

ΕΟΦ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Επιτροπή

Πρόεδρος : Γρηγόρης Θ. Γεροτζιάφας

Μέλη : Κώστας Βέμμος, Αλεξάνδρος Τσελέπης

Εισαγωγικό σημείωμα

Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου συντάχθηκαν με βάση τις ακόλουθες διεθνείς και εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες

- ✓ Ελληνικές κατευθυντήριες Οδηγίες για την προφύλαξη από τη φλεβικής θρομβοεμβολική νόσο. Οδηγίες βασισμένες σε επιστημονικά δεδομένα. Έκδοση υπό την αιγίδα του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Σεπτέμβριος 2009
- ✓ 8th ο American College of Chest Physicians – Evidence Based Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Treatment. Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
- ✓ Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement, guidelines according to scientific evidence Edition 2006.
- ✓ American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 34 (December 1), 2007

Τα δοσολογικά σχήματα των φαρμάκων που προτείνονται είναι αυτά που έχουν εγκριθεί από τις Ελληνικές

Τα αντιθρομβωτικά φάρμακα προτείνονται στις εγκεκριμένες από τον ΕΟΦ ενδείξεις και δοσολογικά σχήματα για την προφύλαξη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

ΤΑ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

(1) Η μη κλασματική ηπαρίνη (ΜΚΗ)

(2) Οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ΗΜΜΒ)

Σήμερα στην Ελλάδα είναι διαθέσιμες οι εξής ΗΜΜΒ: bemiparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, tinzaparin. Κάθε μια από αυτές παρασκευάζεται με διαφορετική μέθοδο αποπολυμερισμού της κλασικής ηπαρίνης. Οι ΗΜΜΒ που αναφέρθηκαν διαφέρουν ως προς τη χημική σύσταση, το μοριακό βάρος και το λόγο anti - Xa/anti - IIa δραστηριότητας. Διαφέρουν επίσης ως προς φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητές τους. Οι ενδείξεις των ΗΜΜΒ (αποτελεσματική και ασφαλής δόση των ΗΜΜΒ για την προφύλαξη και τη θεραπεία από τη φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) και η διάρκεια χορήγησης της αγωγής) προσδιορίζονται από καλής ποιότητας κλινικές μελέτες και για την κάθε μία από αυτές ξεχωριστά. Για το λόγο αυτό οι ΗΜΜΒ δεν θεωρούνται “ανταλλάξιμες” μεταξύ τους. Σε κάθε περίπτωση, όπου συστήνεται θρομβοπροφύλαξη ή θεραπεία με ΗΜΜΒ, αναφέρονται εκείνες οι ΗΜΜΒ (χρησιμοποιώντας το όνομα της δραστικής ουσίας), για τις οποίες υπάρχουν κλινικές μελέτες και στις δόσεις στις οποίες μελετήθηκαν. Κατά συνέπεια, οι δόσεις και η διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης σε κάθε περίπτωση είναι αυτές που προτείνονται από τους κατασκευαστές και για τις οποίες υπάρχει έγκριση από τις αρχές δημόσιας υγείας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

(3) Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι παράγωγα της κουμαρίνης (acenocumarol, warfarin) ή της ινδαδιόνης (fluidione, phenindione) και διακρίνονται σε βραχείας και μεγάλης διάρκειας ημίσειας ζωής (acenocumarol, warfarin αντίστοιχα). Το αποτέλεσμα της χορήγησης ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ είναι η αναστολή σύνθεσης λειτουργικών παραγόντων II, VII, IX, and X, η οποία οδηγεί σε υποπηκτικότητα. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ αναστέλλουν τη γ-καρβοξυλίωση και άλλων ενζύμων, όπως των πρωτεϊνών C, S και Z, οι οποίες είναι φυσιολογικοί αναστολείς της πήξης. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ είναι δραστικοί μετά από λήψη από το στόμα, συνδέονται σε μεγάλο ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και αλληλεπιδρούν με πολλά φάρμακα (αρκετά από τα οποία είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα), ενώ η δράση τους επηρεάζεται από την πρόσληψη βιταμίνης Κ από της τροφές και από το επίπεδο της ηπατικής λειτουργίας. Λόγω του μακρού χρόνου ημίσειας ζωής της προθρομβίνης (παράγοντας II), η αντιπηκτική δράση της θεραπείας με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ εκδηλώνεται μερικές ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Το θεραπευτικό παράθυρο των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ είναι μικρό, γεγονός που επιβάλλει την τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση της υποπηκτικότητας με το δείκτη INR (International Normalised Ratio).

(4) Οι εκλεκτικοί αναστολείς του παράγοντα Xa

- **Fondaparinux:** Ο συνθετικός πεντασακχαρίτης (fondaparinux) είναι ένα συνθετικό μεθοξυ-παράγωγο του φυσικού πεντασακχαρίτη. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρείται δύο ώρες μετά την υποδόρια ένεση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα δεν εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση και είναι 17 ώρες, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγηση μιας ημερήσιας υποδόριας ένεσης τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης. Η κάθαρση του fondaparinux γίνεται αποκλειστικά από τους νεφρούς. Στους ηλικιωμένους, όπου η κάθαρση κρεατινίνης είναι ελαττωμένη, ο χρόνος ημίσειας ζωής του fondaparinux μπορεί να είναι παρατεταμένος.
- **Rivaroxaban:** Είναι συνθετικός, εκλεκτικός και άμεσος αναστολέας του ελεύθερου παράγοντα Xa και του παράγοντα Xa που είναι συνδεδεμένος στην προθρομβινάση. Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4 CYP2J2) αλλά και άλλες μεταβολικές οδούς εκτός του κυτοχρώματος. Αποβάλεται κατά 66% από τους νεφρούς. Η μέγιστη συγκέντρωση του στο πλάσμα παρατηρείται 3 ώρες μετά την από του στόματος λήψη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι 7 - 11 ώρες και περισσότερο από 12 ώρες σε ασθενείς ηλικίας > 75 έτη. Μετά τη λήψη από το στόμα η βιοδιαθεσιμότητα του rivaroxaban είναι 80%. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει την απορρόφησή του. Η συγχορήγηση του rivaroxaban με αναστολείς του κυτοχρώματος CYP3A4 και της γλυκοπρωτεΐνης P (π.χ. ριφαμπικίνη, φενυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φενοβαρβιτάλη, κετοκοναζόλη) ή με αναστολείς πρωτεασών που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη VIH έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσής του στην και κατά συνέπεια την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας.
 - Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min και 30 έως 49 ml/min αντίστοιχα), δε συνιστάται τροποποίηση της δόσης αλλά χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του
 - Σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 mL/min η χορήγηση rivaroxaban αντενδείκνυται

Ο Δε συνιστάται η χορήγηση του rivaroxaban σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που παρουσιάζουν διαταραχές της πήξης

(5) Οι εκλεκτικοί αναστολείς της θρομβίνης

- **Dabigatran (Pradaxa[®])**. Άμεσος εκλεκτικός αναστολέας της θρομβίνης που βρίσκεται είτε ελεύθερη είτε συνδεδεμένη στο πλάσμα. Το dabigatran etexilate είναι προφάρμακο που μετά την απο του στόματος χορήγηση και απορρόφηση μεταβολίζεται στο ήπαρ σε dabigatran. Η μέγιστη συγκέντρωση του dabigatran στο πλάσμα παρατηρείται 1,5 ώρα μετά την από του στόματος λήψη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι 14-17 ώρες σε υγιείς εθελοντές. Μετά τη λήψη από το στόμα η βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran είναι 7,2%. Το Dabigatran etexilate αποβάλλεται κυρίως από τα κόπρανα. Αν και ο ενεργός μεταβολίτης του πρόερχεται από τον καταβολισμό του στο ήπαρ, το κυτόχρωμα P450 δεν εμπλέκεται σε αυτόν. Έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα όπως η κινίνη και η κινιδίνη, η βεραπαμίλη, η ριφαμπικίνη. Το dabigatran απεκκρίνεται κυρίως (κατά 80%) από τους νεφρούς και για το λόγο αυτό ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία έχουν δεν έχουν συμπεριληφθεί στις κλινικές μελέτες.
 - ✓ Σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη 30 έως 50 ml/min προτείνεται η χορήγηση 150 mg Dabigatran etexilate ημερησίως αντί της δόσης των 220 mg ημερησίως.
 - ✓ Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αντενδείκνυται η χορήγηση Dabigatran etexilate.
 - ✓ Το Dabigatran etexilate δε συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια επειδή αυτοί οι ασθενείς έχουν αποκλειστεί από τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες κλινικές μελέτες.
 - ✓ Σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη η δόση του Dabigatran etexilate πρέπει να ελαττώνεται σε 150 mg ημερησίως.

Τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης

- 1 Οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης των κάτω άκρων (GCS).
- 2 Οι συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης με αέρα των κάτω άκρων (IPC).
- 3 Οι αεροθάλαμοι συμπίεσης των κάτω άκρων (FIT).

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Αντενδείξεις αντιθρομβωτικών φαρμάκων

1. Σοβαρή θρομβοπενία (< 50.000 αιμοπετάλια /μL)
2. Αιμορροφιλία ή άλλες κληρονομικές ή επίκτητες αιμορραγικές παθήσεις (θρομβοπάθειες, ελλείψεις παραγόντων της πήξης, ενεργοποίηση της ινωδόλυσης).
3. Μη ελεγχόμενη υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 200 mmHg, διαστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 120 mmHg).
4. Η βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα του αριστερού κόλπου ή κοιλίας αποτελεί σχετική αντένδειξη.
5. Ενεργός ηπατίτιδα ή ηπατική ανεπάρκεια.
6. Ενεργός αιμορραγία από το πεπτικό ή από άλλο σύστημα.
7. Κίρσοι οισοφάγου.
8. Ρήξη διαχωριστικού ανeurύσματος αορτής.
9. Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον οφθαλμό ή αιμορραγική αμφιβληστροειδοπάθεια.
10. Αneurύσμα εγκεφαλικής αρτηρίας.
11. Ατομικό ιστορικό αυτόματης εγκεφαλικής αιμορραγίας.
12. Πρόσφατο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο.
13. Ιστορικό υπερευαισθησίας ή αλλεργικής αντίδρασης στο φάρμακο.
14. Πρόσφατος τραυματισμός ήπατος ή σπληνός που δεν έχει αντιμετωπιστεί χειρουργικά.
15. Επαπειλούμενη αποβολή
16. Η θρομβοπενία που προκαλείται από την ηπαρίνη είναι αντένδειξη για τη χορήγηση κλασικής ηπαρίνης ή HMMB

Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αντιθρομβωτικά φάρμακα χορηγούνται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε οσφυονωτιαία παρακέντηση ή περιοχική αναισθησία ή χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή στον κερατειδή

Αντενδείξεις εφαρμογής συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης των κάτω άκρων

1. Γαγγραινώδες άκρο
2. Πρόσφατο μόσχευμα αρτηριακής παράκαμψης σε ασθενείς που πάσχουν από περιφερική αρτηριοπάθεια
3. Εκτεταμένη αρτηριοσκλήρωση των κάτω άκρων και περιφερική αρτηριοπάθεια
4. Σφυροβραχιόνιος δείκτης
5. Ερυσίπελας
6. Δυσπλασίες των άκρων
7. Μεγάλη περιφέρεια μηρού

ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΗΜΜΒ ΚΑΙ FONDAPARINUX

Για το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή με ΗΜΜΒ ή Fondaparinux δε συνιστάται εργαστηριακός έλεγχος για τον προσδιορισμό της anti-Xa δράσης στο πλάσμα και αντίστοιχη ρύθμιση της δόσης.

Η θεραπεία με ΗΜΜΒ πρέπει να παρακολουθείται εργαστηριακά με τον προσδιορισμό της anti-Xa δράσης στο πλάσμα σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών όπως:

- ✓ ασθενείς που λαμβάνουν αγγειοδραστικά φάρμακα,
- ✓ ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική ανεπάρκεια,
- ✓ ασταθείς ασθενείς με διαταραχές ενδοαγγειακού όγκου,
- ✓ ηλικιωμένοι,
- ✓ έγκυες,
- ✓ παχύσαρκοι ή λιποβαρείς ασθενείς.

Στους ασθενείς αυτούς, η αιμοληψία για τη μέτρηση της anti-Xa δράσης στο πλάσμα πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά την τελευταία υποδόρια ένεση ΗΜΜΒ και να ρυθμίζεται η επόμενη δόση, ώστε τα επίπεδα της anti-Xa δράσης στο πλάσμα να είναι χαμηλότερα από 0,5 IU/ml anti-Xa.

Επειδή οι ΗΜΜΒ και το fondaparinux απεκκρίνονται από τους νεφρούς θα πρέπει να εκτιμάται η νεφρική λειτουργία, ιδιαίτερα όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας με καθαρή κρεατινίνη < 30 ml/min συνιστάται η κατάλληλη ρύθμιση της δόσης της ΗΜΜΒ. Η ρύθμιση αυτή ποικίλλει ανάλογα με το σκεύασμα που χρησιμοποιείται:

- ✓ Εάν χορηγείται ΜΚΗ (5.000 IU δύο φορές ημερησίως), ή dalteparin ή tinzaparin, δεν χρειάζεται να γίνει τροποποίηση της δόσης
- ✓ Εάν χορηγείται enoxaparin, χρειάζεται μείωση της δόσης κατά 25%. Προτείνεται επίσης, μετά από κάθε αλλαγή της δόσης, να γίνεται έλεγχος της anti - Xa δράσης στο πλάσμα (4 ώρες μετά την τελευταία ένεση), ώστε να επιβεβαιώνεται ότι βρίσκεται εντός των προτεινόμενων ορίων (< 0,5 anti-Xa IU/ml για την θρομβοπροφύλαξη και 0,5–1 anti - Xa IU/ml για τη θεραπεία της ΦΘΕ).

Οι δόσεις του fondaparinux πρέπει να προσαρμόζονται σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία. Η δόση του fondaparinux για την προφύλαξη της ΦΘΕ σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις, επεμβάσεις στην κοιλιά και σε ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο είναι:

- ✓ 2,5 mg υποδορίως μία φορά την ημέρα, εάν η καθαρή κρεατινίνη είναι > 50 ml/min,
- ✓ 1,5 mg υποδορίως μία φορά την ημέρα, εάν η καθαρή κρεατινίνη είναι μεταξύ 20 και 50 ml/min,
- ✓ Η χορήγηση fondaparinux αντενδείκνυται εάν η καθαρή κρεατινίνη είναι < 20 ml/min.
- ✓ Η δόση του fondaparinux για τη θεραπεία της ΦΘΕ συνιστάται να προσαρμόζεται ως εξής :

- ο Για ασθενείς με νεφρική κάθαρση > 30 ml/ min η δόση προσαρμόζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος:
- ο > 5 mg υποδορίως μία φορά την ημέρα για βάρος σώματος < 50 Kg,
- ο > 7,5 mg υποδορίως μία φορά την ημέρα για βάρος σώματος από 50 έως 100 Kg,
- ο > 10 mg υποδορίως μία φορά την ημέρα για βάρος σώματος > 100 Kg.
- ο Για ασθενείς με κάθαρση < 30 ml/min δε συνιστάται η χορήγηση fondaparinux.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΠΑΡΙΝΗ (HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA - HIT)

- ✓ Σε όλους τους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ενδοφλέβια ή υποδόρια ηπαρίνη (ΜΚΗ ή ΗΜΜΒ) για οποιοδήποτε λόγο (θρομβοπροφύλαξη, θεραπεία αρτηριακής ή φλεβικής θρόμβωσης ή διατήρηση αρτηριακών ή φλεβικών γραμμών) και σε οποιαδήποτε δόση πρέπει να γίνεται μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη χορήγησης ηπαρίνης.
- ✓ Η επόμενη μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων συνιστάται να γίνεται την 5η ημέρα από την έναρξη της χορήγησης ΜΚΗ ή ΗΜΜΒ.
- ✓ Για τις πρώτες 14 ημέρες χορήγησης ηπαρίνης, η μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων θα πρέπει να γίνεται κάθε δεύτερη μέρα για τους ασθενείς που λαμβάνουν ΗΜΜΒ και καθημερινά, αν λαμβάνουν ΜΚΗ ή όταν ο κίνδυνος εμφάνισης HIT είναι υψηλός. Για τις επόμενες 15 ημέρες η μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων θα πρέπει να γίνεται μία φορά την εβδομάδα.
- ✓ Για παθολογικούς ασθενείς και γυναικολογικές ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ΗΜΜΒ χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ΜΚΗ δε συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά τις πρώτες 14 ημέρες της θεραπείας και κατά τη συνολική περίοδο χορήγησης ΗΜΜΒ.
- ✓ Όταν υπάρχει μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων > 40% από την αρχική τιμή (χωρίς απαραίτητα να υπάρχει θρομβοπενία) θα πρέπει η HIT να μπαίνει στη διαφορική διάγνωση. Ο αποκλεισμός άλλων πιθανών αιτιών για τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων θα βοηθήσει, ώστε να τεκμηριωθεί η κλινική πιθανότητα για HIT (π.χ. αιμοαραιώση μετά από χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, σήψη κλπ.)
- ✓ Ο εργαστηριακός έλεγχος για τη διάγνωση της HIT θα πρέπει να διενεργείται, όταν υπάρχει ισχυρή υποψία για HIT, η οποία βασίζεται είτε στην κινητική του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά την έναρξη της ηπαρινοθεραπείας ή/και στην κλινική εκδήλωση θρόμβωσης (φλεβικής ή αρτηριακής) κατά τη διάρκεια της ηπαρινοθεραπείας. Οι εργαστηριακές εξετάσεις χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης, αλλά τα αρνητικά αποτελέσματα δεν αποκλείουν τη διάγνωση της HIT. Είναι χρήσιμο να διενεργείται ένας συνδυασμός εργαστηριακών εξετάσεων (λειτουργικών και ανοσολογικών) και να επαναλαμβάνονται μετά από διάστημα κάποιων ημερών.
- ✓ Οι αρχικές θεραπευτικές αποφάσεις δεν θα πρέπει να βασίζονται σε ένα θετικό εργαστηριακό αποτέλεσμα, αλλά στα κλινικά ευρήματα (π.χ. θρομβοπενία ή/και νέο θρομβοεμβολικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια χορήγησης της ηπαρίνης).
- ✓ Η αντιμετώπιση των ασθενών με HIT απαιτεί συνεργασία κλινικών γιατρών και ειδικών αιματολόγων. Ένας ασθενής με HIT πρέπει να θεωρείται ασθενής σε κρίσιμη κατάσταση.
- ✓ Σε ύπαρξη κλινικής υποψίας για HIT θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση ηπαρίνης. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται, ώστε να μη χορηγηθεί καθόλου ηπαρίνη ακόμη και ως flushing στις φλεβικές γραμμές, γιατί μπορεί να επιδεινωθεί η κατάσταση του ασθενούς και να υπάρξουν απειλητικές για τη ζωή του συνέπειες.
- ✓ Οι ασθενείς, για τους οποίους υπάρχει κλινική υποψία HIT, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση άμεσης δράσης εναλλακτικών αντιθρομβωτικών παραγόντων που είναι διαθέσιμοι στην Ευρωπαϊκή αγορά (Ieripudin, argatroban, bivalirudin, danaparoid).
- ✓ Η αξιολόγηση της κινητικής του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά τη διακοπή της ηπαρίνης σε σχέση με τα αποτελέσματα των εξειδικευμένων εργαστηριακών εξετάσεων και η απόφαση χειρισμού της εναλλακτικής αντιθρομβωτικής αγωγής πρέπει να γίνεται σε συνεργασία των κλινικών γιατρών με αιματολόγο και σε συνεννόηση με εξειδικευμένο αιματολογικό κέντρο αντιμετώπισης της HIT.

ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΟ

Ο κίνδυνος Φλεβικής Θρομβοεμβολής σε ασθενείς που νοσηλεύονται με οξεία παθολογική νόσο

- ✓ Η συχνότητα της ασυμπτωματικής ΦΘΕ σε ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο κυμαίνεται από 18% έως 23%.
- ✓ Η συχνότητα του μεταθρομβωτικού συνδρόμου στους παθολογικούς ασθενείς ανέρχεται σε 35–69% στα 3 χρόνια μετά την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και στο 49–100% στα 5–10 χρόνια μετά το επεισόδιο της ΕΒΦΘ. Επιπροσθέτως, περίπου 5% των ασθενών με πνευμονική εμβολή (ΠΕ) θα αναπτύξουν πνευμονική υπέρταση.
- ✓ Οι παθολογικοί ασθενείς που δεν παίρνουν θρομβοπροφύλαξη παρουσιάζουν βαρύτερη κλινική εικόνα της ΦΘΕ νόσου σε σύγκριση με τους χειρουργικούς ασθενείς.

Ποιοί ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο βρίσκονται σε κίνδυνο ΦΘΕ

- ✓ Οι ασθενείς που νοσηλεύονται για οξεία παθολογική νόσο πρέπει να αξιολογηθούν για τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ.
- ✓ Ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο, καρδιακή ή πνευμονική νόσο, καρκίνο, ή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, παρουσιάζουν σημαντικό κίνδυνο για εμφάνιση ΦΘΕ.
- ✓ 65% των νοσηλευόμενων παθολογικών ασθενών με οξεία νόσο παρουσιάζει τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ
- ✓ 68% των ασθενών που νοσηλεύονται με οξεία παθολογική νόσο και παρουσιάζουν επεισόδιο ΦΘΕ είχαν παραπάνω από δύο παράγοντες κινδύνου

Προκειμένου να εντοπιστούν οι ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο που βρίσκονται σε κίνδυνο ΦΘΕ, προτείνουμε τα παρακάτω κριτήρια :

- ✓ Ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο, ηλικίας > 40 ετών με προοπτική νοσηλείας τουλάχιστον 6 ημερών και κλινοστατισμό τουλάχιστον 3 ημερών,
- ✓ Καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου ΙΙΙ ή ΙV σύμφωνα με την ταξινόμηση NYHA,
- ✓ Οξεία ή χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια
- ✓ ή μια από τις παρακάτω καταστάσεις:
 - ο οξεία λοίμωξη, οξεία φλεγμονώδης νόσος, επεισόδιο φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, ρευματική νόσος, παχυσαρκία εφόσον συνυπάρχει με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου ΦΘΕ.
 - ο ηλικία >70 ετών, καρκίνος, ατομικό ιστορικό ΦΘΕ νόσου (που έχει διαγνωσθεί με αντικειμενική εξέταση και για το οποίο ο ασθενής έχει πάρει αντιπηκτική θεραπεία), κίρσοι, ορμονική θεραπεία υποκατάστασης ή αντισυλληπτικά, χρόνια αναπνευστική ή καρδιακή ανεπάρκεια. μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο,

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΟ

Όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύονται για οξεία παθολογική νόσο θα πρέπει να αξιολογούνται για τον κίνδυνο ΦΘΕ.

- ✓ Όλοι οι ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο θα πρέπει να κινητοποιούνται πρώιμα. Επίσης, θα πρέπει να εκπαιδεύονται για να αναγνωρίζουν έγκαιρα τα σημεία και τα συμπτώματα της ΦΘΕ.
- ✓ Οι ασθενείς να ενθαρρύνονται για πρώιμη και συχνή κινητοποίηση με ασκήσεις κάμψης/έκτασης των σφυρών.

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό φάρμακο	Δόση	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
Ασθενείς υψηλού ή μέτριου κινδύνου ΦΘΕ	Φαρμακευτική	Enoxaparin	40 mg ημερισίως s.c.	10 ημέρες ή έως την ημέρα του εξιτηρίου από το νοσοκομείο
		Dalteparin	5000 anti-Xa IU ημερισίως s.c.	
		Fondaparinux	2,5 mg ημερισίως s.c.	
Ασθενείς υψηλού ή μέτριου κινδύνου ΦΘΕ με <i>ελαττωμένη κινητικότητα</i> που παραμένει μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (<i>ολική ακινητοποίηση ή ασθενείς με δυνατότητα να κάθονται ή με προνόμια μπάνιου μόνο</i>)	Φαρμακευτική	Enoxaparin	40 mg ημερισίως s.c.	5 εβδομάδες*
Υψηλού ή μέτριου κινδύνου με πρόσφατη αιμορραγία ή σε κίνδυνο αιμορραγίας	Μηχανική (κάλτσες ελαστικής συμπίεσης, συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης των κάτω άκρων, αεροθάλαμοι συμπίεσης των κάτω άκρων)	-	-	Κατά τη περίοδο του κλινοστατισμού και της ύπαρξης του κινδύνου αιμορραγίας

*Η παρατεταμένη αντιθρομβωτική προφύλαξη αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να χορηγείται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του αιμορραγικού κινδύνου σε εξατομικευμένη βάση.

ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Ο κίνδυνος Φλεβική Θρομβοεμβολής σε ασθενείς που νοσηλεύονται με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

- ✓ Η συχνότητα της ΦΘΕ σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ που δεν λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη ανέρχεται σε 20%–75%
- ✓ Η μεγάλη διακύμανση στη συχνότητα της ΦΘΕ στους ασθενείς με ΑΕΕ οφείλεται στην ετερογένεια των ασθενών αυτών (π.χ. ισχαιμικό ή αιμορραγικό ΑΕΕ, βαθμός παράλυσης, συνυπάρχουσες νοσολογικές καταστάσεις)

Ποιοι ασθενείς με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο βρίσκονται σε κίνδυνο ΦΘΕ

- ✓ Όλοι οι ασθενείς με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο πρέπει να αξιολογούνται για τον κίνδυνο ΦΘΕ και η απόφαση για την εφαρμογή θρομβοπροφύλαξης πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική στάθμιση του κινδύνου αιμορραγίας

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό φάρμακο	Δόση	Έναρξη θρομβοπροφύλαξης	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
<i>Ασθενείς υψηλού ή μέτριου κινδύνου ΦΘΕ με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, στους οποίους έχει αποκλειστεί η ύπαρξη αιμορραγίας</i>	Φαρμακευτική	Enoxaparin	40 mg/ημερισίως s.c.	<i>48 με 72 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του ισχαιμικού ΑΕΕ</i>	<i>10 ημέρες ή έως την ημέρα του εξιτηρίου από το νοσοκομείο ή 30 ημέρες, εάν ο ασθενής παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης.</i> <i>Ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να αξιολογείται και να επανεκτιμάται μεταξύ της 1ης και της 3ης εβδομάδας χορήγησης.</i> <i>Αν ο ασθενής πρόκειται να λάβει θρομβολυτική αγωγή συστήνεται αποφυγή της αντιθρομβωτικής αγωγής για το 1^ο 24ωρο</i>
		Dalteparin	2500 anti-Xa IU ημερισίως s.c.		

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό φάρμακο	Δόση	Έναρξη θρομβοπροφύλαξης	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
Ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή αιμορραγικής μετατροπής του εμφράκτου ή ασθενείς με εγκεφαλική αιμορραγία	Μηχανική <i>Προτιμητέο η χρήση συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης των κάτω άκρων με σύγχρονη εφαρμογή ελαστικών καλτσών</i> <i>Ελαστικές κάλτσες μέχρι το ριζομήριο</i>			Αμεσα	
Εγκεφαλική αιμορραγία	Μηχανική <i>Προτιμητέο η χρήση συσκευών διαλείπουσας συμπίεσης των κάτω άκρων με σύγχρονη εφαρμογή ελαστικών καλτσών</i> <i>Ελαστικές κάλτσες μέχρι το ριζομήριο</i> Φαρμακευτική	HMMB		1-4 ημέρες μετά από αποδεδειγμένη διακοπή της αιμορραγίας και εφόσον ο κίνδυνος υποτροπής είναι μικρός	10 ημέρες ή έως την ημέρα του εξιτηρίου από το νοσοκομείο ή 30 ημέρες, εάν ο ασθενής παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης. Ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να αξιολογείται και να επανεκτιμάται μεταξύ της 1ης και της 3ης εβδομάδας χορήγησης.

ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΕΘ)

Ο κίνδυνος Φλεβικής Θρομβοεμβολής σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ

- ✓ 5,5% των ασθενών έχουν ΕΒΦΘ κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ
- ✓ Οι ασθενείς της ΜΕΘ με ασυμπτωματική ΕΒΦΘ παρουσιάζουν 10 φορές υψηλότερη συχνότητα ΠΕ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έχουν ΕΒΦΘ
- ✓ Πνευμονική εμβολή συμβαίνει σε 7–27% των ασθενών που πεθαίνουν κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ
- ✓ Σε 3% των ασθενών που πεθαίνουν στη ΜΕΘ η πνευμονική εμβολή είναι αποκλειστικό ή συνεπικουρικό αίτιο θανάτου.

Ποιοι ασθενείς της ΜΕΘ βρίσκονται σε κίνδυνο ΦΘΕ

Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου ΦΘΕ στους ασθενείς της ΜΕΘ είναι

Παράγοντες κινδύνου ΦΘΕ που προϋπάρχουν της εισαγωγής στη ΜΕΘ	Παράγοντες κινδύνου ΦΘΕ που συνδέονται με τη νοσηλεία στη ΜΕΘ
Πρόσφατο χειρουργείο Μείζον τραύμα, έγκαυμα Καρκίνος Σήψη Πολυήμερη ακινητοποίηση Καρδιακή ή Αναπνευστική ανεπάρκεια Προηγούμενο ιστορικό ΦΘΕ Εγκυμοσύνη / λοχεία Οιστρογόνα Προχωρημένη ηλικία	Κεντρικοί Φλεβικοί Καθετήρες Σήψη Κατασταλτικά και μυοχαλαρωτικά φάρμακα Μηχανικός αερισμός

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΕΘ

- ✓ Κατά τη εισαγωγή στη ΜΕΘ όλοι οι ασθενείς πρέπει να εκτιμώνται για τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης και να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη, εφόσον ο κίνδυνος θρόμβωσης εκτιμάται ότι είναι σημαντικότερος από τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- ✓ Η επιλογή της θρομβοπροφύλαξης για την ετερογενή ομάδα ασθενών της ΜΕΘ θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να βασίζεται στην αξιολόγηση του κινδύνου θρόμβωσης και αιμορραγίας για κάθε ασθενή ξεχωριστά.
- ✓ Η θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να αναθεωρείται καθημερινά και να τροποποιείται σε οποιαδήποτε αλλαγή της κλινικής εικόνας του ασθενούς, η οποία συνοδεύεται από αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας.
- ✓ Η θρομβοπροφύλαξη δεν πρέπει να διακόπτεται προκειμένου να γίνουν θεραπευτικές επεμβατικές πράξεις (π.χ. κεντρικές φλεβικές γραμμές) ή για χειρουργικές επεμβάσεις, εκτός εάν υπάρχει πολύ υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος.
- ✓ Σε ασθενείς που δεν βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, ακόμη και αν είναι πολυτραυματίες με τραύματα συμπαγών οργάνων, η θρομβοπροφύλαξη με ΗΜΜΒ θα πρέπει να ξεκινά έγκαιρα αλλά εφόσον ελαττώνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό φάρμακο	Δόση	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
Σε ασθενείς με υψηλό ή μέτριο κίνδυνο ΦΘΕ παθολογικοί ή μετεγχειρητικοί ασθενείς, ασθενείς με μείζον τραύμα ασθενείς μετά από μείζον ορθοπαιδικό χειρουργείο	Φαρμακευτική	Enoxaparin	40 mg ημερισίως s.c.	Έως την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο
		Dalteparin	5000 anti-Xa IU ημερισίως s.c.	
		Fondaparinux	2,5 mg ημερισίως s.c.	
Ασθενείς με ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο	Φαρμακευτική και μηχανική*			
Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή άλλη αντένδειξη φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης	Μηχανική*			

* κάλτσες ελαστικής συμπίεσης, συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης των κάτω άκρων, αεροθάλαμοι συμπίεσης των κάτω άκρων

ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ο κίνδυνος Φλεβικής Θρομβοεμβολής σε χειρουργικούς ασθενείς

- ✓ 40% των χειρουργικών ασθενών που δε λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη παρουσιάζουν ΕΒΦΘ
- ✓ 20% των θανάτων που συμβαίνουν μετεγχειρητικά σε ασθενείς που δε λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη οφείλονται σε ΠΕ
- ✓ 1% των θανάτων που συμβαίνουν κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο οφείλονται σε ΠΕ

Ποιοι χειρουργικοί ασθενείς βρίσκονται σε κίνδυνο ΦΘΕ

Χειρουργικοί ασθενείς χαμηλού κινδύνου ΦΘΕ	Χειρουργικοί ασθενείς μετρίου κινδύνου ΦΘΕ	Χειρουργικοί ασθενείς υψηλού κινδύνου ΦΘΕ
χειρουργική αντιμετώπιση φλεβικών κισών των κάτω άκρων, σκληροκοιδοεκτομή, χολοκυστεκτομή απουσία χολοκυστίτιδας, επεμβάσεις στην πρωκτική χώρα (π.χ. αιμορροϊδεκτομή), ελάσσονες λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, ενδοσκοπική ουρολογική επέμβαση, αρθροσκόπηση γόνατος, προγραμματισμένη καισαρική τομή χωρίς επιπλοκές.	Ίδιου τύπου επεμβάσεις με εκείνες των χειρουργικών ασθενών χαμηλού κινδύνου, αλλά, όταν η διάρκεια της επέμβασης ή της νοσηλείας είναι παρατεταμένη λόγω περιεγχειρητικών ή μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ελάσσονος βαρύτητας χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς ηλικίας 40 έως 60 ετών. Ελάσσονος βαρύτητας χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 40 ετών με παρουσία ενδογενών ή εξογενών προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου όπως: ατομικό ιστορικό ΦΘΕ, καρκίνου, κληρονομικής θρομβοφιλίας, αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, χρήσης φαρμάκων που αυξάνουν τον κίνδυνο για ΦΘΕ (π.χ. οιστρογόνα, thalidomide, χημειοθεραπευτικά φάρμακα). Μείζων χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 40 ετών, χωρίς κανένα προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου. Μείζων γυναικολογική επέμβαση για καλοήγη νόσο. Λαπαροσκοπική χειρουργική που αφορά παρατεταμένες χρονικά επεμβάσεις μείζονος βαρύτητας, χωρίς επιπρόσθετους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου. Επείγουσα Καισαρική τομή. Ελάσσονος βαρύτητας επέμβαση σε ασθενείς άνω των 60 ετών, χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για τους οποίους η πρόωπη κινητοποίηση δεν είναι εφικτή. Μείζων χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς άνω των 40 ετών, χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Μείζονες επεμβάσεις κοιλίας ή ουρολογικές επεμβάσεις (π.χ. νεφρεκτομή ή νεφρική μεταμόσχευση), μείζων γυναικολογική επέμβαση σε ασθενείς με κακοήθεια, μείζων αγγειακή επέμβαση όπως επίσης και διενέργεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Νευροχειρουργικές επεμβάσεις κρανίου ή νωτιαίου μυελού. Ελάσσονος βαρύτητας επεμβάσεις σε ασθενείς άνω των 40 ετών με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Βαριατρική χειρουργική επέμβαση (λαπαροσκοπικό ή ανοιχτό	Μείζων επέμβαση κοιλίας ή θώρακος σε ασθενείς άνω των 40 ετών με ιστορικό προηγούμενης ΦΘΕ ή ενεργού καρκίνου. Όλες οι μείζονες επεμβάσεις κοιλίας ή θώρακος που αφορούν κακοήγη νόσο. Όλοι οι ασθενείς με μείζων, πολυσυστηματικό ή τυφλό τραύμα κάτω άκρου. Εγκαύματα μετρίου και μεγάλου βαθμού. Όλες οι κακώσεις του νωτιαίου μυελού. Οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό ΕΒΦΘ/ΠΕ. Χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια. Βαριατρική χειρουργική επέμβαση, λαπαροσκοπικό ή λαπαροτομικό Roux-en-Y, γαστρικό by-pass. BMI > 35 Kg/m² και αυξημένο πάχος υποδορίου λίπους. Διάσπαση της αναστόμωσης. Οι χειρουργικές επεμβάσεις που περιγράφονται παραπάνω ή η παρουσία ενεργού καρκίνου ή το ατομικό ιστορικό προηγούμενης ΦΘΕ έχουν πολλαπλασιαστική επίδραση στην αύξηση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου. Αντίθετα, η παρουσία άλλων ενδογενών (προδιαθεσικών) παραγόντων κινδύνου δεν έχει σημαντική επιπρόσθετη επίδραση στον κίνδυνο ΦΘΕ.

Χειρουργικοί ασθενείς χαμηλού κινδύνου ΦΘΕ	Χειρουργικοί ασθενείς μετρίου κινδύνου ΦΘΕ	Χειρουργικοί ασθενείς υψηλού κινδύνου ΦΘΕ
	Roux-en-Y γαστρικό by-pass) σε κατά τα άλλα χαμηλού κινδύνου ασθενείς (BMI < 50 Kg/m² χωρίς ιστορικό ΕΒΦΘ, ΠΕ ή προηγούμενης επέμβασης στην πυελική χώρα).	

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό Φάρμακο	Δόση	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
Υψηλού κινδύνου ΕΦΘ	Φαρμακευτική ή φαρμακευτική και μηχανική Μηχανική Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή με αντένδειξη στην αντιπηκτική θεραπεία Φαρμακευτική και μηχανική Σε ασθενείς που βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ΦΘΕ	Enoxaparin	40 mg (4000 anti-Xa IU) ημερησίως s.c.	Τουλάχιστον μέχρι το τέλος της νοσηλείας ή την πλήρη κινητοποίηση του ασθενούς εάν η νοσηλεία είναι παρατεταμένη Η θρομβοπροφύλαξη με HMMB σε μη καρκινοπαθείς χειρουργικούς ασθενείς συνεχίζεται για 2 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Εάν ο ασθενής παρουσιάζει ενδογενείς (θρομβοφιλία) ή επίκτητους ή εκλυτικούς παράγοντες κινδύνου που παραμένουν, προτείνεται η επέκταση της θρομβοπροφύλαξης με HMMB για 10 ημέρες μετά τη έξοδο από το νοσοκομείο ή όσο παραμένουν οι παράγοντες κινδύνου.
		Dalteparin	5000 anti-Xa IU/mg ημερησίως s.c.	
		Tinzaparin	4500 anti-Xa IU/mg ημερησίως s.c.	
		Nadroparin	2850 anti-Xa IU (0.3 ml) ημερησίως s.c.	
		Bemiparin	3500 anti-Xa IU	
		fondaparinux	2,5 mg ημερησίως s.c.	

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό Φάρμακο	Δόση	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
Μέτριου κινδύνου ΕΦΘ	Φαρμακευτική	Enoxaparin	20 mg (2000 anti-Xa IU) ημερησίως s.c.	τουλάχιστον μέχρι το τέλος της νοσηλείας ή την πλήρη κινητοποίηση του ασθενούς εάν η νοσηλεία είναι παρατεταμένη Εάν ο ασθενής παρουσιάζει ενδογενείς (θρομβοφιλία) ή επίκτητους ή εκλυτικούς παράγοντες κινδύνου που παραμένουν, προτείνουμε την επέκταση της θρομβοπροφύλαξης με HMMB για 10 ημέρες μετά τη έξοδο από το νοσοκομείο ή όσο παραμένουν οι παράγοντες κινδύνου
		Dalteparin	2500 anti-Xa IU/mg ημερησίως s.c.	
		Tinzaparin	2500 anti-Xa IU/mg ημερησίως s.c.	
		Nadroparin	2850 anti-Xa IU (0.3 ml) ημερησίως s.c.	
		Bemiparin	2500 anti-Xa IU/mg ημερησίως s.c.	
Χαμηλού κινδύνου ΕΦΘ	πρώιμη και συχνή κινητοποίηση και επαρκή ενυδάτωση			

ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Ο κίνδυνος Φλεβικής Θρομβοεμβολής σε ασθενείς με καρκίνο

- ✓ Σε ασθενείς με καρκίνο, ο κίνδυνος ΦΘΕ είναι 6-7 φορές υψηλότερος συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς.
- ✓ Ένας στους επτά νοσηλευόμενους ασθενείς με νεοπλασία πεθαίνει όχι εξαιτίας του καρκίνου, αλλά από ΠΕ,
- ✓ 60% των ασθενών που πεθαίνουν από μαζική ΠΕ έχουν εντοπισμένο καρκίνο ή περιορισμένη μεταστατική νόσο
- ✓ Η χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία και οι θεραπείες με αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο ΦΘΕ τουλάχιστον κατά δύο φορές.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό φάρμακο	Δόση	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
Νοσηλευόμενοι μη χειρουργικοί ασθενείς με καρκίνο	Φαρμακευτική	Enoxaparin	40 mg ημερισίως s.c.	10 ημέρες ή έως την ημέρα του εξιτηρίου από το νοσοκομείο
		Dalteparin	5000 anti-Xa IU ημερισίως s.c.	
		Fondaparinux	2,5 mg ημερισίως s.c.	
Χειρουργικοί ασθενείς με καρκίνο	Φαρμακευτική	Enoxaparin	40 mg ημερισίως s.c.	10 ημέρες ή έως την ημέρα του εξιτηρίου από το νοσοκομείο
		Dalteparin	2500 IU υποδορίως εντός 2 ωρών πριν από την επέμβαση και 2500 IU υποδορίως 8 μέχρι 12 ώρες αργότερα, αλλά όχι νωρίτερα από 4 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης. Αρχίζοντας την ημέρα μετά την επέμβαση, 5000 IU υποδορίως κάθε πρωί	
		Nadroparin	2850 anti-Xa IU) ημερισίως s.c.	
		Bemiparin	3500 anti-Xa IU ημερισίως s.c.	

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό φάρμακο	Δόση	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
		Fondaparinux	2,5 mg ημερισίως s.c.	
Ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας ή πυέλου λόγω καρκίνου	Φαρμακευτική	για την περίοδο νοσηλείας ισχύει η προηγούμενη σύσταση Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο : Enoxaparin Bemiparin	40 mg ημερισίως s.c. 3500 anti-Xa IU ημερισίως s.c.	30 ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο 20 ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο
Περιπατητικοί ασθενείς με καρκίνο	Δε συνιστάται συστηματική θρομβοπροφύλαξη αλλά εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου ΦΘΕ	HMMB εφόσον εκτιμηθεί ότι ο κίνδυνος ΦΘΕ είναι υψηλός	δόσεις HMMB που συνήθως χρησιμοποιούνται σε υψηλού κινδύνου	καθόλη τη διάρκεια ύπαρξης ενεργού καρκίνου και χορήγησης θεραπειών που αυξάνουν τον κίνδυνο ΦΘΕ
Ασθενείς που φέρουν κεντρικό φλεβικό καθετήρα	Δε συνιστάται συστηματική θρομβοπροφύλαξη αλλά εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου ΦΘΕ			

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΠΟΛΥΤΡΑΥΜΑΤΙΕΣ

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό φάρμακο	Δόση	Έναρξη	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
Ολική αρθροπλαστική του ισχίου	Φαρμακευτική/και μηχανική (κάλτσες ελαστικής συμπίεσης)	Enoxaparin	40 mg (4000 anti-Xa IU) ημερησίως s.c. Ή ή 30 mg (3.000 anti-Xa IU) δύο φορές την ημέρα,	12 ώρες πριν την επέμβαση ή 12-24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση	4εβδομάδες συνολικά
		Dalteparin	5000 anti-Xa IU ημερησίως s.c.	5000 anti-Xa IU 12 ώρες πριν την επέμβαση, η επόμενη δόση χορηγείται μετά από 24 ώρες 2500 anti-Xa IU 2 ώρες πριν την επέμβαση και 2500 anti-Xa IU μετά από 12 ώρες	4 εβδομάδες
		Tinzaparin	4500 anti-Xa IU/ mg ημερησίως s.c.	12 ώρες πριν την επέμβαση	4 εβδομάδες
		Nadroparin	57 anti-Xa IU/kg ημερησίως s.c. (ή 2850 anti-Xa IU/kg ημερησίως s.c. για σωματικό βάρος 50-70 kg	38 anti-Xa IU/kg 12 ώρες πριν την επέμβαση, η επόμενη δόση χορηγείται 12 ώρες μετά την επέμβαση και συνεχίζεται μέχρι την 3η μετεγχειρητική ημέρα. Από την 4η μετεγχειρητική ημέρα ημέρα χορηγούνται 57 anti-Xa IU/kg ημερησίως s.c.	4 εβδομάδες
		Bemiparin	3500 anti-Xa IU		4 εβδομάδες
		Fondaparinux	2,5 mg ημερησίως s.c. ημερησίως s.c.	6 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης	4 εβδομάδες
		Rivaroxaban	10 mg ημερισίως	6 – 10 ώρες μετά την επέμβαση	5 εβδομάδες
		Dabigatran	110 mg μέσα στις πρώτες 4 ώρες μετά την επέμβαση. Η θρομβοπροφύλαξη συνεχίζεται από την επόμενη μέρα με 220 mg ημερησίως. Εάν δεν έχει επιτευχθεί μετεγχειρητική αιμόσταση η έναρξη χορήγησης dabigatran πρέπει να καθυστερήσει. Εάν η θεραπεία δεν είναι δυνατόν να αρχίσει την ημέρα της επέμβασης τότε η δόση έναρξης είναι 220 mg ημερησίως		4 – 5 εβδομάδες

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό φάρμακο	Δόση	Εναρξη	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή άλλη αντένδειξη φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης	μηχανική				4 εβδομάδες
Ολική αρθροπλαστική ή γόνατος	Φαρμακευτική	HMMB	όπως στην ολική αρθροπλαστική του ισχίου		2 εβδομάδες
		Fondaparinux	2,5 mg ημερησίως s.c.	6 ώρες μετά την επέμβαση	
		Rivaroxaban	10 mg ημερισίως	6 – 10 ώρες μετά την επέμβαση	
		Dabigatran	110 mg μέσα στις πρώτες 4 ώρες μετά την επέμβαση. Η θρομβοπροφύλαξη συνεχίζεται από την επόμενη μέρα με 220 mg ημερησίως. Εάν δεν έχει επιτευχθεί μετεγχειρητική αιμόσταση η έναρξη χορήγησης dabigatran πρέπει να καθυστερήσει. Εάν η θεραπεία δεν είναι δυνατόν να αρχίσει την ημέρα της επέμβασης τότε η δόση έναρξης είναι 220 mg ημερησίως		
Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή άλλη αντένδειξη φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης	Μηχανική	Όταν εκλείψει ο αιμορραγικός κίνδυνος συστήνουμε τα μηχανικά μέσα προφύλαξης να αντικατασταθούν με φαρμακευτική προφύλαξη για το υπόλοιπο της περιόδου των 2 εβδομάδων του κινδύνου			
Χειρουργική					

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό φάρμακο	Δόση	Εναρξη	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
αποκατάσταση κατάγματος ισχίου ή άλλων καταγμάτων	Φαρμακευτική	Οι HMMB χρησιμοποιούνται στο δοσολογικό σχήμα που μελετήθηκε στη ολική αρθροπλαστική του ισχίου. Ομοίως, στους ασθενείς αυτούς θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν το rivaroxban και το dabigatran στα δοσολογικά σχήματα που μελετήθηκαν στην ολική αρθροπλαστική του ισχίου		Όπως στην ολική αρθροπλαστική του ισχίου	4 εβδομάδες
		fondaparinux	2,5 mg ημερησίως s.c.	6 ώρες μετά την επέμβαση	
Οι ασθενείς, των οποίων η επέμβαση καθυστερεί για οποιονδήποτε λόγο	Φαρμακευτική	Όπως στην προηγούμενη παράγραφο		Όσο πιο νωρίς από τη στιγμή του κατάγματος Μετά την επέμβαση ισχύει η προηγούμενη οδηγία	
Ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο διεγχειρητικής αιμορραγίας	Μηχανική	Όταν εκλείψει ο αιμορραγικός κίνδυνος συστήνουμε τα μηχανικά μέσα προφύλαξης να αντικατασταθούν με φαρμακευτική προφύλαξη για το υπόλοιπο της περιόδου των 2 εβδομάδων του κινδύνου			
Διαγνωστική αρθροσκόπηση γόνατος	Πρώιμη κινητοποίηση και φυσιοθεραπεία	HMMB σε δόσεις προφύλαξης μέσου βαθμού κινδύνου εάν η συνολική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου κατατάσσουν τον ασθενή σε ομάδα υψηλού κινδύνου		4 ώρες μετά την αρθροσκόπηση	Μέχρι και 10 ημέρες

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό φάρμακο	Δόση	Εναρξη	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
Αρθροσκοπικές επεμβάσεις(π.χ. αποκατάσταση ρήξης συνδέσμων)	Φαρμακευτική ή μηχανική	HMMB GCS	Δόση προφύλαξης που προτείνεται από τον κατασκευαστή	Πριν ή μετά το χειρουργείο	Μέχρι και 10 ημέρες
Μεμονωμένες κακώσεις κάτωθεν του γόνατος	Δε συνιστάται χορήγηση συστηματικής θρομβοπροφύλαξης αλλά εκτίμηση του συνολικού προφίλ κινδύνου ΦΘΕ	HMMB εάν ο ασθενής κατατάσσεται σε ομάδα υψηλού κινδύνου ΦΘΕ	Δόση προφύλαξης που προτείνεται από τον κατασκευαστή		Καθ' όλη την περίοδο ακινητοποίησης
Εκλεκτική επέμβαση σπονδυλικής στήλης	Μηχανική και φαρμακευτική	 HMMB	Δόση προφύλαξης που προτείνεται από τον κατασκευαστή	Μηχανική πριν την επέμβαση και φαρμακευτική μετεγχειρητικά	Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας
Κακώσεις νωτιαίου μυελού	Μηχανική Φαρμακευτική	GCS, IPC, FIT HMMB	Δόση προφύλαξης που προτείνεται από τον κατασκευαστή	HMMB όταν υποχωρεί σημαντικά ο κίνδυνος αιμορραγίας	Η προφύλαξη με HMMB και IPC θα πρέπει να συνεχίζεται για 3 μήνες και να ακολουθείται από GCS επ' αόριστον

Βαθμός κινδύνου ΦΘΕ	Μέθοδος θρομβοπροφύλαξης	Αντιθρομβωτικό φάρμακο	Δόση	Εναρξη	Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης
Πολυτραυματία (πολλαπλό τραύμα)	Φαρμακευτική ή μηχανική (IPC) παρουσία αντενδείξεων στη χρήση HMMB	HMMB	Δόση προφύλαξης που προτείνεται από τον κατασκευαστή	Ευθύς μόλις ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι αποδεκτός	έως την πλήρη κινητοποίηση του ασθενούς

ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ (ΡΑΧΙΑΙΑ, ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ Η ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ) ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ/ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η περιοχική αναισθησία/αναλγησία (ραχιαία ή επισκληρίδιος ή συνδυασμένη ραχιαία-επισκληρίδιος) είναι ασφαλής σε ασθενείς, στους οποίους χορηγούνται αντιθρομβωτικά φάρμακα, εφόσον γίνεται κατάλληλη προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική διαχείριση τους.

Η διαχείριση αυτή πρέπει να βασίζεται:

- ✓ στη διατήρηση ασφαλών διαστημάτων από τη χορήγηση του αντιθρομβωτικού φαρμάκου έως τη διενέργεια της περιοχικής αναισθητικής τεχνικής
- ✓ στα χαρακτηριστικά του φαρμάκου.

Η ασφάλεια της περιοχικής αναισθησίας/αναλγησίας στους ασθενείς, στους οποίους χορηγείται αντιθρομβωτική αγωγή εξαρτάται από:

- ✓ την ολική ημερήσια δόση του αντιθρομβωτικού φαρμάκου,
- ✓ τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του κάθε αντιθρομβωτικού φαρμάκου,
- ✓ το συγχρονισμό του χρόνου χορήγησης του αντιθρομβωτικού φαρμάκου πριν την περιοχική τεχνική και των δόσεων που θα ακολουθήσουν μετά το πέρας της διαδικασίας.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία επισκληριδίου αιματώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή είναι:

- ✓ Υποκείμενες διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού, οι οποίες θα πρέπει να αξιολογηθούν πριν την έναρξη της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης.
- ✓ Σοβαρή θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 50.000/ μl).
- ✓ Τραυματική εισαγωγή της ενδορραχιαίας βελόνας ή του επισκληριδίου καθετήρα.
- ✓ Επαναλαμβανόμενες προσπάθειες για εισαγωγή του καθετήρα.
- ✓ Επιστροφή αίματος μέσα στον επισκληρίδιο καθετήρα κατά τη διάρκεια της τοποθέτησής του ή αργότερα.
- ✓ Υπερδοσολογία των αντιθρομβωτικών φαρμάκων.
- ✓ Νεφρική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα αδυναμία κάθαρσης και απέκκρισης των φαρμάκων (στην περίπτωση των HMMB και του fondaparinux) και αυξημένη αντιπηκτική δραστηριότητα.
- ✓ Συγχορήγηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων π.χ. πέρασμα από MKH ή HMMB ή fondaparinux σε ανταγωνιστές της βιταμίνης K ή ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικών και και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ή συγχορήγηση των αντιθρομβωτικών με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα οποία προκαλούν αναστολή της αιμοπεταλιακής λειτουργίας (π.χ. ibuprophen).
- ✓ Ανατομικές ανωμαλίες του σπονδυλικού σωλήνα.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ, ΚΑΙ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Τύπος αντιθρομβωτικής αγωγής	Ασφαλές χρονικό διάστημα μεταξύ της τελευταίας δόσης αντιθρομβωτικού φαρμάκου και της περιοχικής αναισθησίας	Ασφαλές χρονικό διάστημα μεταξύ ατραυματικής περιοχικής αναισθησίας και της πρώτης μετεγχειρητικής δόσης αντιθρομβωτικού φαρμάκου	Ασφαλές χρονικό διάστημα μεταξύ της τελευταίας δόσης αντιθρομβωτικού φαρμάκου και αφαίρεσης επισκληριδίου καθετήρα	Ασφαλές χρονικό διάστημα μεταξύ της αφαίρεσης επισκληριδίου καθετήρα και της χορήγησης της επόμενης δόσης αντιθρομβωτικού φαρμάκου
HMMB σε προφυλακτική δόση	12 ώρες	6 ώρες	12 ώρες	6 ώρες
HMMB σε θεραπευτική δόση	24 ώρες	6 ώρες	12 ώρες	6 ώρες
Fondaparinux	36 ώρες	6 ώρες	36 ώρες	12 ώρες
MKH	4 ώρες	1 ώρα	4 ώρες	1 ώρα
Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ	3 - 5 ημέρες και INR < 1,5 <i>πριν την αναισθητική τεχνική</i>	Δεν συνιστάται χρησιμοποίηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ συνιστάται η χορήγηση θεραπείας γεφύρωσης με HMMB		

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η περιεγχειρητική νοσηλεία των ασθενών στους οποίους απαιτείται προσωρινή διακοπή των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών, όπως οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (warfarin, acenocumamol) ή τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (aspirin, clopidogrel), για να υποβληθούν σε εκλεκτική επεμβατική διαδικασία ή χειρουργείο, αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα.

Ως αντιπηκτική θεραπεία ζεύξης (bridging therapy) ορίζεται η χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων άμεσης και βραχείας δράσης που χορηγούνται παρεντερικά, όπως η ενδοφλέβια έγχυση ΜΚΗ ή η υποδόρια ένεση ΗΜΜΒ σε θεραπευτικές δόσεις κατά την προ- και μετεγχειρητική περίοδο, έτσι ώστε να διατηρηθεί η θεραπευτική υποπηκτικότητα κατά τη διάρκεια της προσωρινής διακοπής των κουμαρινικών και όταν το INR (International Normalised Ratio) είναι σε υποθεραπευτικά επίπεδα (< 2).

Για να αξιολογηθούν κατάλληλα αυτοί οι ασθενείς, στο πλαίσιο μιας συνολικής αντιθρομβωτικής στρατηγικής, πρέπει να απαντηθούν τέσσερις ερωτήσεις:

- ✓ Έχει διεξαχθεί από το θεράποντα ιατρό μία προσεκτική αξιολόγηση του αιμορραγικού και του θρομβοεμβολικού κινδύνου τόσο του ασθενούς, όσο και της χειρουργικής επέμβασης;
- ✓ Χρειάζεται να διακοπεί η χορήγηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας κατά την περιεγχειρητική περίοδο;
- ✓ Εάν χρειάζεται να διακοπεί η αντιθρομβωτική θεραπεία (λόγω σημαντικού αιμορραγικού κινδύνου που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση), θα χρειαστεί η χορήγηση αντιθρομβωτικής θεραπείας ζεύξης;
- ✓ Εάν η χορήγηση αντιθρομβωτικής θεραπείας ζεύξης κριθεί απαραίτητη, ποιο αντιθρομβωτικό φάρμακο θα χρησιμοποιηθεί και σε ποιά δόση (προφυλακτική ή θεραπευτική);

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου	Εκτίμηση κινδύνου αρτηριακής θρομβοεμβολής*	Εκτίμηση κινδύνου υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής*
Επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου τα περισσότερα μείζονα χειρουργεία διάρκειας μεγαλύτερης των 45 λεπτών, αγγειακές επεμβάσεις, μείζονα ορθοπαιδικά χειρουργεία, καρδιοθωρακικές επεμβάσεις, μείζονες ογκολογικές επεμβάσεις, επεμβάσεις στον προστάτη και την ουροδόχο κύστη. Επεμβάσεις όπως, η εκτομή άμισχων πολυπόδων, η βιοψία προστάτη, ήπατος, ή νεφρού, ή η τοποθέτηση βηματοδότη ή απινιδωτή μπορεί να κατατάξουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία ή μπορεί να οδηγήσουν σε δημιουργία σημαντικών αιματωμάτων. Επεμβάσεις χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου οι περισσότερες επεμβάσεις διάρκειας μικρότερης των 45 λεπτών ελάχιστον χειρουργικές επεμβάσεις, διαγνωστικές, επεμβάσεις γαστρεντερικού συστήματος διαγνωστικές δερματολογικές επεμβάσεις οδοντιατρικές επεμβάσεις μείζονες στοματογναθικές επεμβάσεις οφθαλμολογικές επεμβάσεις	Επίπεδο υψηλού κινδύνου (> 10% ετησίως)** ✓ μηχανική καρδιακή βαλβίδα, ✓ προσθετική βαλβίδα μιτροειδούς ✓ παλαιότερης γενιάς αορτική προσθετική βαλβίδα (caged-ball, tilting-disc), ✓ με ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο τους τελευταίους 6 μήνες. Επίπεδο μέτριου κινδύνου (4–10% ετησίως) ✓ ασθενείς με προσθετική αορτική βαλβίδα τύπου bileaflet που, επιπλέον, έχουν και έναν από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: ✓ κολπική μαρμαρυγή, ✓ προηγούμενο εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ✓ ή άλλους παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση, ηλικία > 75 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Επίπεδο χαμηλού κινδύνου (< 4% ετησίως) ✓ Ασθενείς με προσθετική αορτική βαλβίδα τύπου bileaflet, όταν δεν συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή ή άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ	Επίπεδο υψηλού κινδύνου (> 10% ετησίως) ✓ πρόσφατο επεισόδιο ΦΘΕ (μέσα στους τελευταίους 3 μήνες) ✓ σοβαρή κληρονομική θρομβοφιλία (ανεπάρκεια πρωτεΐνης S ή της πρωτεΐνης C, ή της αντιθρομβίνης, ομοζυγώτες της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden ή της μετάλλαξης G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης ή με συνδυασμό των δύο μεταλλάξεων σε ετεροζυγωτία) ✓ επίκτητη θρομβοφιλία (αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα), ✓ ενεργός καρκίνος (υπό θεραπεία ή παρηγορική θεραπεία κατά τους τελευταίους 6 μήνες). Επίπεδο μέτριου κινδύνου (5–10% ετησίως) ✓ επεισόδιο ΦΘΕ που συνέβη μέσα στους προηγούμενους 3–12 μήνες, ✓ ελάχιστο θρομβοφιλία (ετεροζυγώτες της μετάλλαξης του παράγοντα V ή της προθρομβίνης) ✓ προηγούμενο ιστορικό καρκίνου. Επίπεδο χαμηλού κινδύνου (< 5% ετησίως) ✓ Όλοι οι άλλοι ασθενείς Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος υποτροπής της ΦΘΕ αυξάνεται κατά 100 φορές κατά τη μετεγχειρητική περίοδο μετά από μία μείζονα χειρουργική επέμβαση.

* ανάλογα με την ετήσια συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων ως εξής:

**Οι ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρομβοεμβολής, εάν διακόψουν τη θεραπεία με κουμαρινικά. Προκειμένου να εκτιμηθεί ο κίνδυνος αρτηριακής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εφαρμόζεται το μοντέλο εκτίμησης κινδύνου CHADS2

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΕΛΑΣΣΟΝΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

- ✓ Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ελάσσονες οδοντιατρικές επεμβάσεις και οι οποίοι λαμβάνουν από του στόματος θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας και η εφαρμογή τοπικών αιμοστατικών μέσων.
- ✓ Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ελάσσονες δερματολογικές και οφθαλμολογικές επεμβάσεις, συνιστάται η συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας.
- ✓ Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες στοματογναθικές επεμβάσεις συνιστάται να μη διακόπτεται η αντιπηκτική θεραπεία λόγω της επέμβασης.
- ✓ Προτείνουμε το INR να είναι στο κατώτερο θεραπευτικό όριο.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ ΚΑΙ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΖΕΥΞΗΣ

Σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται προσωρινή διακοπή της αγωγής με κουμαρινικά και διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης υπό φυσιολογικούς χρόνους πήξης:

- ✓ Αν το κουμαρινικό παράγωγο είναι warfarin συνιστούμε διακοπή της χορήγησης του περίπου 5 ημέρες πριν την επέμβαση, ώστε πριν την επέμβαση το INR να είναι $< 1,5$.
- ✓ Αν το κουμαρινικό παράγωγο που χρησιμοποιείται είναι η acenocoumarol, η τελευταία δόση μπορεί να χορηγηθεί μέχρι και 3–4 ημέρες πριν την επέμβαση.
- ✓ Μικρότερες ή μεγαλύτερες περίοδοι διακοπής μπορεί να είναι απαραίτητες, ανάλογα με τον ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ που χρησιμοποιείται και το χρόνο ημίσειας ζωής του (π.χ. acenocoumarol και phenprocoumon έχουν βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής ενώ η warfarin έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής) και ανάλογα με την ευαισθησία του ασθενούς.
- ✓ Η διακοπή της χορήγησης των κουμαρινικών πρέπει να συνοδεύεται από την έναρξη χορήγησης HMMB σε θεραπευτική δόση.
- ✓ Η έναρξη της χορήγησης HMMB συστήνουμε να γίνεται 24 ώρες μετά την τελευταία δόση του ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ. Επίσης, πρέπει να μετράται καθημερινά το INR.
- ✓ Η HMMB συστήνουμε να χορηγείται σε θεραπευτική δόση. Τα προτεινόμενα σχήματα ζεύξης με HMMB είναι:
 - ο Enoxaparin 1 mg/Kg βάρους σώματος, δύο υποδόριες ενέσεις την ημέρα.
 - ο Dalteparin 100 anti-Xa IU/Kg βάρους σώματος, δύο υποδόριες ενέσεις την ημέρα.
 - ο Δεν συνιστούμε τη συστηματική μέτρηση της συγκέντρωσης της anti-Xa δραστηριότητας στο πλάσμα των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία ζεύξης με HMMB, εκτός αν αυτοί ανήκουν σε συγκεκριμένες υποομάδες που περιγράφονται σε προηγούμενο κεφάλαιο.
- ✓ Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική δόση HMMB ως θεραπεία ζεύξης, συστήνουμε να χορηγείται η τελευταία δόση HMMB 24 ώρες πριν την επέμβαση και κατά 50% μειωμένη σε σχέση με την ολική ημερήσια δόση (δηλαδή διακοπή της νυκτερινής δόσης)
- ✓ Η ενδοφλέβια χορήγηση θεραπείας ζεύξης με MKH συστήνουμε να διακόπτεται 4 ώρες πριν την επέμβαση.
- ✓ Σε ασθενείς στους οποίους το INR παραμένει $> 1,5$, 1–2 ημέρες πριν την επέμβαση συστήνουμε τη χορήγηση από του στόματος χαμηλής δόσης βιταμίνης Κ (1–2,5 mg)
- ✓ Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ελάσσονα χειρουργική επέμβαση και που λαμβάνουν θεραπευτική δόση HMMB ως θεραπεία ζεύξης, συστήνουμε την επανέναρξη της αγωγής με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ περίπου 24 ώρες μετά την επέμβαση, όταν το INR είναι $< 1,5$. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή σε επέμβαση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, η έναρξη της αγωγής με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

K θα πρέπει να καθυστερεί περίπου 48–72 ώρες μετά την επέμβαση και, εφόσον δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις αιμορραγίας και οι χρόνοι πήξης είναι φυσιολογικοί. Κατά την μετεγχειρητική περίοδο προτείνουμε να χορηγείται χαμηλή (προφυλακτική) δόση HMMB ή ακόμη και να να αποφεύγεται η χορήγηση θεραπείας ζεύξης μετά την επέμβαση. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K και στους οποίους χρειάζεται να αναστραφεί η υποπηκτικότητα προκειμένου να υποβληθούν σε μη προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, συστήνουμε τη χορήγηση χαμηλής δόσης βιταμίνης K (1–2,5 mg) ενδοφλεβίως ή από το στόμα. Η χορήγηση HMMB σε εξωτερικό ασθενή ως θεραπεία ζεύξης θα πρέπει να προτιμάται έναντι της ενδονοσοκομειακής MKH για λόγους κόστους νοσηλείας.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΖΕΥΞΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΒΑΛΒΙΔΑ ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ K

- ✓ Σε ασθενείς με μηχανική καρδιακή βαλβίδα ή κολπική μαρμαρυγή που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο αρτηριακού θρομβοεμβολικού επεισοδίου συστήνουμε τη χορήγηση θεραπείας ζεύξης με HMMB ή MKH σε θεραπευτικές δόσεις κατά τη διάρκεια προσωρινής διακοπής των κουμαρινικών.
- ✓ Σε ασθενείς με μέτριο κίνδυνο αρτηριακού θρομβοεμβολικού επεισοδίου συστήνουμε τη χορήγηση θεραπείας ζεύξης με θεραπευτική δόση HMMB έναντι άλλων επιλογών, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν προφυλακτική δόση HMMB ή καθόλου θεραπεία ζεύξης.
- ✓ Σε ασθενείς σε χαμηλό κίνδυνο για αρτηριακό θρομβοεμβολικό επεισόδιο συστήνουμε προφυλακτική δόση HMMB ή καθόλου θεραπεία ζεύξης έναντι άλλων επιλογών.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΖΕΥΞΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΘΕ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ

Σε ασθενείς με ΦΘΕ και υψηλό κίνδυνο υποτροπής της ΦΘΕ, συστήνουμε τη χορήγηση θεραπείας ζεύξης με HMMB ή MKH σε θεραπευτικές δόσεις μετά τη διακοπή των κουμαρινικών.

Σε ασθενείς σε μέτριο ή χαμηλό κίνδυνο ΦΘΕ προτείνουμε προφυλακτική δόση με HMMB ή MKH ή καθόλου θεραπεία ζεύξης .

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση και για τους οποίους υπάρχουν συστάσεις χορήγησης θρομβοπροφύλαξης κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, συστήνουμε τη χρήση του κατάλληλου αντιθρομβωτικού παράγοντα και της κατάλληλης δόσης κατά τη διάρκεια της επανέναρξης του από του στόματος αντιπηκτικού.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΗ ΛΟΧΕΙΑ: ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΘΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ Η ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Ο κίνδυνος ΦΘΕ κατά την κύηση και τη λοχεία

- ✓ Η εγκυμοσύνη και η λοχεία είναι δύο από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου ΦΘΕ.
- ✓ Η συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ επεισοδίων είναι 0,7 ανά 1.000 εγκύους.
- ✓ Ο κίνδυνος ΦΘΕ είναι έξι φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες.
- ✓ Ο κίνδυνος ΦΘΕ κατά την περίοδο της λοχείας είναι τρεις με τέσσερις φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο κίνδυνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- ✓ Η ΠΕ αποτελεί την πιο συχνή αιτία μητρικής θνητότητας κατά την εγκυμοσύνη και τη λοχεία.

Ποιές γυναίκες βρίσκονται σε κίνδυνο ΦΘΕ κατά την κύηση και τη λοχεία

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρείται μία φυσιολογική κατάσταση υπερπηκτικότητας, η οποία βοηθά στην διατήρηση της λειτουργίας του πλακούντα και συμβάλλει στον περιορισμό της αιμορραγίας κατά τον τοκετό. Όμως, εάν συνυπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου ΦΘΕ, η φυσιολογική υπερπηκτικότητα κατά την κύηση μπορεί να συμβάλει στη δημιουργία περιβάλλοντος που προδιαθέτει για θρόμβωση είτε του αγγειακού συστήματος του πλακούντα, είτε του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων.

Οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου ΦΘΕ που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη είναι:

- ✓ η ηλικία της μητέρας (> 35 ετών),
- ✓ η παχυσαρκία (βάρος σώματος > 80 Kg, BMI > 29),
- ✓ η δεύτερη καισαρική τομή,
- ✓ η πολυτοκία,
- ✓ η προεκλαμψία.

Οι συχνότερες αιτίες κληρονομικής θρομβοφιλίας που παρατηρούνται κατά την εγκυμοσύνη είναι:

- ✓ η μετάλλαξη G1691A του γονιδίου του παράγοντα V και η μετάλλαξη G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης,
- ✓ η ανεπάρκεια των φυσικών αναστολέων πήξης, (αντιθρομβίνη, πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S)
- ✓ τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII και του παράγοντα von Willebrand.

Επίκτητοι παράγοντες κινδύνου ΦΘΕ κατά την κύηση είναι:

- ✓ οι λοιμώξεις,
- ✓ η συνύπαρξη ενεργού καρκίνου ή συστηματικών νοσημάτων (π.χ. αυτοάνοσα νοσήματα),
- ✓ η φλεβική ανεπάρκεια,
- ✓ το ατομικό ιστορικό προηγούμενης ΦΘΕ,
- ✓ τα μέτρια έως υψηλά επίπεδα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΦΘΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

	Με ατομικό ιστορικό τεκμηριωμένης ΦΘΕ νόσου	Χωρίς ατομικό ιστορικό τεκμηριωμένης ΦΘΕ νόσου
Χωρίς κληρονομική θρομβοφιλία ή άλλον παράγοντα κινδύνου ΦΘΕ	Εάν το επεισόδιο ΦΘΕ σχετιζόταν με κάποιον εκλυτικό παράγοντα ή με κάποια αιτία που έδρασε για περιορισμένο χρόνο, δεν συστήνουμε τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης κατά την περίοδο της κύησης Συστήνουμε τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης με ΗΜΜΒ μετά τον τοκετό για 6 εβδομάδες. Εάν η προηγούμενη φλεβική θρόμβωση ήταν ιδιοπαθής ή συνέβη εξαιτίας κάποιου μόνιμου ενδογενούς παράγοντα κινδύνου ή οφειλόταν σε λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών, συστήνουμε τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης με ΗΜΜΒ κατά την κύηση, τουλάχιστον από την 8η–10η εβδομάδα της κύησης έως και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό	Δεν συστήνουμε τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης με ΗΜΜΒ κατά την εγκυμοσύνη, ούτε κατά την διάρκεια του τοκετού, ούτε μετά τον τοκετό. Η προηγηθείσα καισαρική τομή δεν θεωρείται πρόσθετος παράγοντας κινδύνου.

	Με ατομικό ιστορικό τεκμηριωμένης ΦΘΕ νόσου	Χωρίς ατομικό ιστορικό τεκμηριωμένης ΦΘΕ νόσου
Κληρονομική θρομβοφιλία	Συστήνουμε να χορηγείται θρομβοπροφύλαξη με HMMB από τη διάγνωση της εγκυμοσύνης έως και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.	Στους φορείς σοβαρής Θρομβοφιλίας (έλλειψη αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C ή πρωτεΐνης S, συνδυασμός της ετερόζυγης μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden με ετερόζυγη μετάλλαξη G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης, ομόζυγη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden ή ομόζυγη μετάλλαξη G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης). Συστήνουμε τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης με HMMB. Η έναρξη της θρομβοπροφύλαξης να γίνεται αμέσως μετά τη διάγνωση της κύησης και να συνεχίζεται έως και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Στις φορείς θρομβοφιλίας μετρίου κινδύνου (ετερόζυγη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden ή ετερόζυγη μετάλλαξη G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης) Συστήνουμε τη συστηματική και τακτική παρακολούθηση της ασθενούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την ενημέρωσή της για τη συμπτωματολογία της ΦΘΕ

	Με ατομικό ιστορικό τεκμηριωμένης ΦΘΕ νόσου	Χωρίς ατομικό ιστορικό τεκμηριωμένης ΦΘΕ νόσου
Παρουσία παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη	Συστήνουμε να χορηγείται θρομβοπροφύλαξη με HMMB από τη διάγνωση της εγκυμοσύνης έως και 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.	Σε γυναίκες με έναν μεμονωμένο παράγοντα κινδύνου που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη δεν συστήνουμε τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης κατά τη διάρκεια της κύησης ή κατά τη λοχεία . Σε περίπτωση συνύπαρξης περισσοτέρων των δύο παραγόντων κινδύνου, προτείνουμε τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης με HMMB για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τον τοκετό Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όπου ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα υψηλός προτείνουμε η θρομβοπροφύλαξη να χορηγείται ήδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	Σε γυναίκες με διάγνωση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου συστήνουμε τη χορήγηση συνδυασμένης αντιθρομβωτικής θεραπείας με HMMB σε προφυλακτική δόση και χαμηλή δόση aspirin (75–100 mg ημερησίως) ξεκινώντας αμέσως μετά τη διάγνωση της εγκυμοσύνης και έως 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό Σε παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, χωρίς να ικανοποιούνται τα κλινικά κριτήρια που τεκμηριώνουν τη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (όπως ορίζονται από την πρόσφατη αναθεώρηση της International Society on Thrombosis and Haemostasis) δεν συστήνουμε τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης με HMMB και aspirin κατά την κύηση.	

ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟ

	Αντιθρομβωτικά φάρμακα	Δόση	Εναρξη και Διάρκεια
Τεκμηριωμένη <i>ΕΒΦΘ</i> ή ΠΕ ή <i>ΕΒΦΘ</i> και ΠΕ	Enoxaparin	100 anti-Xa IU/kg/12h σε ασθενείς με <i>ΕΒΦΘ</i> χωρίς συμπτώματα ΠΕ μπορεί να χορηγηθεί δόση 150 anti-Xa IU/kg μία φορά την ημέρα	Σε ασθενείς με υψηλή πιθανότητα ΦΘΕ συνιστάται η άμεση έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής με HMMB ή fondaparinux σε θεραπευτικές δόσεις και τη διατήρησή αυτής της αγωγής κατά την περίοδο αναμονής των αποτελεσμάτων του διαγνωστικού ελέγχου. Αν ο έλεγχος αποβεί αρνητικός για την ύπαρξη ΦΘΕ, η αντιπηκτική αγωγή διακόπτεται άμεσα. Σε ασθενείς με αντικειμενικά τεκμηριωμένη Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσο (<i>ΕΒΦΘ</i> ή/και ΠΕ) η αντιπηκτική αγωγή ξεκινά άμεσα με τη χορήγηση HMMB ή Fondaparinux και ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ. Η θεραπεία συνεχίζεται για περίπου 10 ημέρες, μέχρι το INR να σταθεροποιηθεί σε θεραπευτικά επίπεδα (2- 3). Σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο που παρουσιάζουν <i>ΕΒΦΘ</i> ή/και ΠΕ συστήνεται χορήγηση HMMB σε θεραπευτικές δόσεις για διάστημα 6 μηνών.
	Tinzaparin	175 anti-Xa IU/kg μία φορά την ημέρα	
	Bemiparin (Ivormax)	115 anti-Xa IU/kg μία φορά την ημέρα	
	Nadroparin	171 anti-Xa IU/kg s.c. μία φορά την ημέρα ή 85 anti-Xa IU/kg s.c. δύο φορές την ημέρα	
	Dalteparin	100 anti-Xa IU/kg s.c δύο φορές την ημέρα	
	Fondaparinux	7,5 mg s.c. μία φορά την ημέρα	
	Κλασσική ηπαρίνη (<i>Βαριά ΠΕ</i>)	400 – 800 IU/kg ημερησίως ενδοφλεβίως με σύρηγμα συνεχούς έγχυσης. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ώστε η ηπαριναιμία στο πλάσμα να είναι 0,3-0,6 IU/ml.	

	Αντιθρομβωτικά φάρμακα	Δόση	Έναρξη και Διάρκεια
	Ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ (κουμαρινικά παράγωγα)	✓ Σε ασθενείς με τεκμηριωμένη ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ συστήνουμε την έναρξη χορήγησης ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ την ίδια ημέρα με την έναρξη χορήγησης ΗΜΜΒ ή fondaparinux ή ΜΚΗ. ✓ Η θεραπεία με ΗΜΜΒ ή fondaparinux ή ΜΚΗ πρέπει να συνεχίζεται παράλληλα με τη χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ τουλάχιστον για 5 ημέρες και μέχρι το INR να είναι > 2 σε δύο μετρήσεις ✓ Στη δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΕ συνιστάται θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σε δόσεις που προκαλούν τιμές INR μεταξύ 2-3. ✓ Η διάρκεια της θεραπείας είναι 3- 6 μήνες. Σε ορισμένους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υπορτοπής, η θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ μπορεί να είναι μακροχρόνια.	