νοσήματα ταυτόχρονα με την φλεβική θρόμβωση, όπως νεφρική, ή ηπατική ανεπάρκεια παρ' όλου που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία. Να ελαττωθεί η μυϊκή μάζα σώματος και BMI, να αυξηθούν οι ανάγκες για φαρμακευτική αγωγή άλλων νοσημάτων, να αυξηθεί η ευθραυστότητα των ενδοθηλιακών και αγγείων. Επίσης μπορεί να αυξηθεί το αντιπηκτικό αποτέλεσμα των κουμαρινικών αντιπηκτικών, αλλά και να μην γίνει και σωστή λήψη των φαρμάκων. Όλα αυτά μπορεί να επιφέρουν κακό βηματισμό με αποτέλεσμα τις πτώσεις που πολλές φορές

έχουν σαν συνέπειες τις κακώσεις, άλλες παρενέργειες που παρατηρούνται είναι η απώλεια των αντανακλαστικών της όρασης και της ακοής.

Η χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής δημιουργεί στους ηλικιωμένους και πρακτικά προβλήματα. Όπως ένα σοβαρό πρόβλημα είναι η σταθεροποίηση του TTR, η μετακίνηση για συχνές εξετάσεις. Η ρύθμιση της δοσολογίας του φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται με τις εντολές των ιατρών και εδώ υπάρχει δυσκολία στην συχνή επικοινωνία, αλλά και δυσκολία στην κατανόηση της δόσης του φαρμάκου που κάθε φορά σύμφωνα με τα αιματολογικά αποτελέσματα θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται. Οι συχνές εξετάσεις για έλεγχο έχουν κάποιο κόστος, αλλά και ταλαιπωρία για τους ηλικιωμένους. Δυσκολία επίσης αντιμετωπίζουν και στη διατροφή η οποία λόγω των συνυπαρχουσών παθήσεων λόγω της ηλικίας δεν μπορεί να είναι σωστή και σταθερή στην ποσότητα βιταμίνης Κ. (Λευκού, 2019).

Η μελέτη των Píneo, Hull, (2005) έδειξε ότι ασθενείς που λαμβάνουν δια στόματος αντιπηκτική θεραπεία και πάσχουν από καρκίνο, ή υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολή μπορούν να ακολουθήσουν αυτή την αγωγή με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους.

Η μελέτη των Lyman, et, al, (2021) έδειξε ότι οι ασθενείς που η αγωγή τους ξεπερνά τους έξι μήνες για δευτεροπαθή πρόληψη είναι θετική η πρόταση για τη συνέχιση της θεραπείας με αντιπηκτική αγωγή επ' αόριστόν. Η θεραπεία που διαρκεί πάνω από 6 μήνες θα πρέπει να γίνεται χρήση των doac σε σχέση με τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους.

Οι μελέτη των Patel, Khorana, (2019), προτείνουν την ίδια αγωγή και για ασθενείς με καρκίνο οξείας φάσης και μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο, το ίδιο στον καρκίνο του γαστρεντερολογικού σωλήνα ή στις ελκώδης βλάβες του βλεννογόνου του γαστρεντερολογικού σωλήνα και στο ουροποιητικό σύστημα και των νεφρών.

Η μελέτη των Agnelli, et. al., (2020) έδειξε ότι η θεραπεία με arixaban στους ασθενείς με καρκίνο και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή έχει τα ίδια αποτελέσματα με την υποδόρια θεραπεία με dalteparine χωρίς να αυξηθούν τα αιμορραγικά επεισόδια.

Η μελέτη των Lee, (2019) έδειξε ότι tinzaparine σε σχέση με την warfarin όταν αυτή γίνεται για 6 μήνες μπορεί να μειώσει την υποτροπή δεν μπορεί να μειώσει την θνησιμότητα και την αιμορραγία, μειώνει όμως τα μη μείζονα κλινικά αιμορραγικά επεισόδια που είναι σημαντικά.

Η μελέτη των Schulman, et., al. (2013) στην οποία συμμετείχαν 2866 ασθενείς, από τους οποίους οι 122 έπασχαν από ενεργό καρκίνο. Έγινε σύγκριση της θεραπείας με dabigatran 150 με την βαρφαρίνη και το εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα σε

εκτεταμένη θεραπεία. Παρατηρήθηκε ότι το Dabigatran σε σχέση με την Βαρφαρίνη ο κίνδυνος για αιμορραγικό επεισόδιο είναι χαμηλότερος.

Ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος είναι ένα γνώρισμα στους ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες οι οποίοι έχουν ένα μεγάλο ποσοστό κινδύνου για θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, συμπερασματικά από την έρευνα των μελετών έδειξε ότι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, είναι η πρώτη επιλογή για θεραπεία σε χρονική διάρκεια 3-6 μηνών. Επίσης είναι κατάλληλη για θεραπεία με ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασίες, ή κίρρωση και χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα. Επίσης για την οξεία PVT με κίρρωση κατάλληλη θεραπεία είναι η αντιπηξία με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους.

Η χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων σε κατάλληλη δόση είναι αυτή που συνιστούν τα αποτελέσματα μελετών για άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ και η κλασική ηπαρίνη δεν χρειάζεται να αναπροσαρμοστούν ανάλογα με το πρόβλημα της νεφρικής λειτουργίας που αντιμετωπίζει ο κάθε ασθενής.

Τέλος οι ευαίσθητοι ασθενείς θα πρέπει να είναι πιο προσεκτικοί και αποτελεσματικοί στη θεραπευτική αγωγή που λαμβάνουν και θα πρέπει να φροντίσουν η αγωγή να συμβαδίζει με τις άλλες φαρμακευτικές αγωγές που λαμβάνουν για τα άλλα υποκείμενα νοσήματα που έχουν.



## Βιβλιογραφικές αναφορές

### Ελληνικές βιβλιογραφικές αναφορές

Αθανάτου Ε. Κ., (2010), *Κλινική νοσηλευτική, βασικές και ειδικές νοσηλείες*, εκδόσεις Πασχαλίδης, σελ. 340-341, Αθήνα

Λευκού Ε. Ε., (2019), *Παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης – Ειδικές κατηγορίες – Προκλητή ή μη αιτία*, «Θρόμβωση και αντιθρομβωτική αγωγή», Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Μπαλτόπουλος Γ. Φιλντίσης Γ. (2000), *Εντατική θεραπεία, αιμόσταση και θρόμβωση*, εκδόσεις Πασχαλίδης, σελ. 340-358

Μπούγλα Α., Γρουζή Ε., Κυριάκου Η., κ.α., *Φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις Η συμβολή του αιματολόγου*, αρχεία Ελληνική Ιατρικής, 34 (6): 771-789, 2017

Μπαλάσκας, Κ., (2013), *Ανασκόπηση της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των κάτω άκρων*, Επιστημονικά χρονικά, τόμος 18, τεύχος 2, σελ. 83-87

Μπαλάσκας Κ., Μπότσιος Κ., Μαρίνης Κ., (2013), *Ανασκόπηση της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των κάτω άκρων*, Επιστημονικά Χρονικά, τόμος 18, τεύχος 2, σελ. 83-87, Πειραιάς

Πατάκας Δ., (2006), *Επίτομη Πνευμονολογία*, εκδ. UniversityStudioPress, Θεσσαλονίκη

### Ξένες βιβλιογραφικές αναφορές

Agnelli, G., Becattini, C, Meyer, G., Munoz, A., Huisman, M. V., Connors, J. M., Cohen, A., Bauersachs, R., Brenner, B., Torbicki, A., Suevo, M. R., Lambert, C., Gussoni, G., Campanini, M., Fontanella, A., Vescovo, G., Verso, M., (2020), *Apixaban*

*for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer*, the new England journal of Medicine 382:1599-607

Angelli, G., Becattini, C., (2013), *Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism*, Hematology, the American Society of Hematology Education Program Book, (1), 471-477

Akl. E. A., Kahale L. A., Neumann, I., Barba, M., Sperati, F., Terrenato, I., Schuenemann, H., (2014). *Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, (6)

Andreotti, F., Rocca, B., Husted, S., Ajjan, R.,A., Berg, J., Cattaneo, M., Collet, J. P., Raffaele, De C., Fox, K.A.A., Halvorsen, S., Huber, K., Hylek, E.M., Lip, G., Y.H., Montalescot, G., Morais, J., Patrono, C., Verheugt, F., W.A., Wallentin, L., Weiss, T., W., Storey, R., F., (2015), *Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis*, European Heart Journal

Ay, C., Beyer-Westendorf, J., Pabinger, I., (2019), *Treatment of cancer-associated venous thrombo-embolism in the age of direct oral anticoagulants*, ESMO Annals of Oncology 30:897-907

Baliyan Vinit, Shahein Tajmir, Sandeep S. Hedgire, Suvranu Ganguli, Anand M. Prabhakar, (2016), *Lower extremity venous reflux*. Cardiovasc Diagn Ther;6(6):533-543

Bauersachs, R. M., Herold, J., (2020), *Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail*, Hamostaseologie Feb;40(1):74-83

Blann A.D., Khoo C.W., (2009), *The prevention and treatment of venous thromboembolism with LMWHs and new anticoagulants*. Vascular health and risk management, 5, 693-904

Brenner, B., Hull R., Arya R., Westendorf, J. B., Douketis, J., Elalamy, I., Imverti, D., Zhai., Z., (2019), *Evaluation of unmet clinical needs in prophylaxis and treatment of*

*venous thromboembolism in high-risk patient groups: cancer and critically ill*,  
Thrombosis journal 17:6

Castellucci L.A., Cameron, C., Gal, G., Rodger, M. A, Coyle, D., Wells, P.S., Clifford, T., Gandara, E., Wells, G., Carrier., M., (2013), *Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis*, BMJ; 347:f5133 page 1 of 12

Cerrito, L., Annicchiarico B. E., Lezzi, R., Gasbarrini, A., Pompili, M., Ponziani, R. F., (2019), *Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with portal vein tumor thrombosis: Beyond the known frontiers*, World J Gastroenterol.

Cervera, R., Serrano, R., Pons-Estel, G. J., Ceberio-Hualde, L., Shoenfeld, Y., De Ramon, E., Tincani, A., (2015), *Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients*, Annals of the rheumatic diseases, 74(6), 1011-1018

Chan, S. L., Chong, C. C. N., Cgab, A. W. H., Poon, D. M. C., Chok, K. S. H., (2016), *Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016*, World J Gastroenterol, Aug 28;22(32):7289-300

Chen ST, Patel MR, (2018) , *Comparison of Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation -Novel Oral Anticoagulants Versus Vitamin K. Antagonists*, Prog CardiovascDis. Feb;60(4-5):514-523

Chen,Hy(1)(2),QuSH(1)(2),HuangClu(1),(2),LeePT(1),(2),ChauHJ(1)(2),LinPC(3)(4),SuY(5)(6) efficacy and safety of direct oral anticoagulationVs warfarin in patients with chronic kidney disease and dialysis patients

Cina, MD, Alessandro, Alessandro Pedicelli, MD, Carmine Di Stasi, MD, Alessandra Porcelli, MD, Alessandro Fiorentino, MD, Gregorio Cina, MD,Francesco Rulli, MD, and Lorenzo Bonomo, MD,(2005), *Color-Doppler Sonography in Chronic*

*Venous Insufficiency: What the Radiologist Should Know.* Curr Probl Diagn Radiol;34:51-62.

Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K., (2010), *Βασικές Αρχές Εσωτερικής Παθολογίας*, τόμος 3, εκδόσεις Πασχαλίδης, σελ. 1525-1530

Conzalvez M.A., Chacon P., Garcia-Sanchez F., et al., *Soleal and gastrocnemius vein thrombosis in a patient with a muscular hematoma*, Clinical Case Reports and Reviews, open access text, 2016

Cook, D., Douketis, J., Meade, M., Guyatt, G., Zytaruk, N., Granton, J., Skrobik, Y., Albert, M., Fowler, R., Hebert, P., Pagliarello, G., Freitag, A., Karachi, T., Rabbat, C., Ansdell, D. H., G., W., Crowther, M., *Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors*, Available online <http://ccforum.com/content/12/2/R32>

Crowther, M., Ribic, C., *Thrombosis and anticoagulation in the setting of renal or liver disease*, (2016) *Thrombosis and anticoagulation in the setting of renal or liver disease*, Hematology Am Soc Hematol (1): 188-195

De Luca E., Watson A., Osborn, K., (2012), *Πνευμονική εμβολή* στο Osborn K., Wraa C., Watson A., *Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική*, εκδ. Πασχαλίδης.

Dewit Susan C. (2009), *Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική, έννοιες και πρακτική*, τόμος 1., εκδόσεις Πασχαλίδης σελ. 630-636

Dhar, A., Mullish, B. H., Thursz, M. R. (2017), *Anticoagulation in chronic liver disease*, EASL Journal of Hepatology

Duffett., L., Carrier, M., (2016), *Inferior vena cava filters*, journal of Thrombosis and Haemostasis Volum 15, Issue 1p. 3-12

Eberhardt Robert T., MD, Raffetto Joseph D., MD, *Chronic Venous Insufficiency*.  
Circulation, 2005;111:2398-2409

Eberhardt Robert T., MD, Raffetto Joseph D., MD, *Chronic Venous Insufficiency*.  
Circulation, 2014;130:333-346

Einstein Investigators, (2010), *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism*. *New England Journal of Medicine*, 363 (26), 2499-2510

Eischer, L., Gartner, V., Schulman, S., Kyrle, P. A. Fichinger, S., (2009), *6 versus 30 months anticoagulation for recurrent venous thrombosis in patients with high factor VIII*, *Annals of hematology*, 88(5), 485-490

Engbers M.J., van Hylckama Vlieg Vlieg A, Rosendaal FR., *Venous thrombosis in the elderly incidence, risk factors and risk group*, *journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010

Farrar, R. S., (2004), *Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism How long is enough*, *Saudi medical journal*, 25 (7), 848

Farque, Dominique, Henri Bounaneaux, Benjamin Brenner, Franco Lajfinger, Debourdeau, Alok A. Khorana, Ingrid Pabinger, Susan Solymoss, James Douketis, Ajaj Kakkar (2016) *international clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis in patients with cancer*

Fedam J. S. (2016), *Thrombosis Embolism Reference Module in Biomedical Sciences*

Galeandro, A. I., Giovanni Q., Scicchitano, P., Gesualdo, M., Zito, A., Caputo, P., Carbonara, R., Galgano, G., Ciciarello, F., Mandolesi, S., Franceschi, C., Ciccone M. M.,

(2012), *Doppler ultrasound venous mapping of the lower limbs*. *Vascular Health and Risk Management*: 8 59–64

Gomez-Outes, A., Terleira-Fernandez, A. I., Lecumberri, R., Suatez-Gea, M. L., Vargas-Castrillon, E., (2014), *Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis*, *Thrombosis Research*, 134, 774-782

Geldhof Vincent, Christophe Vandenbrielle, Peter Verhamme and Thomas Vanassche  
venous thromboembolism in the elderly efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants (2014)

Hansson, R.O., Sorbo, J., Eriksson, H., (2000), *Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors*, *Arch intern Med*, Mar 27;150(6):769-74

Harding, D. J., Perera, M. T., Chen, F., Olliff, S., Tripathi, D., (2015), *Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments*, *World J Gastroenterol*, 21 (22): 6769-6784

Ignatavicius D. D., Workman L. M., (2008), *Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική*, *Κριτική σκέψη για συνεργατική φροντίδα*, τόμος 3, εκδόσεις Πασχαλίδης, σελ. 1530-1536 Αθήνα.

Ignatavicius D. D., Workman L. M. (2008), *Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική*, *Κριτική σκέψη για συνεργατική φροντίδα*, τόμος 3, εκδόσεις Πασχαλίδης, σελ. 1530 - 1536

Imberti, D., Pomeroy, F., Mastroiacovo, D., (2018), *Direct oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: insights from the EINSTEIN CHOICE study*, *Blood Transfus* 18:49-57

Kakkos, K. Stavros, Manjit Gohel, Niels Baekgaard, Rupert Bauersachs, Sergi bellmunt-Montoya, Stephan A. Black, Arina J. Ten Cate-Hoek, Ismail Elalamy, Florian K.

Enzmann, George Geroulakos, Anders Gottsater, Beverly J. Hunt, Armando Mansilha, Andrew N. Nicolaides, Per Morten Sandset, Gerard Standsby, Practice guideline on the Management of Venous thrombosis, 2021

Kaplan, D., Casper, C., Elliott, G. C., Men, S., Pendleton, R. C., Kraiss, L.W., Weyrich, A. S., Crissom, C. K., Zimmerman, G. A., Rondina, M. T., (2015), *VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock*, CHEST, Nov: 148(5): 1224-1230

Kearon, C., Aki, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R. E., Wells, P., Woller, S. C., Moores, L., (2016), *Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report*, Practice Guideline, Chest. 149(2):315-352

Khoran, A.A., Francis, C. W., Culakova, E., Kuderer, N.M., Lyman, G. H., (2007), Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy, Comparative Study, *Thromb Haemost*, Mar;5(3):632-4

Lee, A. Y. Y., Kamphuisen, P., W., Mayer, G., Bauersachs, R., Janas, M. S., Jarner, M. F., Khorana, A. A., (2019), *Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer A Randomized Clinical Trial*, JAMA: 314 (7): 677-686

Lee, A. Y. Y., Levine, M. N., Baker, R. I., Bowden, C., Kakkar, A. K., Prins, M., Rickles, F. R., Julian, J. A., Math, M., Haley, S., Kovacs, M. J., Gent, M., *Low-Molecular-Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer*, The New England Journal of Medicine, 349:146-53

Lee, S., J, Uhm, J. S., Kim, Y., J., Pak, H. N., Lee, M. H., Joung, B., (2014), *The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis*, International Journal of Cardiology, P185-191

Lensing. A.W.A., Prandoni P., Prins, M.H., Buller. H. R., *Deep-vein Thrombosis*, Seminar, THE LANCET - Vol 353 - February 6, 1999

Lopes, L., Eikelboom, J., Spencer, F. A., Aki, E., (2014), *Shorter or longer anticoagulation to prevent recurrent venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis*, BMJ Open 4(7): e005674

Lopez-Nunez, J. J., Perez-Andres, R., Micco, P., Schellong, S., Gomez-Cuervo, Sahupuillo, J. C., Ciammaichella, M., Morales, M. V., Bosevski, M., Monreal, M., (2019) *Direct Oral Anticoagulants or Standard Anticoagulant Therapy in Fragile with Venous Thromboembolism*, TH Open 3: e67-e76

Lyman, G. H., Carrier, M., Ay., C., Di Nisio, M., Hicks, L. K., Khorana, A. A., Leavitt, A. D., Lee, A. Y. Y., Macbeth, F., Morgan, R., L., Noble, S., Sexton, E. A., Stenehjem, D., Wiercioch, W., Kahale, I.a., Coello, P. A., (2021), *American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer*, Blood Adv, 5(4):927-974

Marcucci, M., Lorio, A., Douketis, J., (2013), Management of Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: An Evidence-Based and Practical Approach, Curr Treat Option Cardiovasc Med, 15(2): 224-239

Ortel,L.Thomas,Ignacio Neumann,Walter Ageno, Rebecca Beyth,Nathan P.Clark,Adam Cuker,Barbara A. Hutten,Michael R,Jaff,Veena Menja,Sam Schulman,CaitlinThorsten,Suresh Verdantham,Peter Verhamme, Dianel U Witt,Ivan D. Florez,Ariel Izcoviek ,Robby Niewlaat,Stephan Ross,Holger J. Schunemann,Wojtek Wiercioch,Yuan Zhang and Yuqiny Zhang American society of Hematology 2020 guideliness for management of venous thromboembolism treatment of deep vein thrombosis and pulmponarycembolism

Moheimani,F.,\$ Jackson,D.E 2011 .Venous Thromboembolism Classification,Risk Factors,Diagnosis,amd Management ,ISRN Hematology,2011



Muhlberger, D., Wenkel, M., Papapostolou, G., Mumme, A., Stucker, M., Reich-Schupke, S., Hummel, T. (2020), *Surgical thrombectomy for iliofemoral deep vein thrombosis: Patient outcomes at 8,5 years*, National Library of Medicine, PLoS Pme 18;15(6):e0235003

Patel, H. K., Khorana, A. A., (2019), *Anticoagulation in Cancer Patients: a Summary of Pitfalls to Avoid*, Current Oncology Reports 21:18

Pineo, G. F., Hull, R. D., (2005), *Low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in the elderly*, Clin Appl Thromb Hemost, 11(1):15-23

Prins, M. H., Lensing, A. W. A., Bauersachs, R., Bellen, B., Bounameaux, H., Brighton, T. A., Cohen, A. T., Davidson, B. L., Decousus, H., Raskob, G. E., Berkowitz, S. D., Wells, P. S., (2013), *Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN – DVT and PE randomized studies.*, Thrombosis Journal 11:21

Priyanka, P., Kupec, J. T., Krafft, M., Shah, N. A., Reynolds, G. J., 2018, *Newer Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis in Patients with and without Cirrhosis*, Int J Hepatol, 5:8432781

Rai, M., Adhikari, N. K. J., Ostermann, M., Ansdell, D. H., Douketis, J. D., Skrobik, Y., Qushmaq, I., Meade, M., Guyatt, G., Geerts, W., Walsh, M. W., Crowther, M. A., Fredrich, J. O., Burry, L., Bellomo, R., Silva N. B., Filho, R. C., Cox, M. J., Silva, S. A. Cook, D. J., PROTECT (2018), *Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: A subgroup analysis of the PROTECT trial*, Randomized Controlled Trial PLoS One 13(6):e0198285

Ribic, C., Crowther, M., (2016), *Thrombosis and anticoagulation in the setting of renal or liver disease*, Hematology Am Soc Hematol Educ Program, Dec 2: 2016(1): 188-195

Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A.K., Schellong, S., Eriksson, H., Baanstra, D., Kvanme A.M., Friedman, J., Mismetti, P., Goldhaber, S.Z., (2013), *Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism*. Article in New England Journal of Medicine

Schunemann H. J., Cushman, M., Burnett, A., E., Kahn, S. R., Beyer-Westendorf, J., Spencer, F. A., Lansing, J. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood advances*, 2(22), 3198-3225

Senecal P. A. (2015), *Venous thromboembolism prophylaxis*. *Nursing 2019 Care*, 10 (6), 16-25

Shimada, T., Maruyuki, H., Kondo, T., Sekimoto, T., Takahashi, M., Motoyama, T., Ogasawara, S., Suzuki, E., Ooka, Y., Tawada, A., Chiba, T., Kanai, F., Okabe, S., Yoshikawa, M., Yokosuka, O., (2013), *Clinical features and natural history of portal vein thrombosis after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in Japan*, *Hepatology International* 7, 1030-1039

Simonsen T., et al. (2009), *Νοσηλευτική Φαρμακολογία*, εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα

Tillie-Leblond, I., Marquette, C., H., Scherpereel, A., Zanetti, C., Tonnel, A., B., Jardin, M., R. (2006), *Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease prevalence and risk factors*, *Ann Intern Med* 144(6):360-6

Tritschler, T., Wells, P. S., (2019), *Extended therapy for unprovoked venous thromboembolism: when is it indicated*; *Blood Adv*, 12:3(3):499

Tromeur, C., Couturaud, F., (2015), *Optimal duration of anticoagulant treatment after venous thromboembolic disease*, *Presse Med*, 44(7-8):779-90

Violi Francesco, Lorenzo Loffredo-Daniele Pastori Anticoagulation in patients with advanced liver disease an open issue(2020)

Wang, Z., Xiao, J., Zhang, Z., Qiu, X., Chen, Y., (2018), *Chronic Kidney disease can increase the risk of preoperative deep vein thrombosis in middle-aged and elderly patients with hip fractures*, Journals Clinical Interventions in Aging, Volume 13

Wang, Z., Xiao, J., Zhang, Z., Qiu, X., Chen, Y., (2018), *Chronic Kidney Disease can increase the risk of preoperative deep vein thrombosis in middle-aged and elderly patients with hip fractures*, Clinical Interventions in Aging, 2018:13 1669-1674

Watson, L., Broderick, C., Armon, M. P., (2016), *Thrombolysis for acute deep vein thrombosis*, Cochrane Database Syst Rev, Journal List

Weinberg, I., Kaufman, J., Jaff, M. R., (2013), *Inferior vena cava filters*. JACC: Cardiovascular interventions, 6(6), 539-547

Wells, P. S., Forgie, M. A., Rodger, M. A., (2014), *Treatment of venous thromboembolism*, Jama, 311(7), 717 - 728

Witt, D. M., Clark, N. P., Kaatz, S., Schnurr, T., Ansell, J. E (2016). *Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 41(1), 187-205

Yu, H.D., (2019), *A Review of Two Heparin Prophylaxes for Trauma*, journal of Trauma Nursing: the Official journal of the Society of Trauma Nurses, 26(5):263-269

Zapata, M. J. M., Mathioudakis A. G., Mousa, S. A., Bouersachs, R., (2018), *Tubzaparin for Long – Term Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer A Systematic Review and Meta-Analysis*, Clin Appl Thromb Hemost Mar; 24(2): 226-234

## Διαδικτυακοί Ιστότοποι

<http://www.e-cardio.gr/default.aspx?pageid=878> ημέρα επίσκεψης 16-4-2021

<https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%98%CF%81%CF%8C%CE%BC%CE%B2%CF%89%CF%83%CE%B7#%CE%A5%CF%80%CE%B5%CF%81%CF%80%CE%B7%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CF%84%CE%B7%CF%84%CE%B1> ημέρα επίσκεψης 16-4-2021

<http://www.aggeioxeirourgios.gr/thromvosi-ke-thromvofilies/> ημέρα επίσκεψης 16-4-2021

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3262341/> ημέρα επίσκεψης 16-4-2021

<https://meygeia.gr/triada-tou-virchow-ti-einai/> ημέρα επίσκεψης 19-4-2021

<https://www.thrombosisadviser.com/en/professionals/knowledge-base/essentials/thrombus-formation> ημέρα επίσκεψης 19-4-2021

<https://www.iator.gr/2015/06/09/flevografia-2/> ημέρα επίσκεψης 21-4-2021

[https://www.physio-pedia.com/Brodie%E2%80%93Trendelenburg\\_Test](https://www.physio-pedia.com/Brodie%E2%80%93Trendelenburg_Test) ημέρα επίσκεψης 21-4-2021

<https://ashpublications.org/blood/article/135/16/1377/440989/Magnetic-resonance-imaging-for-diagnosis-of> ημέρα επίσκεψης 22-4-2021

<https://athenslab.gr/diagnostikes-exetaseis/d-dimeri-d-dimer-172> ημέρα επίσκεψης 22-4-2021

<https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%97%CF%80%CE%B1%CF%81%CE%AF%CE%BD%CE%B7> ημέρα επίσκεψης 25-4-2021

<http://www.labtestsonline.gr/condition/vitaminKdef.html> ημέρα επίσκεψης 30-4-2021

<https://www.phauk.org/treatment-for-pulmonary-hypertension/anticoagulation/noacs-or-doacs/> ημέρα επίσκεψης 5-5-2021