

Πρωτογενής πρόληψη πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς με COVID-19 και άλλα παθολογικά νοσήματα

Γκένα Νίκη¹, Παπαθανασίου Ιωάννα², Μάλλη Φωτεινή³

1. Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, Υποψήφια διδάκτορας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εργαστήριο Κοινωνικής Νοσηλευτικής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Πνευμονολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εργαστήριο Διαταραχών Αναπνευστικού Συστήματος, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Επιστημονική Υπεύθυνη Ιατρείου Πνευμονικής Εμβολής ΠΠΓΝΛ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η πνευμονική εμβολή αποτελεί την μία από τις δύο μορφές της θρομβοεμβολικής νόσου. Είναι η πιο σοβαρή και απειλητική για τη ζωή μορφή της καθώς αν δεν διαγνωσθεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Η εμφάνιση της είναι κατά μέσο όρο 120 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού. Η παρουσία της σχετίζεται με την επίδραση διαφόρων παραγόντων κινδύνου, κληρονομικών και επίκτητων. Η θεραπεία της στηρίζεται στα αντιπηκτικά.

Σκοπός: Η ανάδειξη αποτελεσμάτων που αφορούν την εφαρμογή προφυλακτικών μέτρων έναντι της πνευμονικής εμβολής σε οξέος πάσχοντες ασθενείς.

Υλικό και Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων "PubMed", "Elsevier" και στις μηχανές αναζήτησης "Google Scholar" και "ScienceDirect".

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα έδειξαν υπεροχή στη χρήση ηπαρινών (κλασικής ή μικρού μοριακού βάρους), ενώ η χρήση νεότερων αντιπηκτικών ενδείκνυται για ασθενείς που είναι σε θέση να λάβουν από του στόματος αγωγή και χορηγούνται κυρίως σε περίπτωση παρατεταμένης θρομβοπροφύλαξης μετά το εξιτήριο. Τα μηχανικά μέσα χρησιμοποιούνται επικουρικά των φαρμακευτικών, ενώ μόνα τους (με υπεροχή των συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης) σε περιπτώσεις απόλυτης αντένδειξης των φαρμακευτικών.

Συμπεράσματα: Η πρωτογενής πρόληψη βασίζεται στην αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου που, σε συνδυασμό με τον υπολογισμό του θρομβωτικού κινδύνου κάθε ασθενή, σηματοδοτούν την έγκαιρη εφαρμογή των προφυλακτικών μέτρων που είναι είτε φαρμακευτικά, είτε μηχανικά ή συνδυασμός και των δύο.

Λέξεις Κλειδιά: Πνευμονική εμβολή, πρωτογενής πρόληψη, COVID-19, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μονάδα εντατικής θεραπείας.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γκένα Νίκη, Τηλ: (+30) 6987777562, E-mail: gkenaniki@gmail.com

Primary prevention of pulmonary embolism in patients with COVID-19 and other medical diseases

Gkena Niki¹, Papathanassiou Ioanna², Malli Foteini³

1. RN, MSc, PhD(c), Nursing department, University of Thessaly
2. Associate Professor, Community Nursing Laboratory, Nursing department, University of Thessaly,
3. Pulmonologist, Associate Professor, Respiratory Disorders Laboratory, Nursing department, University of Thessaly, Scientific manager of pulmonary embolism clinic, University Hospital of Larissa

ABSTRACT

Background: Pulmonary embolism (PE) is one of the two forms of venous thromboembolic disease. PE is the most dangerous and fatal form of the disease because if it stays undiagnosed and untreatable, can lead to death. Its appearance is about 120 cases in 100.000 persons. Its presence is associated with hereditary and acquired risk factors. The therapy is anticoagulants.

Aim: To find out the results of the use of prophylaxis against pulmonary embolism in critically ill patients.

Methodology: A review of the contemporary literature was conducted on the databases PubMed, Elsevier, Google Scholar, and ScienceDirect.

Results: The results demonstrate superiority in the use of heparin (unfractionated and low molecular weight), while the use of direct oral anticoagulants (DOACs) is indicated only in patients that can take oral medicine and mainly in the



long-term prevention after discharge. The mechanical prophylactic means are used in combination with the pharmacological means or alone, as monotherapy (favors intermittent pneumatic compression), only in cases of restricted contraindication of pharmacological measures.

Conclusions: The primary prevention of pulmonary embolism is based on the recognition of risk factors that, in combination with the estimated thromboembolic risk, results in the early initiation of prophylaxis, which is either pharmaceutical or mechanical, or both.

Keywords: Pulmonary embolism, primary prevention, COVID-19, stroke, intensive care unit.

Corresponding Author: Gkena Niki, Τηλ: (+30) 6987777562, E-mail: gkenaniki@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως πνευμονική εμβολή (ΠΕ) ορίζεται η ενσφήνωση θρόμβου εντός της κύριας πνευμονικής αρτηρίας ή εντός κλάδου αυτής. Σε μικρότερο ποσοστό περιπτώσεων αφορά στην ενσφήνωση άλλου υλικού (λίπος, αέρας, αμνιακό υγρό κλπ.) εντός του πνευμονικού αρτηριακού δικτύου. Η πνευμονική εμβολή και η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση αποτελούν ενιαία κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα και είναι οι δύο εκδηλώσεις της θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕ).^{1,2}

Η πρόληψη αποτελεί βασικό κομμάτι της περίθαλψης του ασθενούς και καταλαμβάνει όλο και μεγαλύτερο μέρος στην ιατρική και νοσηλευτική διεργασία. Είναι γνωστό πως με εφαρμογή κατάλληλων μέτρων και εξετάσεων προλαμβάνονται πολλά επεισόδια νόσων που οδηγούν στο θάνατο.^{1,2} Ακόμη, όμως, και να μην είναι θανατηφόρα η έκβαση, πολλές φορές οι ασθενείς ταλαιπωρούνται και υποβάλλονται σε πλήθος εξετάσεων λαμβάνοντας μεγάλες δόσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων.^{3,4}

Οι ασθενείς με χρόνια ή οξεία προβλήματα υγείας απαιτούν πολύ συχνά νοσηλεία σε νοσοκομειακά ιδρύματα. Οι παράγοντες κινδύνου που ακολουθούν μία νοσηλεία μικρής ή μεγάλης διάρκειας, αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση θρομβωτικού επεισοδίου.⁵ Η εμφάνιση ενός εμβολικού επεισοδίου κατά τη νοσηλεία ενός παθολογικού ασθενή είναι συχνό φαινόμενο και συνδέεται με κακή πρόγνωση. Η εκδήλωση της θρομβοεμβολικής νόσου με ένα επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης καθυστερεί την ανάρρωση του ασθενή, τη γρήγορη κινητοποίηση του και το εξιτήριο ^{4,5}. Η εκδήλωση ενός επεισοδίου ΠΕ εκτός από αυτές τις παραμέτρους ενέχει τον κίνδυνο θανάτου του ασθενούς, ειδικά σε περιπτώσεις μαζικών πνευμονικών εμβολών.

Έτσι, έχει δοθεί ιδιαίτερη σημασία στην πρωτογενή πρόληψη των επεισοδίων πνευμονικής εμβολής των παθολογικών ασθενών με σκοπό τη βελτίωση της πορείας και την καλή έκβαση τους.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπό της παρούσας ανασκόπησης αποτέλεσε η ανάδειξη των φαρμακευτικών και μηχανικών μέτρων που είναι διαθέσιμα ως πρωτογενής πρόληψη και στο κατά πόσο η συστηματική χρήση τους αποτρέπει την εμφάνιση πνευμονικής εμβολής. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στον ασθενή που πάσχει από τη νόσο COVID- 19.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη σύνταξη της παρούσας ανασκόπησης έγινε έπειτα από αναζήτηση στις βάσεις βιβλιογραφικών δεδομένων PubMed, Elsevier και στις μηχανές αναζήτησης Google Scholar και ScienceDirect. Οι λέξεις- κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κοινές για όλες τις βάσεις αναζήτησης και ήταν «primary prevention», «vte prophylaxis», « pulmonary embolism», «medical patients». Ειδικά, αναζητήθηκαν οι όροι «vte prophylaxis in stroke», «vte prophylaxis in ICU», «vte prophylaxis for COVID-19 patients».

Για την αναζήτηση τέθηκε ως προϋπόθεση τα άρθρα να έχουν δημοσιευθεί μετά το 2010 και οι τύποι άρθρων μετα-αναλύση, κλινική δοκιμή και τυχαίοποιημένη μελέτη. Από το PubMed προέκυψαν 160 αποτελέσματα, από το Elsevier 154 και από το Google Scholar 52. Ακόμη, αναζητήθηκαν οι εξής κατευθυντήριες οδηγίες: «2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute

pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)», «Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines», «American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients», « European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke», «Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ένας κλινικός οδηγός από το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή και τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών». Επίσης, μελετήθηκαν οι σχετικές με το θέμα βιβλιογραφικές αναφορές των μελετών και όσες χρησιμοποιήθηκαν συμπεριλήφθηκαν στη βιβλιογραφία της ανασκόπησης.

Για την εκπόνηση αυτής της ανασκόπησης επιλέχθηκαν άρθρα που μελετούν περιπτώσεις παθολογικών ασθενών, με εξαίρεση τους ασθενείς με κακοήθεια. Αυτή η ομάδα ασθενών αποκλείστηκε εξ' αρχής διότι είναι μία ομάδα που έχει αναλυθεί από πολλούς ερευνητές ως προς το αντικείμενο της θρόμβωσης και έχει ιδιαιτερότητες που



θα έπρεπε να αναπτυχθούν σε ξεχωριστή ανασκόπηση. Οι παθολογικοί ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τους οξέος πάσχοντες και τους χρονίως πάσχοντες. Ακολούθως, έγινε αναζήτηση για 3 μεγάλες κατηγορίες παθολογικών ασθενών: τους χρονίως πάσχοντες με παθολογικά προβλήματα, τους παθολογικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας και τους ασθενείς με εγκεφαλικά.

Από την αναζήτηση στη βιβλιογραφία αναλύθηκαν οι μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών, χρήση σύγχρονων δεδομένων και προφυλακτικών μέσων και λόγω δημοσίευσης τους σε αξιόπιστα, γνωστά περιοδικά. Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων αποκλείστηκαν μελέτες γραμμένες σε άλλες γλώσσες πέραν των αγγλικών και αυτές που αφορούσαν παιδιά. Αποκλείστηκαν μελέτες μόνο με χειρουργικούς ασθενείς καθώς και αυτές που αφορούσαν τη δευτερογενή πρόληψη της νόσου. Απορρίφθηκαν μελέτες που αφορούσαν διάγνωση, παράγοντες κινδύνου, προγνωστικά μοντέλα, αξιολόγηση ενδονοσοκομειακών πρακτικών και οικονομικό κόστος θεραπείας. Μετά την εφαρμογή των φίλτρων και τον αποκλεισμό, που αναφέρθηκαν προηγουμένως, έμειναν 33 άρθρα από την αναζήτηση, (Διάγραμμα ροής 1).

Για την έκβαση της μελέτης σχεδόν όλα τα αποτελέσματα αφορούσαν την πρωτογενή πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου σε παθολογικούς ασθενείς, που όμως λήφθηκαν υπ' όψη διότι η πνευμονική εμβολή είναι η μία απ' τις δύο εκδηλώσεις της νόσου και η πρόληψη ανάμεσα τους δεν διαφέρει ούτε σε φαρμακευτικά, ούτε σε μηχανικά μέσα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η πρωτογενής πρόληψη αφορά τις ενέργειες που γίνονται για την αποφυγή εμφάνισης της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς που διατρέχουν αυτό τον κίνδυνο. Είναι η προτιμώμενη μέθοδος πρόληψης της θρομβοεμβολικής νόσου καθώς είναι καλά τεκμηριωμένη και υπάρχει οικονομικό όφελος σε σχέση με τη διαχείριση των ενδεχόμενων επιπλοκών της νόσου. Σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, οι νοσηλευόμενοι παθολογικοί ασθενείς έχουν πολλαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΠΕ. Το 60% όλων των περιπτώσεων ΠΕ συμβαίνει σε νοσηλευόμενους ασθενείς, σε ασθενείς με πρόσφατο εξιτήριο και σε νοσηλευόμενους σε οίκους ευγηρίας. Το 1/3 των νοσηλευόμενων ασθενών καταλήγει έπειτα από εμφάνιση ΠΕ και το 45% αυτών που παίρνουν εξιτήριο εμφανίζουν ΠΕ στο πρώτο τρίμηνο. Η πρωτογενής πρόληψη μπορεί να εφαρμοστεί είτε φαρμακευτικά, είτε μηχανικά βοηθώντας στην αποφυγή θρομβοεμβολικής νόσου. Η επιτυχία της πρωτογενούς προφυλακτικής

μεθόδου έγκειται στην ευκολία χρήσης της, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια (αποφυγή αιμορραγιών) και το προσιτό κόστος. Τα μέτρα πρόληψης της ΠΕ σε παθολογικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια νοσηλείας περιλαμβάνουν μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη μικρών δόσεων, ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους, φονταπαρινόξη, από του στόματος άμεσως-δρώντα αντιπηκτικά, συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης και κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης.^{6,7}

Τόσο ο θρομβοεμβολικός όσο και ο αιμορραγικός κίνδυνος των ασθενών που νοσηλεύονται με παθολογικά αίτια εξαρτάται από τη φύση της ασθένειας που τους οδηγεί στη νοσηλεία και την ύπαρξη επιπροσθέτων παραγόντων κινδύνου. Οι ασθενείς που θεωρούνται ότι έχουν κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης είναι αυτοί που νοσηλεύονται και έχουν έναν τουλάχιστον γνωστό παράγοντα κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου. Το 5- 10% των θανάτων στους νοσηλευόμενους ασθενείς σχετίζεται με πνευμονική εμβολή, ενώ το 70-80% όλων των μαζικών ΠΕ απαντάται σε νοσηλευόμενους μη- χειρουργικούς ασθενείς.⁸ Η πρωτογενής πρόληψη της ΠΕ απαιτεί την αναγνώριση των ασθενών που είναι σε κίνδυνο και την χορήγηση του κατάλληλου είδους προφύλαξης, συνυπολογίζοντας την πιθανότητα αιμορραγίας.⁹

ΜΕΤΡΑ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

Τα μέτρα πρωτογενούς πρόληψης μίας πνευμονικής εμβολής χωρίζονται σε φαρμακευτικά και μη φαρμακευτικά/μηχανικά.

Φαρμακευτικά μέτρα

Η μη κλασματοποιημένη (κλασική) ηπαρίνη δεν απαιτεί τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή νεφρική ανεπάρκεια. Η δόση της ηπαρίνης τιτλοποιείται με βάση το aPTT. Οι μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (MMBH) χορηγούνται υποδόρια και ο τρόπος χορηγήσής τους (μία ή δύο φορές την ημέρα), βασίζεται στο μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής τους. Απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς και γι' αυτό το λόγο αποφεύγονται σε ασθενείς με CrCl ≤ 30 mL/min. Η δοσολογία τους αυξάνεται στα μεγάλα σωματικά βάρη.^{9,10}

Η φονταπαρινόξη έχει μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής από την ηπαρίνη και δεν προσδέεται ή αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες του πλάσματος ή τα αιμοπετάλια και έτσι δεν σχετίζεται με τη εμφάνιση θρομβοπενίας (heparin induced thrombocytopenia- HIT). Η χορήγηση της είναι μία φορά την ημέρα, δεν απαιτείται εργαστηριακός έλεγχος για τιτλοποίηση της δόσης.¹¹

Τα νεότερα ή άμεσως δρώντα αντιπηκτικά (direct oral anticoagulants- DOACs) είναι

μικρά μόρια που αναστέλλουν άμεσα την ενζυμική δραστηριότητα της θρομβίνης ή του Χα. Τα DOACs που χρησιμοποιούνται στην πρωτογενή πρόληψη της ΦΘΕ είναι το dabigatran (νταμπιγκατράνη), το rivaroxaban (ριβαροξαμπάνη), το apixaban (απιξαμπάνη), το edoxaban (εντοξαμπάνη) και το betrixaban (μπετριξαμπάνη). Η άμεση έναρξη δράσης τους, η χορήγηση σε σταθερή δόση χωρίς ανάγκη monitoring και διατροφικών περιορισμών τα κάνει πιο προσιτά σε σχέση με τα κουμαρινικά. Επίσης, δεν επάγουν τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι των αιμοπεταλίων ενώ υπάρχουν διαθέσιμα αντίδοτα (idarucizumab για το dabigatran, andexanet-a για τους ανταγωνιστές του Χα). Στα μειονεκτήματά τους έναντι των κουμαρινικών περιλαμβάνεται ο μικρός χρόνος ημιζωής και ο περιορισμός στη χρήση σε νεφρική ανεπάρκεια.^{12,13} Η ασπιρίνη, ως αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας, έχει αμφισβητούμενη θέση στη θρομβοπροφύλαξη.⁹

Μη φαρμακευτικά/ μηχανικά μέτρα

Οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης (intermittent pneumatic compression stockings, IPCs) αποτελούνται από έναν μηχανισμό που παρέχει αέρα (φουσκώνει) σε μία σειρά αεροθαλάμων. Οι αεροθάλαμοι είναι σε σχηματισμό ενδύματος για κάτω άκρο (μπότα), άνω άκρο (μανίκι) ή κάτω και άνω άκρων με κορμό. Η πλήρωση των

αεροθαλάμων με αέρα γίνεται από τη συσκευή με τέτοιο τρόπο ώστε να πιέζουν το μέλος, πρώτα περιφερικά και μετά σταδιακά προς το κέντρο. Επίσης, μειώνει τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) αυξάνοντας την ινωδολυτική δραστηριότητα. Χρησιμοποιούνται ως μηχανική θρομβοπροφύλαξη είτε συνεργικά με τις φαρμακευτικές μεθόδους είτε μόνες τους όταν υπάρχει απόλυτη αντένδειξη στα φάρμακα. Η πιο συχνή τους παρενέργεια είναι η λύση της συνέχειας του δέρματος, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς, λόγω μεγαλύτερης ευαλωτότητας. Αντενδείκνυνται σε ανοιχτά έλκη, ισχαιμία των άκρων και σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο. Χρειάζεται προσοχή στη σωστή εφαρμογή και στην κατάλληλη επιλογή μεγέθους.^{9,14,15}

Οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης (graduated compression stockings- GCS) και οι αντλίες ποδιών (foot pumps) λειτουργούν ενεργοποιώντας την φλεβική αιματική ροή των ποδιών. Συμπιέζουν τις φλέβες και μειώνουν την περιφερική πίεση από τον αστράγαλο προς το μηρό, προωθώντας την επιστροφή του αίματος από τις απομακρυσμένες φλέβες προς το δεξιό κόλπο. Δεν έχουν πολύ ισχυρή ένδειξη ως προς την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη θρομβώσεων σε παθολογικούς ασθενείς, ωστόσο συστήνονται όταν αντενδείκνυται κάποιο από τα παραπάνω μέτρα. Η χρήση

τους γίνεται κυρίως σε χειρουργικούς ασθενείς. Πρέπει και εδώ να δοθεί προσοχή στο κατάλληλο μέγεθος, στην κατάλληλη εφαρμογή και εάν θα επιλεγούν κάλτσες που καλύπτουν το σκέλος έως το γόνατο ή το μηρό.¹⁶ Έχουν τις ίδιες αντενδείξεις με τις IPC.^{9,15}

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Το είδος της θρομβοπροφύλαξης που χρησιμοποιείται (φαρμακευτική ή/και μηχανική) εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Ο κυριότερος είναι το είδος της ασθένειας του παθολογικού ασθενή. Ο θρομβωτικός και αιμορραγικός κίνδυνος πρέπει να αξιολογούνται κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενή, ωστόσο πρέπει να συνυπολογίζονται οι προτιμήσεις του ασθενή, τα διαθέσιμα μέσα και το οικονομικό κόστος. Λόγω του μεγάλου εύρους των παθολογικών ασθενειών η κατηγοριοποίηση των ασθενών βασίζεται στο θρομβοεμβολικό τους κίνδυνο:

- Ασθενείς χαμηλού κινδύνου: ασθενείς με μικρή διάρκεια νοσηλείας και χωρίς προφανείς παράγοντες κινδύνου δεν λαμβάνουν φαρμακευτική προφύλαξη. Σε αυτούς συστήνεται γρήγορη κινητοποίηση και χρήση μηχανικών μέτρων (χωρίς να είναι πάντοτε απαραίτητο).
- Ασθενείς μετρίου κινδύνου: ασθενείς με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου και χωρίς παράγοντες αιμορραγίας λαμβάνουν φαρμακευτική προφύλαξη. Οι

ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους είναι η πρώτη φαρμακευτική επιλογή και σε περίπτωση αντένδειξης συστήνεται κλασική ηπαρίνη.

- Ασθενείς υψηλού κινδύνου: ασθενείς με αυξημένο θρομβωτικό και μικρό αιμορραγικό κίνδυνο λαμβάνουν φαρμακευτική προφύλαξη, κυρίως με HMMB. Σε αντένδειξη χορηγείται κλασική ηπαρίνη.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών

Ασθενείς με λοίμωξη COVID-19

Χαρακτηριστικό των ασθενών που νοσηλεύονται με βαριά πνευμονία από SARS-CoV2 είναι η πολύ αυξημένη τιμή D-dimers (έως και εξαπλάσια της ανώτερης φυσιολογικής), διαταραχές πήξης οφειλόμενες στη σήψη (sepsis induced coagulopathy-SIC) και η ανεύρεση μικροθρόμβων στην πνευμονική κυκλοφορία. Δεν έχει αποδειχθεί εάν οι αιμοποιητικές διαταραχές οφείλονται στη δράση του ιού ή στην οξεία φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού από τον κατακλυσμό των κυτταροκινών μετά τη λοίμωξη.^{17,18}

Η καλύτερη θρομβοπροφυλακτική στρατηγική σε ασθενείς στη ΜΕΘ δεν είναι γνωστή ακόμη. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν πως σε επίπεδο πρόληψης η προφυλακτική έως μεσαία δοσολογία MMBH (enoxaparin 40-60 mg/day) έχει θετικά αποτελέσματα και βελτιώνει την πρόγνωση, ενώ χορηγούνται σε θεραπευτικές δόσεις

όταν η τιμή των D-dimer είναι πολύ υψηλή και υπάρχουν στοιχεία ARDS. Σε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία χορηγείται κλασική ηπαρίνη, ενώ σε ακραία σωματικά βάρη (>120kg) η δόση πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως (έως και 50% αύξηση της προφυλακτικής δόσης). Οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης έχουν θέση στην πρόληψη όταν δεν υπάρχει αντένδειξη (π.χ. έλκη, τραύματα κάτω άκρων).

Σε όσους ασθενείς νοσηλευτούν εκτός ΜΕΘ, εφαρμόζεται θρομβοπροφύλαξη. Αυτή περιλαμβάνει κλασική ηπαρίνη 2-3 φορές την ημέρα, MMBH μία φορά ημερησίως, fondaparinux (δεν είναι πολύ συχνό λόγω του παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής) και σε ασθενείς με λιγότερους παράγοντες κινδύνου χορηγούνται DOACs (προσοχή διότι αλληλεπιδρούν με αντικα, ανοσοκατασταλτικά κι άλλα φάρμακα που χορηγούνται υποστηρικτικά).^{19,20}

Η επιλογή δόσης για θρομβοπροφύλαξη δεν είναι διευκρινισμένη, με κάποιες οδηγίες να συστήνουν χορήγηση προφυλακτικής δόσης.²¹ Άλλες οδηγίες συστήνουν τη χορήγηση θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικής αγωγής. Για τον ασθενή με covid-19 στην κοινότητα, οι οδηγίες συστήνουν τη μη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης σαν ρουτίνα.^{22,23} Η απόφαση για τη χορήγηση αντιπηκτικών στην κοινότητα είναι εξατομικευμένη και αφορά ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕ (όπως

ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ΦΘΕ, κακοήθεια, πρόσφατο χειρουργείο, κτλ.), αφού ληφθεί υπ' όψη ο αιμορραγικός κίνδυνος.^{21,24}

Ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)

Ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου είναι αυξημένος κυρίως τον 1^ο-3^ο μήνα μετά το ΑΕΕ λόγω της παρατεταμένης ακινησίας του ασθενούς και η επίπτωση της ΠΕ είναι 1-3%. Η πνευμονική εμβολή οφείλεται για το 13-25% των πρώιμων θανάτων στους ασθενείς αυτούς και συμβαίνει συνήθως την δεύτερη με τέταρτη εβδομάδα από την εμφάνιση του επεισοδίου.²⁵ Η πρωτογενής πρόληψη της πνευμονικής εμβολής επιτυγχάνεται με τη χρήση θρομβοπροφύλαξης και συστήνεται για όλους τους ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιορισμένη κινητικότητα. Η χρήση της κατάλληλης προφυλακτικής μεθόδου εξαρτάται από τον τύπο του εγκεφαλικού (αιμορραγικό ή ισχαιμικό).

Η υποδόρια χορήγηση ηπαρινών σε προφυλακτική δόση ή η από του στόματος λήψη αντιπηκτικών αποτελούν τους φαρμακευτικούς τρόπους θρομβοπροφύλαξης με έναρξη εντός 48 ωρών από τη διάγνωση.^{26,27} Εξαίρεση αποτελούν οι περιπτώσεις μικροεγκεφαλικών ή παροδικών ισχαιμικών εγκεφαλικών που αντιμετωπίζονται με διπλή

αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και οι περιπτώσεις κατά τις οποίες οι ασθενείς λαμβάνουν ήδη υψηλή δόση ηπαρίνης ή από του στόματος αντιπηκτικό για άλλη αιτία.^{28,29} Η αντιπηκτική αγωγή σε θεραπευτικές δόσεις ενδείκνυται σε κάποιες περιπτώσεις ΑΕΕ με μικρά έμφρακτα, ωστόσο σε μεγάλα έμφρακτα πρέπει να αποφεύγεται τις πρώτες δύο εβδομάδες για αποφυγή αιμορραγικών υποτροπών.

Οι φαρμακευτικές επιλογές θρομβοπροφύλαξης συστήνονται όταν έχει περιοριστεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίζεται >30 ml/min και το σωματικό βάρος είναι σε φυσιολογικά όρια και είναι:²⁸

- Υποδόρια έγχυση ηπαρινών μικρού μοριακού βάρους (ΜΜΒΗ) σε προφυλακτική δόση (ενοξαπαρίνη 40 mg/ημέρα, δαλτεπαρίνη 5000 units/ημέρα, τινζαπαρίνη 4500 units/ημέρα, ναδροπαρίνη 3800 units/ημέρα εάν ΣΒ ≤70 kg, ή 5700 units/ημέρα εάν ΣΒ >70 kg)
- Υποδόρια έγχυση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (ΜΚΗ) σε προφυλακτική δόση (5000 IU δύο με τρεις φορές την ημέρα)
- Από του στόματος λήψη μπετριξαμπάνη 80 mg/ημέρα (anti-Χα παράγοντας). Στη μελέτη APEX συγκρινόμενο με την ενοξαπαρίνη έδειξε μειωμένη θνητότητα σχετιζόμενη με θρομβοεμβολική επιπλοκή χωρίς αύξηση αιμορραγιών. Η

μπετριξαμπάνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.^{15,30,31}

Σε περιπτώσεις ενδοεγκεφαλικής ή ανευρυσματικής υπαραχνοειδούς αιμορραγίας συστήνεται μόνο η χρήση συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης. Το ενδεχόμενο έναρξης αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται από τον περιορισμό της αιμορραγίας στην πρώτη περίπτωση (sc ηπαρίνη 1-4 ημέρες μετά τον περιορισμό της αιμορραγίας) και τη σταθεροποίηση του ανευρύσματος στη δεύτερη και πάντα σε ασθενείς υπό ακινησία.³¹ Μία μετανάλυση τεσσάρων μελετών που συνέκριναν τη χρήση αντιπηκτικών έναντι άλλων μεθόδων σε αιμορραγικά εγκεφαλικά έδειξε πως η χρήση των αντιπηκτικών μείωσε την εμφάνιση ΠΕ (1,7 έναντι 2,9%).³²

Ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ)

Όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου, ακόμη και υπό φαρμακευτική ή/και μηχανική θρομβοπροφύλαξη. Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς με μείζων τραύμα, πέρα των αιμορραγιών ή των πολλαπλών κακώσεων που μπορεί να έχουν, εμφανίζουν πολύ συχνά ΠΕ, με αποτέλεσμα να θεωρείται η τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου, σε αυτούς που επιβιώνουν το πρώτο 24ωρο. Τα εμβολικά επεισόδια σε ασθενείς στη ΜΕΘ συμβάλλουν

στην κακή πρόγνωση της πορείας του ασθενούς και γι' αυτό επιβάλλεται η λήψη φαρμακευτικής προφυλακτικής αγωγής σε όλους, εκτός αυτών που έχουν σοβαρές αντενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή. Σε αυτές τις περιπτώσεις εφαρμόζονται μηχανικά μέσα και μόλις ο ανασταλτικός παράγοντας (π.χ. αιμορραγία) εκλείψει ή τεθεί υπό έλεγχο, συστήνεται έναρξη/συνέχιση των αντιπηκτικών. Ένα ποσοστό 10% νοσηλευόμενων σε ΜΕΘ εμφανίζουν ΠΕ παρά τη λήψη αντιπηκτικών.^{33,34}

Τόσο η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη όσο και οι ηπαρίνες μικρού ΜΒ έχουν ένδειξη στην πρόληψη εμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς στη μονάδα. Πιο συχνή είναι η χρήση των ΜΜΒΗ (κυρίως δαλτεπαρίνη) καθώς σχετίζονται με καλύτερη πρόληψη ΠΕ και ίδιο ποσοστό αιμορραγιών με την ΜΚΗ.^{35,36,37} Τα μηχανικά μέτρα προφύλαξης έναντι ΠΕ σε ασθενείς στη μονάδα ενδείκνυνται μόνο σε περιπτώσεις απόλυτης αντένδειξης φαρμακευτικών μέτρων λόγω υψηλού κινδύνου αιμορραγίας. Συνήθως χρησιμοποιούνται βοηθητικά των φαρμακευτικών και έχουν θέση και οι κάλτσες και οι συσκευές συμπίεσης, αναλόγως πάντα την κατάσταση των κάτω άκρων του ασθενή (αντένδειξη σε μεγάλα έλκη, κατάγματα, σοβαρό τραύμα). Ως μοναδική μέθοδος προφύλαξης καλύτερη ένδειξη έχουν οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης.^{38,39}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών που αναλύθηκαν και τη μελέτη της ευρύτερης βιβλιογραφίας, η πρωτογενής πρόληψη της πνευμονικής εμβολής πραγματοποιείται είτε με φαρμακευτικούς παράγοντες, είτε με μηχανικούς, είτε με συνδυασμό και των δύο μεθόδων.

Από τα μηχανικά μέτρα προφύλαξης οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης χρησιμοποιούνται πιο συχνά από τις κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης και έχουν εφαρμογή σε περισσότερες ομάδες ασθενών. Οι κάλτσες δεν χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΑΕΕ και γενικά, εν ελλείψει αντενδείξεων, προτιμώνται οι IPC έναντι των καλτσών στους οξέος πάσχοντες παθολογικούς ασθενείς. Όσον αφορά την αποκλειστική χρήση καλτσών έχει αποδειχθεί πως οι κάλτσες που καλύπτουν το σκέλος έως το μηρό είναι πιο αποτελεσματικές από αυτές που φθάνουν έως το γόνατο.

Ανάμεσα στις ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους και στην κλασική ηπαρίνη δεν υπάρχει διαφορά ως προς το όφελος στη χρήση τους, με εξαίρεση την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία όπου προτιμάται η κλασική ηπαρίνη. Σε περιπτώσεις θρομβοκυτοπενίας οφειλόμενης σε ηπαρίνη, χορηγείται φονταπαρινόξη.

Τα άμεσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά χορηγούνται σε παθολογικούς

ασθενείς εφόσον είναι σε θέση για από του στόματος λήψη (δεν χρησιμοποιούνται σε ασθενείς διασωληνομένους στη ΜΕΘ, στην οξεία φάση των ΑΕΕ, αποφεύγονται σε ασθενείς με covid-19). Χρησιμοποιούνται, επίσης, και στο follow-up μετά το εξιτήριο σαν θρομβοπροφύλαξη έναντι της ΠΕ έως το διάστημα των 45 ημερών, αξιολογώντας τον θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενή. Από τα αντιπηκτικά, αυτά για τα οποία έχουν γίνει μελέτες για τη χρήση τους ως προφύλαξη θρομβοεμβολικής νόσου, είναι η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη, η μπετριξαμπάνη.

Στους ασθενείς με covid-19 που νοσηλεύονται συστήνεται η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης με φαρμακευτικά μέσα αλλά η καλύτερη επιλογή δόσης δεν έχει προσδιοριστεί βιβλιογραφικά. Για τους ασθενείς με covid-19 στην κοινότητα δε συστήνεται η πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σαν ρουτίνα σε όλους.

Τα μηχανικά μέτρα θρομβοπροφύλαξης αντενδείκνυνται, όμως μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς που έχουν ένδειξη να λάβουν θρομβοπροφύλαξη αλλά δεν μπορούν να λάβουν φαρμακευτική αντιπηκτική αγωγή.

Η διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με covid-19 μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο δεν είναι διευκρινισμένη αλλά οι περισσότερες οδηγίες συστήνουν τη χορήγηση αντιπηκτικού για 2-6 εβδομάδες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: Implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1). doi:10.1007/s11239-006-5572-y
2. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2013;368(6):513-523. doi:10.1056/nejmoa1111096
3. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients Abstract. *N Engl J Med*. 2013;368:513-536. doi:10.1056/NEJMoa1111096
4. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: Methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22:31-38. doi:10.1007/s11239-006-7732-5
5. Delluc A, Bressollette L, Couturaud F, et al. LTP VTE—Long-Term Prevention of Venous ThromboEmbolism: Epidemiology and treatment patterns from a community-based study in western of France. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 2020;12(1). doi:10.1016/j.acvdsp.2019.09.383
6. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al.

- ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES. Published online 2012. doi:10.1378/chest.11-2297
7. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest*. 2008;133(6). doi:10.1378/chest.08-0656
8. Huang W, Anderson FA, Spencer FA, Gallus A, Goldberg RJ. Risk-assessment models for predicting venous thromboembolism among hospitalized non-surgical patients: a systematic review. doi:10.1007/s11239-012-0780-0
9. Cooray R, Lake C. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Anaesth Intensive Care Med*. 2018;19(9). doi:10.1016/j.mpaic.2018.06.007
10. Πολυζωγόπουλος Δ, Πολυχρονόπουλος Β. *Κλινική Πνευμονολογία*. Vol Γ. Β. (ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, ed.); 2005.
11. Hackett CT, Ramanathan RS, Malhotra K, et al. Safety of venous thromboembolism prophylaxis with fondaparinux in ischemic stroke. *Thromb Res*. 2015;135(2). doi:10.1016/j.thromres.2014.11.041
12. Okumura Y, Fukuda I, Nakamura M, et al. Design and rationale for the Japanese Registry of Rivaroxaban Effectiveness & Safety for the Prevention of Recurrence in Patients with Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism (J'xactly) study. *BMJ Open*. 2018;8:20286. doi:10.1136/bmjopen-2017-020286
13. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness. Published online 2017. doi:10.3310/hta21090
14. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, et al. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med*. 2019;380(14). doi:10.1056/NEJMoa1816150
15. Menaka Pai, James D Douketis. Prevention of venous thromboembolic disease in acutely ill hospitalized medical adults. UpToDate.
16. Azami E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Dianati M, Sadat Z. Comparison of Knee-High and Thigh-High Graduated Compression Stockings in Preventing Deep Vein Thrombosis in Patients with Hemorrhagic Stroke. *Nurs Midwifery Stud*. 2016;6(1).

-
- doi:10.5812/nmsjournal.33509
17. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23). doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
18. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. Published online 2020. doi:10.1055/s-0040-1710019
19. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8). doi:10.1111/jth.14929
20. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, et al. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest.* 2020;158(5). doi:10.1016/j.chest.2020.07.031
21. Jonmarker S, Hollenberg J, Dahlberg M, Stackelberg J. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill covid-19 patients.
22. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802. doi:10.1056/NEJMoa2105911
23. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):777-789. doi:10.1056/NEJMoa2103417
24. Atallah B, Sadik ZG, Salem N, El Nekidv WS. The impact of protocol-based high-intensity pharmacological thromboprophylaxis on thrombotic events in critically ill COVID-19 patients. *Anaesthesia.* Published online 2020.
25. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. doi:10.1177/2396987316628384
26. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332(7537). doi:10.1136/bmj.38733.466748.7C
27. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the
-

- prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9570). doi:10.1016/S0140-6736(07)60633-3
28. Powers et al. 2018 Guidelines for Management of Acute Ischemic Stroke e47. doi:10.1161/STR.000000000000158
29. Weitz JI, Raskob GE, Spyropoulos AC, et al. Thromboprophylaxis with Rivaroxaban in Acutely Ill Medical Patients with Renal Impairment: Insights from the MAGELLAN and MARINER Trials. *Thromb Haemost*. 2020;120(03). doi:10.1055/s-0039-1701009
30. Gibson CM, Halaby R, Korjian S, et al. The safety and efficacy of full- versus reduced-dose betrixaban in the Acute Medically Ill VTE (Venous Thromboembolism) Prevention With Extended-Duration Betrixaban (APEX) trial. *Am Heart J*. 2017;185:93-100. doi:10.1016/j.ahj.2016.12.004
31. TONARELLI S, HART R. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Semin Cerebrovasc Dis Stroke*. 2005;5(3). doi:10.1053/j.scds.2006.01.008
32. PACIARONI M, AGNELLI G, VENTI M, ALBERTI A, ACCIARRESI M, CASO V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost*. 2011;9(5). doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04241.x
33. Streiff MB, Lau BD. Thromboprophylaxis in nonsurgical patients. *Hematology*. 2012;2012(1). doi:10.1182/asheducation.V2012.1.631.3798925
34. Boonyawat K, Crowther M. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Critically Ill Patients. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(01). doi:10.1055/s-0034-1398386
35. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin Thromboprophylaxis in Medical-Surgical Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2013;41(9). doi:10.1097/CCM.0b013e31828cf104
36. Cook D., Meade M. Dalteparin versus Unfractionated Heparin in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(14). doi:10.1056/NEJMoa1014475
37. Fowler RA, Mittmann N, Geerts W, et al. Cost-effectiveness of Dalteparin vs Unfractionated Heparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Critically Ill

- Patients. *JAMA*. 2014;312(20).
doi:10.1001/jama.2014.15101
38. Minet C, Potton L, Bonadona A, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015;19(1). doi:10.1186/s13054-015-1003-9
39. Elizabeth Benjamin. Thromboembolism and prevention in the severely injured trauma patient. UpToDate.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΙΚΟΝΑ 1. Διάγραμμα ροής αναζήτησης των άρθρων.

