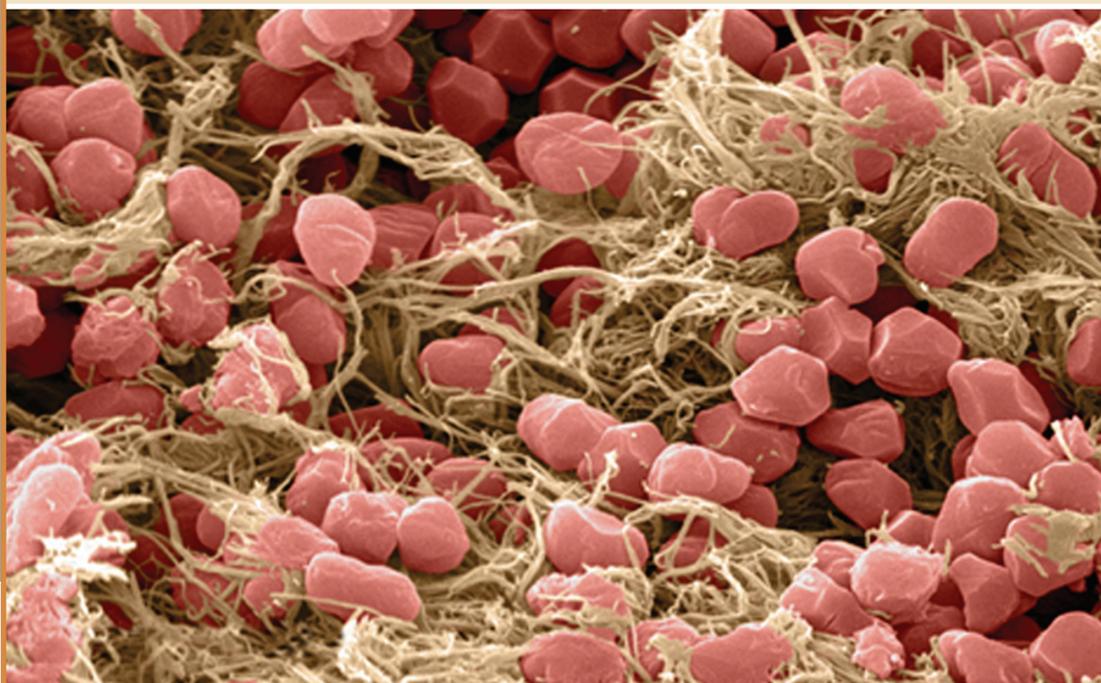


ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ



Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Πρόληψη της Φλεβικής Θρόμβωσης στην Ορθοπαιδική



ΑΘΗΝΑ 2009

Εικόνα εξωφύλλου:

Φωτογραφία θρόμβου από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

ISBN 978 960 990 050 8

© 2009 ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Φλέμιγκ 20, 151 23 Μαρούσι

Τηλ. 210 6854156, Fax 210 6854187

www.eexot.gr, email: info@eexot.gr, eexot@otenet.gr

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική, μερική ή περιληπτική, καθώς και η απόδοση κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του βιβλίου με οποιονδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του εκδότη. Σύμφωνα με το νόμο 2121/1993 και τους κανόνες του Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

**Κατευθυντήριες Οδηγίες
για την Πρόληψη
της Φλεβικής Θρόμβωσης
στην Ορθοπαιδική**

Αθήνα 2009

Πρόλογος

Από τα μέσα της δεκαετίας του '70 αναγνωρίστηκε ότι η φλεβική θρόμβωση αποτελεί σοβαρή επιπλοκή των νοσηλευόμενων ασθενών σε ορθοπαιδικές κλινικές. Η κύρια αιτία της μη αναγνώρισης του προβλήματος μέχρι τότε οφειλόταν στο γεγονός ότι η φλεβική θρόμβωση προσβάλλει τον ασθενή χωρίς τις περισσότερες φορές να εμφανίζει κλινικά συμπτώματα. Με άλλα λόγια οι ορθοπαιδικοί έβλεπαν μόνον την κορυφή του παγόβουνου.

Από τα τέλη της δεκαετίας του '70 όμως εκτεταμένες μεγάλες μελέτες ανέδειξαν την πραγματική έκταση του προβλήματος. Οι μελέτες αυτές ευαισθητοποίησαν τους ορθοπαιδικούς για την ύπαρξη του συγκεκριμένου κινδύνου και την ανάγκη προφύλαξης για την φλεβική θρόμβωση. Λίγο αργότερα παρουσιάστηκαν οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους, που παράλληλα με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ αποτέλεσαν για μια εικοσαετία την κύρια μέθοδο προφύλαξης της φλεβικής θρόμβωσης στους ορθοπαιδικούς ασθενείς. Τα τελευταία πέντε χρόνια ανακαλύφθηκαν νεώτερα φάρμακα για την προφύλαξη της ΦΘΕ και την τελευταία διαετία, δύο που χορηγούνται από του στόματος.

Ο Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας 2008, κ. Β. Μπιτούνης, αναγνώρισε την ανάγκη και τη σημασία να συντάξει η Εταιρεία για πρώτη φορά στην ιστορία της, κατευθυντήριες οδηγίες για συγκεκριμένα ορθοπαιδικά προβλήματα. Ένα από αυτά είναι η προφύλαξη της φλεβικής θρόμβωσης στους Ορθοπαιδικούς ασθενείς.

Προσωπικά αποτελεί ιδιαίτερη τιμή η ανάθεση της θέσεως του Προέδρου της

Επιστημονικής Επιτροπής. Η ευθύνη είναι μεγάλη. Η επιλογή των μελών της Επιστημονικής Επιτροπής έγινε μεταξύ συναδέλφων από το Πανεπιστήμιο, τα νοσοκομεία Ε.Σ.Υ. και ιδιωτικά νοσοκομεία. Όλοι οι συνάδελφοι που επελέγησαν ήταν βαθειά γνώστες του θέματος με μακρά Κλινική και πλούσια Ακαδημαϊκή εμπειρία. Θέλω να εκφράσω την βαθειά μου ευγνωμοσύνη σε όλα τα μέλη της Επιστημονικής Επιτροπής για τη συμμετοχή τους στην συγγραφή των κεφαλαίων του βιβλίου, την εξονυχιστική αναζήτηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας και για τις επί 10 μήνες άπειρες ώρες συνεδριάσεων προκειμένου να ολοκληρωθεί αυτή η προσπάθεια. Χωρίς τον ενθουσιασμό και την αφοσίωση τους δεν θα ήταν εφικτή η συγγραφή αυτού του βιβλίου.

Παράλληλα θέλω να ευχαριστήσω και όλα τα Μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής για τη σημαντική συμβολή τους με τις εύστοχες παρατηρήσεις τους.

Οι συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν αναρτηθεί στην ιστοσελίδα της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (www.eexot.gr) και θα ανανεώνονται κάθε χρόνο. Στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν εκτενείς κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της φλεβικής θρόμβωσης. Η ιδιαιτερότητα των οδηγιών της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας βασίζεται στις εξής διαφορές:

1. Κάθε σύσταση των κατευθυντήριων οδηγιών ακολουθείται από το βαθμό βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης τους. Η επιστημονική Επιτροπή καθόρισε τρεις βαθμούς τεκμηρίωσης των συστάσεων: ΙΣΧΥΡΗ, ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ και ΑΔΥΝΑΜΗ τεκμηρίωση.
2. Περιγράφονται με ακρίβεια τα δοσολογικά σχήματα των διαφόρων φαρμάκων και το ακριβές νοσοκομειακό κόστος στην Ελλάδα.
3. Υπάρχει αναφορά και προσπάθεια συστάσεων για ειδικούς πληθυσμούς: άτομα με προηγούμενη ΦΘΕ , εγχειρήσεις περιορισμένης επεμβατικότητας, επεμβάσεις άνω άκρου κ.ά.

4. Αναφέρονται τα νεώτερα αντιπηκτικά (αναστολείς του παράγοντα Χα και αναστολείς της θρομβίνης) με την αντίστοιχη σύσταση.

5. Στις περιπτώσεις που η σύσταση υποστηρίζεται από αδύναμη τεκμηρίωση η Επιστημονική Επιτροπή προβαίνει σε σχόλιο όπου αναφέρει την εκτίμησή της για το προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα. Το τελευταίο βασίζεται σε αναγωγή επιλογών από παρόμοια θεραπευτικά προβλήματα ή άποψη των μελών της.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες στη σύγχρονη ιατρική είναι η καταγραφή της επιστημονικής τεκμηρίωσης θεραπευτικών μεθόδων (evidence-based medicine) που προτείνεται να εφαρμόζονται στην κλινική πράξη. Αποτελούν εργαλείο για τον κλινικό γιατρό ο οποίος είναι ο μόνος υπεύθυνος για την χορήγηση της αγωγής στον ασθενή του.

Σάββας Β. Σουρμελής
Πρόεδρος Επιστημονικής Επιτροπής
s.sourmelis@hygeia.gr

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ-ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος

ΣΑΒΒΑΣ Β. ΣΟΥΡΜΕΛΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Β' ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ,
ΔΘΚ "ΥΓΕΙΑ", ΑΘΗΝΑ
s.sourmelis@hygeia.gr

Μέλη

ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗΣ ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Α' – ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ,
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ "ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΓΚ", ΑΘΗΝΑ
apanas@otenet.gr, a.p._anastasiadis@yahoo.gr

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Π. ΖΑΓΟΡΑΙΟΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ, ΑΘΗΝΑ
nikozago@yahoo.com

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΖΑΧΑΡΑΚΗΣ ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Α' – Β' ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ,
ΓΝΑ "Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ", ΑΘΗΝΑ
nzacharakis@yahoo.com

ΘΕΟΛΟΓΟΣ-ΘΕΟΦΑΝΗΣ
ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ,
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Γ' ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ,
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΤ, ΑΘΗΝΑ
thioanid6@gmail.com

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΛΙΛΙΚΑΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ, ΑΘΗΝΑ
alilikakis@yahoo.com

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΠΑΜΠΗΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ,
Α' ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ, ΠΓΝ "ΑΤΤΙΚΟΝ", ΑΘΗΝΑ
george.babis@gmail.com

ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΠΑΠΑΠΟΛΥΧΡΟΝΙΟΥ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ,
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΝΙΜΤΣ, ΑΘΗΝΑ
fstilian@nurs.uoa.gr

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΣΩΚΡΑΤΗΣ ΒΑΡΥΤΙΜΙΔΗΣ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, ΠΓΝ ΛΑΡΙΣΑΣ, ΛΑΡΙΣΑ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΔΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ, ΠΓΝ ΠΑΤΡΩΝ, ΠΑΤΡΑ
ΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ Β. ΖΟΥΜΠΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Α΄ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΠΓΝ "ΑΤΤΙΚΟΝ", ΑΘΗΝΑ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΠΕΤΑΝΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Γ΄ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΠΓΝ "ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ", ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
ΘΕΟΦΙΛΟΣ ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, ΠΓΝ ΛΑΡΙΣΑΣ, ΛΑΡΙΣΑ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Στ. ΚΟΡΡΕΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Γ΄ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΤ, ΑΘΗΝΑ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΛΙΖΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, ΠΓΝ ΛΑΡΙΣΑΣ, ΛΑΡΙΣΑ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΡΗΣ	ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ "ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ-ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ" Ε.Ε.Σ., ΑΘΗΝΑ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΑΧΑΙΡΑΣ	ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Δ΄ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΤ, ΑΘΗΝΑ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΙΧΟΣ	ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Δ΄ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ, ΑΘΗΝΑ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ε. ΜΠΕΡΗΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ, ΠΓΝ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ, ΙΩΑΝΝΙΝΑ
ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΜΠΤΟΥΝΗΣ	ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ, ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΑΘΗΝΑ
ΗΛΙΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ, ΠΓΝ ΠΑΤΡΩΝ, ΠΑΤΡΑ
ΠΕΡΙΚΛΗΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ	ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΑΠΘ, Α΄ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΠΓΝ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ "Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ", ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΕΤΣΑΤΩΔΗΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΠΓΝ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ "Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ", ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Ν. ΣΟΥΚΑΚΟΣ	ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ, ΑΘΗΝΑ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΦΕΡΟΥΣΗΣ	ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Η΄ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ, ΑΘΗΝΑ
ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Α΄ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΓΝ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ "Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ", ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΙΔΗΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Β΄ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ, ΠΓΝ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ "Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ", ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

Επεξηγήσεις συντομογραφιών

ΑΒΚ	Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ
ΑΣΦΑΠ	Αεροθάλαμοι Συμπίεσης Φλεβών Άκρου Ποδός
ΕΒΦΘ	Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση ¹
ΗΜΜΒ	Ηπαρίνη Μικρού Μοριακού Βάρους
ΚΔΣ	Κάλτσες Διαβαθμισμένης Συμπίεσης
ΟΑΓ	Ολική Αρθροπλαστική Γόνατος
ΟΑΙ	Ολική Αρθροπλαστική Ισχίου
ΠΕ	Πνευμονική Εμβολή
ΣΔΣΑ	Συσκευή Διαλείπουσας Συμπίεσης με Αέρα
ΦΘΕ	Φλεβική Θρομβο-Εμβολή ²
ΑΑΟΣ	American Academy of Orthopaedic Surgeons
ΑCCP	American College of Chest Physicians
DVT	Deep Vein Thrombosis
ΕΜΕΑ	European Medicines Agency
GCS	Graduated Compression Stockings
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia
INR	International Normalized Ratio
IPC	Intermittent Pneumatic Compression
LDUH	Low Dose Unfractionated Heparin
LIT	Limited Incision Techniques
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
MIS	Minimally Invasive Surgery
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PE	Pulmonary Embolism
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPC	Summary of Product Characteristics
UFH	Unfractionated Heparin
VKA	Vitamin K Antagonist
VFP	Venous Foot Pump ³
VTE	Venous ThromboEmbolism

¹ Η ΕΒΦΘ διακρίνεται σε άνωθεν του γόνατος (θρόμβωση της ιγνυακής ή κεντρικότερης φλέβας) και κάτωθεν του γόνατος (θρόμβωση φλέβας περιφερικά της ιγνυακής).

² Ο γενικός όρος ΦΘΕ περιλαμβάνει τόσο τη συμπτωματική όσο και την ασυμπτωματική ΕΒΦΘ και ΠΕ.

³ Συνώνυμο του FIT: Foot Impulse Technology.

Περιεχόμενα

ΜΕΡΟΣ Α

Γενικά Θέματα Φλεβικής Θρόμβωσης και Θρομβοπροφύλαξης	17
1. Μηχανισμός Πήξεως	19
2. Φλεβική Θρομβοεμβολή	23
• Επιδημιολογικά στοιχεία και Παθογένεια	23
• Η ανάγκη για θρομβοπροφύλαξη στην Ορθοπαιδική	26
3. Παράγοντες Κινδύνου Φλεβικής Θρομβοεμβολής.....	29
4. Βαθμολόγηση Οδηγιών Θρομβοπροφύλαξης	35
5. Μηχανικές Μεθόδους Θρομβοπροφύλαξης	37
• Φίλτρα Κάτω Κοίτης Φλέβας.....	38
6. Φαρμακευτική Θρομβοπροφύλαξη	41
• Ασπιρίνη.....	41
• Ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ	44
• Μη-Κλάσματοποιημένη (Κλασική) Ηπαρίνη.....	47
• Ηπαρίνες Μικρού Μοριακού Βάρους	48
• Θρομβοκυτοπενία από ηπαρίνη.....	51
• Συνθετικός Πεντασακχαρίτης	53
• Νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά	55

ΜΕΡΟΣ Β

Θρομβοπροφύλαξη ανά Ομάδα Ορθοπαιδικών Παθήσεων/Επεμβάσεων ..59

7. Θρομβοπροφύλαξη στην Ολική Αρθροπλαστική Ισχίου61
8. Θρομβοπροφύλαξη στην Ολική Αρθροπλαστική Γόνατος75
9. Θρομβοπροφύλαξη σε Κάταγμα του Ισχίου.....85
10. Θρομβοπροφύλαξη στους Πολυτραυματίες και στο Μείζον Τραύμα...93
11. Θρομβοπροφύλαξη στις Οξείες Κακώσεις Νωτιαίου Μυελού.....101
12. Θρομβοπροφύλαξη στη Χειρουργική
Σπονδυλικής Στήλης (εκτός τραύματος)107
13. Θρομβοπροφύλαξη στην Αρθροσκοπική Χειρουργική του Γόνατος..111
14. Θρομβοπροφύλαξη στις Μεμονωμένες
Κακώσεις Κάτωθεν του Γόνατος115
15. Θρομβοπροφύλαξη στη Χειρουργική Άνω Άκρου119

ΜΕΡΟΣ Γ

Ειδικά Θέματα Θρομβοπροφύλαξη121

16. Ασπιρίνη: Η Αμφιλεγόμενη Θρομβοπροφύλαξη123
17. Περιοχική Αναισθησία και Αντιθρομβωτικά Φάρμακα.....127
18. Θρομβοπροφύλαξη στις Εγχειρήσεις
Περιορισμένης Επεμβατικότητας133
19. Θρομβοπροφύλαξη σε Ασθενείς με Προηγθείσα
Φλεβική Θρομβοεμβολή135
20. Εγκυμοσύνη και Θρομβοπροφύλαξη137

Αντί Επιλόγου139

Παράρτημα.....141

ΜΕΡΟΣ Α

Γενικά Θέματα Φλεβικής Θρόμβωσης και Θρομβοπροφύλαξης

1

Μηχανισμός Πήξεως

Η πήξη του αίματος είναι μια σύνθετη διεργασία, που συνίσταται στη διαδοχική ενεργοποίηση διαφόρων παραγόντων, που βρίσκονται στο αίμα σε ανενεργό κατάσταση. Η ακολουθία των αντιδράσεων, όπου ένας ενεργοποιημένος παράγοντας ενεργοποιεί τον άληθον και ούτω καθεξής, ονομάζεται καταρράκτης της πήξεως και διακρίνεται σε δύο οδούς, την ενδογενή (I) και την εξωγενή (II) (σχήμα 1).

- I. Η πρώτη πρωτεΐνη του πλάσματος στην ενδογενή οδό της πήξεως είναι ο παράγοντας XII και ενεργοποιείται σε παράγοντα XIIa, όταν έλθει σε επαφή με συγκεκριμένου τύπου επιφάνειες, όπως οι ίνες κολληαγόνου, που βρίσκονται κάτω από κατεστραμμένο ενδοθήλιο. Στη συνέχεια ενεργοποιούνται διαδοχικά οι παράγοντες XI, IX, για να ενεργοποιηθεί τελικά ο παράγοντας X σε Xa.
- II. Η εξωγενής οδός της πήξεως αρχίζει με μια πρωτεΐνη, τον ιστικό παράγοντα (Tissue Factor - TF), που εντοπίζεται στην εξωτερική κυτταρική μεμβράνη διαφόρων κυττάρων. Η οδός αυτή ενεργοποιείται σε μεγάλο βαθμό σε τραύματα όπως τα κατάγματα ισχίου. Όταν η αγγειακή βλάβη προκαλεί διακοπή της συνέχειας του ενδοθηλίου, ο ιστικός παράγοντας δεσμεύει μια πρωτεΐνη του πλάσματος, τον παράγοντα VII, η οποία ενεργοποιείται σε παράγοντα VIIa, ενεργοποιώντας με τη σειρά τους το παράγοντα X σε Xa. Επιπλέον, καταλύει την ενεργοποίηση του παράγοντα IX, συμμετέχοντας και στην ενδογενή οδό.

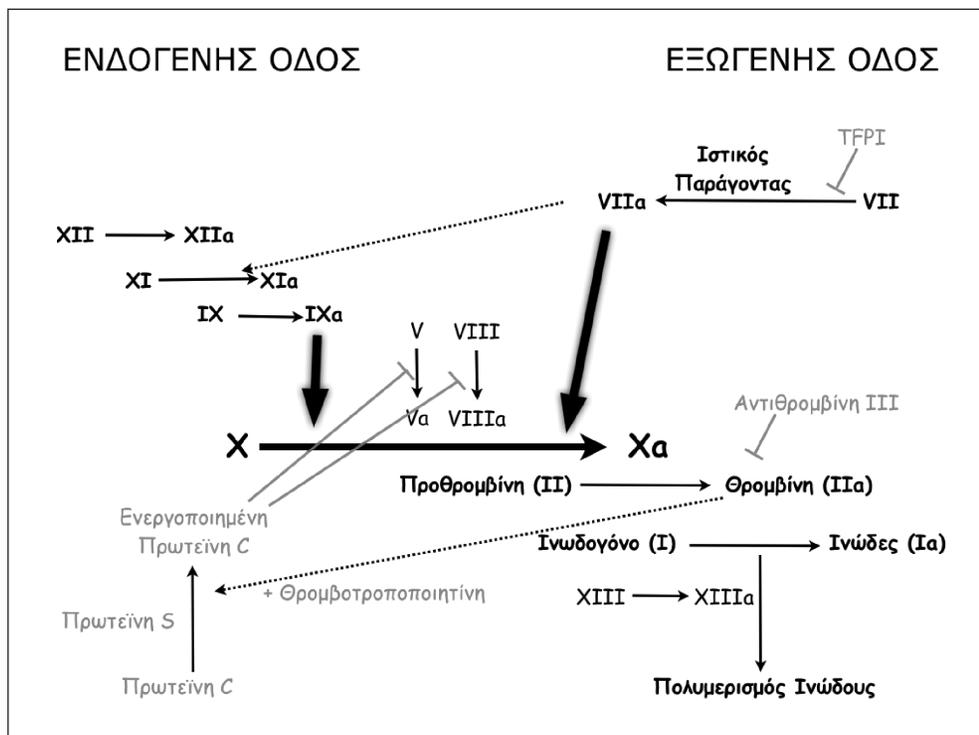
Συνοψίζοντας η πήξη μπορεί να γίνει είτε με την ενεργοποίηση του παράγοντα XII, είτε με τη δημιουργία του συμπλέγματος ιστικού παράγοντα - παράγοντα VIIa. Οι δύο οδοί συναντώνται στον παράγοντα X, του οποίου η ενεργοποιημένη μορφή Xa, καταλύει τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, η οποία καταλύει κατόπιν τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες.

Ο σχηματισμός θρόμβου θα ήταν ανεξέλεγκτος, αν δεν υπήρχαν συστήματα αναστολής του καταρράκτη της πήξεως σε κρίσιμα σημεία του. Υπάρχουν τρεις τουλάχιστον διαφορετικοί μηχανισμοί που αντιτάσσονται στο σχηματισμό ενός θρόμβου.

Ο πρώτος αντιπηκτικός μηχανισμός χρησιμοποιεί μια πρωτεΐνη του πλάσματος, τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor -TFPI), που εκκρίνεται κατά κύριο λόγο από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η ουσία αυτή δεσμεύεται στα συμπλέγματα ιστικού παράγοντα - παράγοντα VIIa και αναστέλλει την ικανότητα αυτών των συμπλεγμάτων να δημιουργούν τον παράγοντα Xa.

Ο δεύτερος αντιπηκτικός μηχανισμός διεγείρεται από τη θρομβίνη. Η θρομβίνη συνδέεται με έναν υποδοχέα των ενδοθηλιακών κυττάρων που λέγεται θρομβοτροποποιητίνη (thrombomodulin). Η σύνδεση της με τη θρομβίνη ενεργοποιεί μία ειδική πρωτεΐνη του πλάσματος, την πρωτεΐνη C, η οποία σε συνδυασμό με μια ακόμη πρωτεΐνη του πλάσματος, την πρωτεΐνη S, αδρανοποιεί τους παράγοντες VIIIa και Va.

Ο τρίτος αντιπηκτικός μηχανισμός σχετίζεται με μια πρωτεΐνη του πλάσματος, την αντιθρομβίνη III, που αδρανοποιεί την θρομβίνη και άλλους παράγοντες της πήξεως.



Σχήμα 1. Ο καταρράκτης της πήξεως. Τα μαύρα τόξα αναπαριστούν τη διαδοχική ενεργοποίηση των παραγόντων της πήξεως, ξεκινώντας από τον παράγοντα XII (ενδογενής οδός) ή τον παράγοντα VII (εξωγενής οδός) και καταλήγοντας στο ινώδες (Ia). Οι γκρι γραμμές αναπαριστούν τα σημεία δράσης των αντιπηκτικών μηχανισμών, ενώ οι μαύρες διακεκομμένες γραμμές τις πρόσθετες οδούς ενεργοποίησης παραγόντων πήξεως.

2

Φλεβική Θρομβοεμβολή

Επιδημιολογικά στοιχεία και Παθολογία

Η Φλεβική Θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) είναι ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας που συχνά διαφεύγει της διάγνωσης και οδηγεί σε αιφνίδιο θάνατο.

Μία πρόσφατη μελέτη¹ από την ομάδα VITAE (Venous Thromboembolism Impact Assessment Group in Europe), καθόρισε ένα επιδημιολογικό μοντέλο, για να υπολογίσει την ετήσια επίπτωση της ΦΘΕ στην Ευρώπη. Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξε είναι ότι ετησίως 648.019 ασθενείς πάσχουν από Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση (ΕΒΦΘ), 434.723 ασθενείς πάσχουν από Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ) και 610.138 από μεταθρομβωτικό σύνδρομο. Επίσης, υπολόγισε ότι ο συνολικός αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με τη ΦΘΕ ανέρχεται σε 543.454 ετησίως, αριθμός υπερδιπλάσιος σε σχέση με τον ετήσιο αριθμό θανάτων που προκαλούν αθροιστικά το AIDS (5860 θανάτους), ο καρκίνος του μαστού (86831 θανάτους), ο καρκίνος του προστάτη (63636 θανάτους) και τα τροχαία δυστυχήματα (53599 θανάτους). Το 93% των θανάτων που συμβαίνουν ετησίως και σχετίζονται με τη ΦΘΕ είναι αποτέλεσμα αιφνίδιας ΠΕ ή μη διαγνωσμένης ΕΒΦΘ. Μόνο το 7% των θανάτων που σχετίζονται με τη ΦΘΕ είχε ορθά διαγνωσθεί. Το 63% των θρομβοεμβολικών επεισοδίων παρατηρείται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και θα μπορούσε να είχε προληφθεί με την κατάλληλη αντιθρομβωτική προφύλαξη. Τα επιδημιολογικά αυτά στοιχεία συμφωνούν με αντίστοιχα από μελέτες στις ΗΠΑ^{2,3}.

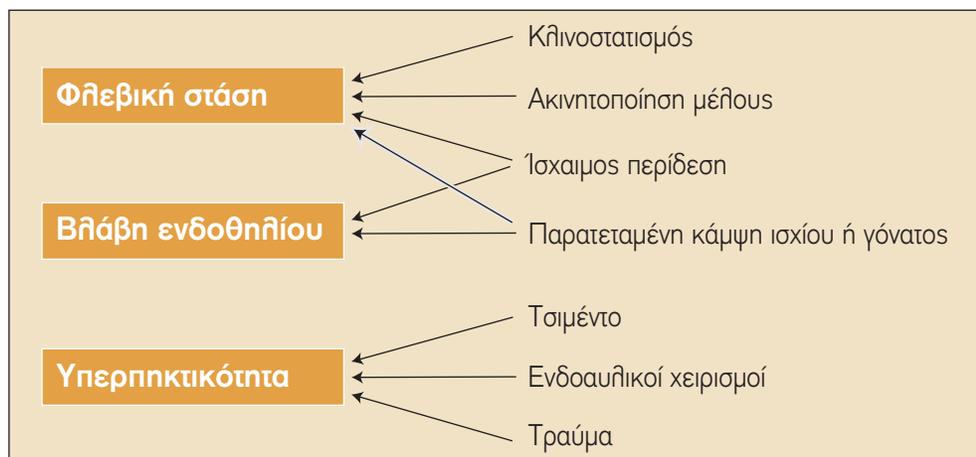
Σύμφωνα με τη μελέτη ENDORSE (Epidemiologic International Day for the

Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting), σε σύνολο 68183 ασθενών από 358 νοσοκομεία σε 32 χώρες, το 52% των νοσηλευόμενων ασθενών ήταν σε υψηλό κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης και μόνο στους μισούς από αυτούς (58,5% των χειρουργικών ασθενών και 39,5% των παθολογικών ασθενών) χορηγήθηκε κάποια μορφή θρομβοπροφύλαξης⁴. Από τα δεδομένα αυτά προκύπτει ότι οι κλινικοί ιατροί δεν έχουν αντιληφθεί το μέγεθος του κινδύνου που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς τους. Σοβαρότερη βέβαια συνέπεια της ΦΘΕ αποτελεί η θανατηφόρος ΠΕ. Εκτός όμως από αυτήν, άλλες σοβαρές συνέπειες της μη προληφθείσας ΕΒΦΘ που αυξάνουν τη νοσηρότητα και επιβαρύνουν τις υπηρεσίες υγείας είναι⁵:

- Το χρόνιο μεταθρομβωτικό σύνδρομο καθώς 25% των φλεβικών ελκών οφείλονται σε προηγθείσα ΕΒΦΘ.
- Η πνευμονική υπέρταση.
- Ο αυξημένος κίνδυνος ΕΒΦΘ στο μέλλον. Ένας στους δέκα ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ΕΒΦΘ θα εμφανίσει υποτροπή μέσα στα πρώτα δύο χρόνια.
- Το κόστος των διαγνωστικών εξετάσεων.
- Οι κίνδυνοι από τη θεραπεία της ΦΘΕ και
- Το κόστος της θεραπείας της ΦΘΕ. Το κόστος νοσηλείας των ασθενών με ΦΘΕ στις ΗΠΑ είναι συγκρίσιμο με αυτό των ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου και μεγαλύτερο από αυτό των ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ η ΦΘΕ αποτελεί τη συχνότερη αιτία επανεισαγωγής στο Νοσοκομείο μετά από αρθροπλαστική του ισχίου.

Ως παθογενετικός μηχανισμός της δημιουργίας θρόμβου στο φλεβικό δίκτυο εξακολουθεί να θεωρείται και σήμερα η παρουσία ενός ή περισσότερων από τους τρεις παράγοντες που περιέγραψε ο Virchow τον 19ο αιώνα: η φλεβική στάση, η βλάβη του ενδοθηλίου και η υπερπηκτικότητα (σχήμα 2).

Οι περισσότεροι από τους θρόμβους αυτούς είναι ασυμπτωματικοί και λύνονται αυτομάτως χωρίς περαιτέρω επακόλουθα. Σε μερικούς ωστόσο ασθενείς, η συνεχιζόμενη φλεβική στάση λόγω του μακρόχρονου περιορισμού της κινητικότητας, η βλάβη του ενδογενούς αντιπηκτικού ή ινωδολυτικού συστήματος, η



Σχήμα 2. Η τριάδα του Virchow στην Ορθοπαιδική

διαταραγμένη φλεβική λειτουργία ή συνδυασμός των ανωτέρω παραγόντων επιτρέπουν την επέκταση ενός προϋπάρχοντος «σιωπηλού» θρόμβου ή τη δημιουργία ενός νέου. Ο θρόμβος αυτός μπορεί με τη σειρά του να προκαλέσει συμπτώματα, λόγω φλεβικής απόφραξης ή εμβολής στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα τη συμπτωματική ΕΒΦΘ και την ΠΕ αντίστοιχα, τις δύο μορφές της ΦΘΕ⁶.

Ειδικά, στους ορθοπαιδικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες επεμβάσεις των κάτω άκρων:⁷

- Η φλεβική στάση μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα της θέσης του σκέλους κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης⁸, ενός εντοπισμένου μετεγχειρητικού οιδήματος ή της περιορισμένης κινητικότητας μετεγχειρητικά. Κατά τη διάρκεια της αρθροπλαστικής του ισχίου ελαττώνεται σημαντικά η χωρητικότητα των φλεβών του σκέλους και η φλεβική ροή, γεγονός που επιτείνεται κατά τη δημιουργία του εξαρθήματος και κατά την τοποθέτηση της μηριαίας πρόθεσης. Στην αρθροπλαστική του γόνατος, η φλεβική στάση προκαλείται από τη χρήση ισχαιμου περιίδεσης αλλά και από τη θέση του γόνατος κατά τη διάρκεια της επέμβασης σε κάμψη και υπεξάρθρωμα.
- Η βλάβη του ενδοθηλίου μπορεί να προκληθεί από τη θέση και τους χειρισμούς στο σκέλος κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

- Ιστική θρομβοπλασίνη και άλλοι παράγοντες της πήξης απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και συγκεντρώνονται σε περιοχές φλεβικής στάσης. Μια σχετική κατάσταση υπερπηκτικότητας αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης ή τραυματισμού, καθώς η απώλεια αίματος έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων αντιθρομβίνης III και την αναστολή του ινωδολυτικού συστήματος.

Η ανάγκη για θρομβοπροφύλαξη στην Ορθοπαιδική

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις (ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος, χειρουργική καταγμάτων της περιοχής του ισχίου) αντιπροσωπεύουν μια ομάδα ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΕΒΦΘ. Χωρίς τη χρήση θρομβοπροφύλαξης, η επίπτωση της διαπιστωμένης με φλεβογράφημα ΕΒΦΘ, μετά από μείζονα ορθοπαιδική επέμβαση, είναι 40-60% και της άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ 10-30%^{5,6,9}.

Η συμπτωματική ΦΘΕ οφείλεται είτε α. σε ασυμπτωματική ΕΒΦΘ που δημιουργήθηκε κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο και επεκτάθηκε μετά τη διακοπή της θρομβοπροφύλαξης, είτε β. σε νέο θρόμβο που εμφανίσθηκε στην περίοδο της αποκατάστασης. Παρουσιάζεται δε συνήθως μετά την έξοδο από το νοσοκομείο του ορθοπαιδικού ασθενούς. Σε μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική ισχίου, 20% των ασθενών με αρνητικό φλεβογράφημα κατά την έξοδό τους, ανέπτυξαν ΕΒΦΘ μέσα στις επόμενες τρεις εβδομάδες¹⁰.

Καθώς δεν υπάρχει τρόπος αναγνώρισης των ορθοπαιδικών ασθενών που θα εμφανίσουν συμπτωματική ΦΘΕ¹¹, συνιστάται η χρήση θρομβοπροφύλαξης σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις των κάτω άκρων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών^{5,6}:

- α. Η θρομβοπροφύλαξη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της συνοδικής ΕΒΦΘ και της άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ.
- β. Η θρομβοπροφύλαξη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της συμπτωματικής

ΕΒΦΘ ενώ υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι είναι αποτελεσματική και στην πρόληψη της θανατηφόρου ΠΕ.

γ. Η πρόληψη της ΕΒΦΘ προλαμβάνει την ΠΕ.

δ. Η εφαρμογή θρομβοπροφύλαξης είναι αποδεδειγμένα οικονομικά επωφελής. Σε ότι αφορά τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών από την θρομβοπροφύλαξη, τα στοιχεία από διπλές τυφλές μελέτες και μετααναλύσεις, έχουν δείξει μικρή ή μηδενική αύξηση των ποσοστών της κλινικά σημαντικής αιμορραγίας με τη χρήση προφυλακτικών δόσεων Ηπαρινών Μικρού Μοριακού Βάρους (ΗΜΜΒ), Ανταγωνιστών της Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) ή κλασικής ηπαρίνης σε χαμηλές δόσεις. Με άλλα λόγια υπάρχουν πλέον ισχυρές αποδείξεις ότι με την κατάλληλη χρήση της θρομβοπροφύλαξης εξασφαλίζεται η επιθυμητή σχέση προσδοκώμενου οφέλους – πιθανού κινδύνου^{5,6}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
2. Anderson FA Jr Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcieer A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-938.
3. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585-593.
4. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FA Jr; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multi-national cross-sectional study. *Lancet.* 2008;371:387-94.
5. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:338S-400S.

6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
7. Lieberman JR, Hsu WK. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:2097-2112.
8. Planès A, Vochelle N, Fagola M. Total hip replacement and deep vein thrombosis. A venographic and necropsy study. *J Bone Joint Surg Br*. 1990 Jan;72(1):9-13.
9. Cordell-Smith JA, Williams SC, Harper WM, Gregg PJ. Lower limb arthroplasty complicated by deep venous thrombosis: prevalence and subjective outcome. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86:99-101.
10. Planès A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996;348:224-228.
11. Beksac B, Della Valle AG, Salvati EA. Thromboembolic disease after total hip arthroplasty: who is at risk? *Clin Orthop* 2006; 453:211-224.

3

Παράγοντες Κινδύνου Φλεβικής Θρομβοεμβολής

Τα τελευταία τριάντα χρόνια έχει πραγματοποιηθεί σημαντική πρόοδος στην έρευνα και στην ανάπτυξη αντιθρομβωτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση της φλεβοθρόμβωσης. Η επιστημονική αυτή πρόοδος ωστόσο, δεν συνοδεύτηκε και από την αντίστοιχη μείωση της συχνότητας της ΦΘΕ, κυρίως εξαιτίας της αύξησης του πληθυσμού που εκτίθεται σε παράγοντες κινδύνου (π.χ. χειρουργικές επεμβάσεις σε μεγαλύτερες ηλικίες, κακοήθειες, κ.ά.)¹.

Όλοι οι ορθοπαιδικοί ασθενείς πρέπει να εκτιμώνται εξατομικευμένα όσον αφορά στον κίνδυνο ΦΘΕ με βάση την ορθοπαιδική πάθηση και την πιθανή χειρουργική θεραπεία της, αλλήλα και την ύπαρξη πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΕΒΦΘ αναγράφονται στον Πίνακα 1. Έχει βρεθεί ότι όλοι οι ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου, ενώ το 40 % έχει τουλάχιστον 3 ή περισσότερους.

Παράγοντες Κινδύνου Εμφάνισης ΕΒΦΘ

<input type="radio"/> Ηλικία
<input type="radio"/> Παχυσαρκία
<input type="radio"/> Μείζον Τραύμα
<input type="radio"/> Χειρουργική Επέμβαση
<input type="radio"/> Νοσηλεία
<input type="radio"/> Αναισθησία
<input type="radio"/> Ακινητοποίηση
<input type="radio"/> Ιστορικό Τεκμηριωμένης ΦΘΕ
<input type="radio"/> Κακοήθεια και Θεραπεία Κακοήθειας
<input type="radio"/> Κύηση και Λοχεία
<input type="radio"/> Ορμονικές Θεραπείες (πχ αντισυλληπτικά)
<input type="radio"/> Επίκτητη ή Κληρονομική Θρομβοφιλία
<input type="radio"/> Θρομβωτικές Παθήσεις-Καταστάσεις
<input type="radio"/> Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας
<input type="radio"/> Φλεβική Ανεπάρκεια Κάτω Άκρων

Πίνακας 1.

Αναλυτική παρουσίαση των παραγόντων κινδύνου του Πίνακα 1:

Ηλικία: Η ετήσια επίπτωση της ΦΘΕ είναι 1/10000 για ηλικίες μικρότερες των 40 ετών, αυξάνεται σε 1/1000 για ηλικίες μεταξύ 60 και 70 ετών και αυξάνεται ακόμα περισσότερο σε 1/100 για ηλικίες άνω των 80 ετών²⁻⁷.

Παχυσαρκία: Ο κίνδυνος φλεβοθρόμβωσης αυξάνεται κατά τρεις φορές, όταν ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index - BMI) είναι μεγαλύτερος του 30²⁻⁷.

Μείζον Τραύμα - Χειρουργική Επέμβαση - Νοσηλεία: Χειρουργικές επεμβάσεις, πολυτραυματίες, τραυματισμοί κάτω άκρων, οξείες παθολογικές καταστάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης κατά 10 φορές².

Αναισθησία: Η γενική αναισθησία έχει δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ΦΘΕ από την επισκληρίδια / υπαραχνοειδή αναισθησία^{2,8}.

Ακινητοποίηση: Η παρατεταμένη κατάκλιση άνω των τριών ημερών και η τοποθέτηση γύψινου επιδέσμου κάτω άκρου αυξάνουν τον κίνδυνο ΦΘΕ. Η παραπληγία χαρακτηριστικά αυξάνει τον κίνδυνο ΦΘΕ κατά 10 φορές².

Ιστορικό Τεκμηριωμένης Φλεβοθρόμβωσης: Το ετήσιο ποσοστό υποτροπής της ΦΘΕ είναι 5% και αυξάνεται περαιτέρω, όταν πραγματοποιείται κάποια χειρουργική επέμβαση^{2,9}.

Κακοήθεια: Η παρουσία κακοήθειας και η θεραπεία της (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία) αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης κατά επτά φορές².

Κύηση και Λοχεία: Η κύηση και η λοχεία αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης κατά 5-10 φορές^{2,10}.

Ορμονικές Θεραπείες: Οι ορμονικές θεραπείες (όπως αντισυλληπτικά, θεραπείες υποκατάστασης) αυξάνουν τον κίνδυνο ΦΘΕ κατά 3-6 φορές².

Επίκτητη ή Κληρονομική Θρομβοφιλία: όπως έλλειψη πρωτεϊνών C και S, αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, έλλειψη αντιθρομβίνης III, μετάλλαξη του παράγοντα V (Leiden), αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαινουρία, επίδραση φαρμάκων κ.α.^{11,12}

Θρομβωτικές Καταστάσεις - Παθήσεις: όπως φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, οξείες παθολογικές καταστάσεις, μυελιοϋπερπλαστικά σύνδρομα, νεφρωτικό σύνδρομο².

Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας: Η ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα αυξάνει τον κίνδυνο ΦΘΕ έως και έξι φορές (όπως σε περιπτώσεις χορήγησης χημειοθεραπείας, παρεντερικής σίτισης και τοποθέτησης βηματοδότη)¹³.

Φλεβική Ανεπάρκεια Κάτω Άκρων: Ο κίνδυνος ΦΘΕ αυξάνεται κατά 1,5 φορά, όταν πραγματοποιούνται ορθοπαιδικές επεμβάσεις, ενώ εκλείπει όταν η φλεβική ανεπάρκεια έχει αντιμετωπισθεί χειρουργικά^{2,7}.

Η εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου για ΦΘΕ μας επιτρέπει να ταξινομήσουμε τους ασθενείς σε κατηγορίες ανάλογα με τη βαρύτητα της χειρουργικής επέμβασης, την ηλικία και την παρουσία παραγόντων κινδύνου¹⁴:

Χαμηλού Κινδύνου:

- Ασθενείς μικρότεροι των 40 ετών, που υποβάλλονται σε μικρής βαρύτητας χειρουργική επέμβαση, χωρίς επιπλέον παράγοντες κινδύνου

Μετρίου Κινδύνου:

- Ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας, που υποβάλλονται σε μικρής βαρύτητας χειρουργική επέμβαση και έχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου
- Ασθενείς ηλικίας 40-60 ετών, που υποβάλλονται σε μικρής ή μέτριας βαρύτητας χειρουργική επέμβαση χωρίς επιπλέον παράγοντες κινδύνου

Υψηλού Κινδύνου:

- Ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, που υποβάλλονται σε μικρής ή μέτριας βαρύτητας χειρουργική επέμβαση
- Ασθενείς ηλικίας 40-60 ετών, που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση και έχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου

Πολύ Υψηλού Κινδύνου:

- Ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας, που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση και έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου
- Αρθροπλαστική ισχίου
- Αρθροπλαστική γόνατος
- Κάταγμα ισχίου
- Πολυτραυματίας
- Τραυματισμός Νωτιαίου Μυελού

ΣΧΟΛΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: Στην ορθοπαιδική, δεν υπάρχει σαφής καθορισμός των εννοιών μικρής, μέτριας και μεγάλης βαρύτητας χειρουργικών επεμβάσεων. Αντίθετα, σύμφωνα με το *International Consensus Statement* του 1997¹⁵, στις υπόλοιπες χειρουργικές ειδικότητες, μικρής βαρύτητας επεμβάσεις ορίζονται οι επεμβάσεις με χρονική διάρκεια μικρότερη των 45 λεπτών και μεγάλης βαρύτητας επεμβάσεις ορίζονται όλες οι ενδοκοιλιακές επεμβάσεις ή όσες έχουν διάρκεια μεγαλύτερη των 45 λεπτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kearon C. Natural History of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122-130
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Prophylaxis of Venous Thromboembolism. A National Clinical Guideline. Οκτώβριος 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62>
Αναζήτηση Δεκέμβριος 2008.
3. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86:452-463.
4. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
5. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232:155-60.
6. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep vein thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154:861-6.
7. Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, Turner RM, Bertina RM, Turpie AG, Mannucci PM. Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. *European Concerted Action on Thrombosis. Thromb Haemost* 1999; 81:879-86.
8. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ* 2000 16;321(7275):1493.

9. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1-7.
10. Chulinal SD and Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009;101:428-438.
11. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996;76:824-34.
12. Greaves M and Baglin T. Laboratory testing for heritable thrombophilia: impact on clinical management of thrombotic disease (annotation). *Br J Haematol* 2000; 109:609-703
13. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
14. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:338S-400S.
15. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol.* 1997 Mar;16(1):3-38.

4

Βαθμολόγηση Οδηγιών Θρομβοπροφύλαξης

Όλες σχεδόν οι προσπάθειες έκδοσης οδηγιών για την αποφυγή της ΦΘΕ χρησιμοποιούν κάποιας μορφής βαθμολόγηση της ισχύος των οδηγιών¹⁻⁵. Ο τρόπος βαθμολόγησης μπορεί να στηρίζεται:

1. στο επίπεδο τεκμηρίωσης (level of evidence) των μελετών στην βιβλιογραφία που υποστηρίζουν τη συγκεκριμένη οδηγία,
2. στην εξισορρόπηση μεταξύ οφέλους και κινδύνου/κόστους (benefit-risk/cost balance) μίας θεραπείας στην κλινική πράξη με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία ή
3. σε συνδυασμό των ανωτέρω με τη χρήση βασικών κατηγοριών και υποκατηγοριών.

Επιλέξαμε να προτείνουμε ένα απλό τρόπο βαθμολόγησης των συστάσεων που θα στηρίζεται στο επίπεδο της βιβλιογραφικής τεκμηρίωσής τους, ώστε να είναι πιο εύκολα κατανοητός και κατά συνέπεια μεταφερόμενος στην κλινική πράξη. Επίσης επιλέξαμε να μην χρησιμοποιήσουμε αλφαριθμητικά στοιχεία για τον χαρακτηρισμό των συστάσεων αλλά επιθετικούς προσδιορισμούς οι οποίοι αναφέρονται στην ισχύ της τεκμηρίωσης, ήτοι: 1. ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ για τη χρήση, ή μη χρήση, μιας αγωγής, 2. ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ και 3. ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ.

Η θεμελίωση των προαναφερθέντων συστάσεων έχει ως εξής:

ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ: στηρίζεται σε σταθερά αποτελέσματα από προοπτικές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (prospective, randomised, controlled trials) πέραν της μίας, σε καλά σχεδιασμένες μετα-αναλύσεις (meta-analyses) και συστηματικές ανασκοπήσεις (systematic reviews).

ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ: στηρίζεται σε προοπτικές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με λιγότερο σταθερά αποτελέσματα και / ή με κάποια μεθοδολογικά προβλήματα.

ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ: στηρίζεται σε καλά σχεδιασμένες μελέτες παρατήρησης (observational studies), τυχαιοποιημένες μελέτες μικρού αριθμού ασθενών με μεθοδολογικά προβλήματα, σε σειρές ασθενών και σε αναγωγή αποτελεσμάτων από άλλες μελέτες.

Η σύσταση υποβαθμίζεται όταν πρόκειται για μελέτες φάσης II και φάσης III έγκρισης νέων φαρμάκων από εθνικούς και διεθνείς οργανισμούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Pauker SG and Schünemann HJ. Grades of Recommendations for Antithrombotic Agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:123-131.
2. Prevention and treatment of venous thromboembolism International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2006;25:101-61.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. NICE clinical guideline No. 46:1-160. Απρίλιος 2007 <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG46> (αναζήτηση Δεκέμβριος 2008).
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Prophylaxis of Venous Thromboembolism. A National Clinical Guideline. Οκτώβριος 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62> (αναζήτηση Δεκέμβριος 2008).
5. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Guideline on Prevention of Pulmonary Embolism in Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty. <http://www.aaos.org/research/guidelines/PEguide.asp> (αναζήτηση Μάιος 2009).

5

Μηχανικές Μεθόδοι Θρομβοπροφύλαξης

Εκτός από τις φαρμακευτικές μεθόδους προφύλαξης, υπάρχουν και μηχανικές οι οποίες κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες:

1. Στις κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης των κάτω άκρων (ΚΔΣ) (Graduated Compression Stockings - GCS)
2. Στις συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης των κάτω άκρων με αέρα (ΣΔΣΑ) (Intermittent Pneumatic Compression - IPC)
3. Στους αεροθαλάμους συμπίεσης των φλεβών του άκρου ποδός (ΑΣΦΑΠ) (Venous Foot Pumps - VFP)

Οι μέθοδοι αυτές αποσκοπούν στη μείωση της φλεβικής στάσης και στην αύξηση της φλεβικής επιστροφής. Δεν αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας και έχουν απόλυτη ένδειξη στις περιπτώσεις που αντενδείκνυται η χρήση των φαρμακευτικών μεθόδων προφύλαξης¹.

Η εμπειρία από τη χρήση των μηχανικών μέσων προφύλαξης είναι εξαιρετικά περιορισμένη συγκριτικά με την ανάλογη εμπειρία από τη χρήση των φαρμακευτικών μεθόδων¹. Οι μελέτες σύγκρισης των μηχανικών και των φαρμακευτικών μέσων προφύλαξης είναι περιορισμένες και αναφέρονται σε μικρούς πληθυσμούς ασθενών^{1,3-6}. Υπάρχουν, όμως, πολλή μελέτες στη βιβλιογραφία, που αναφέρονται στη χρήση των μηχανικών μεθόδων σε συνδυασμό με τις φαρμακευτικές και αποδεικνύουν ότι βελτιώνουν την προφύλαξη της ΦΘΕ^{1,7-10}. Παράλληλα, δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες των διαφόρων κατηγοριών αθλή και προϊόντων της ίδιας κατηγορίας μηχανικών μέσων προφύλαξης¹.

Στις περιπτώσεις, κατά τις οποίες χρησιμοποιούνται μηχανικά μέσα προφύλαξης, πρέπει να διασφαλίζεται η επιλογή του κατάλληλου μεγέθους, η σωστή εφαρμογή αλληλά και η συμμόρφωση του ασθενούς στις οδηγίες ορθής χρήσης. Επίσης, τα μηχανικά μέσα δεν πρέπει να εμποδίζουν την κινητοποίηση του ασθενούς^{1,11}. Το αναγνωρισμένο πρόβλημα των μηχανικών μέσων προφύλαξης είναι η αδυναμία συμμόρφωσης των ασθενών στην ορθή χρήση τους. Σύμφωνα με τις οδηγίες του NICE¹¹, ο σωστός τρόπος χρήσης των καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης είναι η εφαρμογή τους από την ημέρα εισαγωγής του ασθενούς, η 24ωρη χρήση τους και η αφαίρεσή τους μόνο για 30 λεπτά την ημέρα (κατά τη διάρκεια του μπάνιου ή κατά τη βιάδισι). Σε περίπτωση κατά την οποία δεν είναι δυνατή η εφαρμογή των καλτσών μηρού πρέπει να τοποθετούνται αντίστοιχες γόνατος. Οι ΚΔΣ (GCS) πρέπει να προσφέρουν συμπίεση 18 mm Hg στην περιοχή της ποδοκνημικής, 14 mm Hg στη μεσότητα της κνήμης και 8 mm Hg στο άνω τριτημόριο του μηρού. Τα άλλα μέσα μηχανικής θρομβοπροφύλαξης μπορούν να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά ή και σε συνδυασμό με τις ΚΔΣ (GCS). Οι αντενδείξεις στην εφαρμογή ΚΔΣ (GCS) είναι: η περιφερική αρτηριακή νόσος, η αρτηριοσκλήρυνση, η βαριά περιφερική νευροπάθεια, το μεγάλο οίδημα κάτω άκρων, το πνευμονικό οίδημα, το οίδημα κάτω άκρων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, οι τοπικές δερματικές παθήσεις και λοιμώξεις, η σοβαρή δυσμορφία του κάτω άκρου και δείκτης πίεσης doppler (doppler pressure index) μικρότερος από 0.8.

Φίλτρα Κάτω Κοίλης Φλέβας

Τα φίλτρα αυτά τοποθετούνται στη κάτω κοίλη φλέβα ώστε να αποτρέψουν μηχανικά την προώθηση εμβόλων και την πιθανή ΠΕ. Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου για ΠΕ και συνοδεύονται από βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές (επιπλοκές λόγω της τεχνικής τοποθέτησής τους, απόφραξη της κάτω κοίλης φλέβας, μετακίνηση του φίλτρου, κα)^{1,12,13}. Η χρήση αφαιρούμενων φίλτρων έχει μειώσει σημαντικά τις επιπλοκές αυτές, αν και η αφαίρεσή τους δεν είναι πάντα τεχνικά εφικτή ή εύκολη^{1,13,14}.

Η κλινική εφαρμογή των φίλτρων κάτω κοίτης φλέβας δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς βιβλιογραφικά, καθώς δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Επιπλέον, δεν έχουν συγκριθεί εκτενώς με τις ήδη υπάρχουσες επιτυχημένες μεθόδους θρομβοπροφύλαξης¹. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι το ποσοστό εμφάνισης ΠΕ μειώνεται σημαντικά βραχυπρόθεσμα, αλλά δεν διαφοροποιείται μακροπρόθεσμα, αμφισβητώντας τη προφυλακτική τους ικανότητα^{1,12}. Τέλος, τα φίλτρα κάτω κοίτης φλέβας δεν μειώνουν το ποσοστό εμφάνισης ΕΒΦΘ, αλλά αντιθέτως το αυξάνουν^{12,15}. Συνεπώς, η χρήση τους δεν ενδείκνυται στο γενικό πληθυσμό αλλά σε εξειδικευμένες περιπτώσεις με κλινικά επιβεβαιωμένα ΕΒΦΘ, πολύ υψηλό κίνδυνο ΠΕ και αδυναμία χρήσης άλλων μεθόδων θρομβοπροφύλαξης^{1,12,15}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
2. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr, Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:929-938.
3. Hull RD, Raskob GE, Gent M, McLoughlin D, Julian D, Smith FC, Dale NI, Reed-Davis R, Lofthouse RN, Anderson C. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990;263:2313-2317.
4. Francis CW, Pellegrini VD Jr, Marder VJ, Totterman S, Harris CM, Gabriel KR, Azodo MV, Leibert KM. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1992; 267:2911-2915.
5. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, Didier D, Schneider PA. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement: randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81:654-659.
6. Schulz SL, Stechemesser B, Seeberger U, Meyer D, Kesselring C. Graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism in surgical patients in the age of low molecular weight heparins. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2363-2365.

7. Silbersack Y, Taute BM, Hein W, Podhaisky H. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip and knee replacement: low-molecular-weight heparin in combination with intermittent pneumatic compression. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:809-812.
8. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, Baigent C. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 2005; 9:1-78.
9. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention: a meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost* 2005; 94:1181-1185.
10. Kalodiki EP, Hoppensteadt DA, Nicolaides AN, Fareed J, Gill K, Regan F, al-Kutoubi A, Cunningham DA, Birch R, Harris N, Hunt D, Johnson J, Marx C. Deep venous thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin and elastic compression in patients having total hip replacement: a randomised controlled trial. *Int Angiol* 1996;15:162-168.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. NICE clinical guideline No. 46:1-160. Απρίλιος 2007 <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG46> (αναζήτηση Δεκέμβριος 2008).
12. W. Geerts, Oliva V, Massicotte P. Inferior Vena Cava Filters. Clinical Guides by the "The Thrombosis Interest Group of Canada". Available at: <http://www.tigc.org/eguidelines/VenaCava.htm> (αναζήτηση Ιούλιος 2009).
13. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR, McNally M, Jacoby RC, Link D, Janczyk RJ, Ivascu FA, McCann M, Obeid F, Hoff WS, McQuay N Jr, Tieu BH, Schreiber MA, Nirula R, Brasel K, Dunn JA, Gambrell D, Huckfeldt R, Harper J, Schaffer KB, Tominaga GT, Vinces FY, Sperling D, Hoyt D, Coimbra R, Rosengart MR, Forsythe R, Cothren C, Moore EE, Haut ER, Hayanga AJ, Hird L, White C, Grossman J, Nagy K, Livaudais W, Wood R, Zengerink I, Kortbeek JB. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007;62:17-25.
14. Antevil JL, Sise MJ, Sack DI, Sasadeusz KJ, Swanson SM, Rivera L, Lome BR, Weingarten KE, Kaminski SS. Retrievable vena cava filters for preventing pulmonary embolism in trauma patients: a cautionary tale. *J Trauma* 2006;60:35-40.
15. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d' Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*, 2005;112:416-422.

6

Φαρμακευτική Θρομβοπροφύλαξη

ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Το παλαιότερο και πιο γνωστό μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες έχει ως δραστικό συστατικό το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Πέρα από την αναλγητική, αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη δράση της, αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ο μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή δράσης των ενζύμων κυκλιοοξυγενάση COX-1 και COX-2, τα οποία καταλύουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών.

Η ασπιρίνη απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα και η βιοδιαθεσιμότητα της είναι 40-50%¹. Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της οφείλεται στην αναστολή της δράσης του ενζύμου COX-1, ξεκινά μία ώρα από τη χορήγησή της και η διάρκειά της είναι όση η διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων. Ο μέσος χρόνος ζωής των αιμοπεταλίων είναι 8-10 ημέρες και σε καθημερινή βάση αντικαθίσταται το 10-12% του πληθυσμού τους^{2,3}.

Οι συχνότερες παρενέργειες της χρόνιας λήψης της ασπιρίνης είναι από το πεπτικό σύστημα (δυσπεπτικά ενοχλήματα, καύσος, επιγαστρική δυσφορία, πεπτικό έλκος, γαστρορραγία) και σπανιότερα σημειώνονται αλλεργικές αντιδράσεις και εσωτερικές αιμορραγίες. Δεν πρέπει να λαμβάνεται από άτομα με έλλειψη του ενζύμου G6PD, καθώς και από άτομα κάτω των 16 ετών, διότι υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου Reye.

Η ασπιρίνη είναι το κατ'εξοχήν φάρμακο πρόληψης της αρτηριακής θρόμβωσης⁴, και λόγω του χαμηλού θεραπευτικού κόστους, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως και

για την πρόληψη της ΦΘΕ⁵. Ωστόσο, υπάρχει σκεπτικισμός γύρω από την ευρύτερη κλινική της χρήση⁶. Οι μελέτες που προτείνουν τη χρήση της ως προφύλαξη της ΦΘΕ έχουν αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα^{7,8}, ενώ άλλες αποδεικνύουν ότι η ασπιρίνη δεν προσφέρει επαρκή προφύλαξη κατά της ΦΘΕ^{5,9-12}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pedersen A, Fitzgerald G. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclo-oxygenase. *N Engl J Med* 1984; 311:1206-1211.
2. Cerskus A, Ali M, Davies B, McDonald JW. Possible significance of small numbers of functional platelets in a population of aspirin-treated platelets in vitro and in vivo. *Thromb Res* 1980; 18:389-397.
3. O'Brien J. Effects of salicylates on human platelets. *Lancet* 1968 13;1(7546):779-83.
4. Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl):234S-264S.
5. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. *Lancet* 2000; 355:1295-1302 *Analg* 2001; 93:853-858.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
7. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994;308:235-246.
8. Cohen AT, Skinner JA, Kakkar VV. Antiplatelet treatment for thromboprophylaxis: a step forward or backwards? *BMJ* 1994; 309:1213-1215.
9. McKenna R, Galante J, Bachmann F, Wallace DL, Kaushal PS, Meredith P. Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression. *BMJ* 1980; 280:514-517.
10. Powers PJ, Gent M, Jay RM, Julian DH, Turpie AG, Levine M, Hirsh J. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med* 1989; 149:771-774

11. Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty: pneumatic planter compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78:826-834.
12. Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS, Powers PJ, Levine MN, Geerts WH, Jay RM, Leclerc J, Neemeh JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparinoid orgaran is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation* 1996; 93:80-84.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ^{1,2}

Οι Ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) οφείλουν την αντιπηκτική τους δράση στην αναστολή της μετατροπής του εποξειδίου της βιταμίνης Κ σε βιταμίνη ΚΗ₂. Αυτό επιφέρει ανεπάρκεια παραγωγής βιταμίνης Κ από το ηπατοκύτταρο και έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αιμοστατικά ελαττωματικών, των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ πρωτεϊνών της πήξεως (προθρομβίνη, παράγοντες VII, IX και X).

Στην Ελλάδα ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος ΑΒΚ είναι η ασενοκουμαρόλη (acenocoumarol – Sintrom[®], NOVARTIS). Ωστόσο, το φάρμακο αναφοράς της κατηγορίας των ΑΒΚ στη διεθνή βιβλιογραφία είναι η ουαρφαρίνη (warfarin – Panwarfin[®], ABBOTT). Τα δύο αυτά φάρμακα έχουν διαφορετικό χρόνο ημισείας ζωής (8-11 ώρες η ασενοκουμαρόλη έναντι 2,5 ημερών της ουαρφαρίνης) και θεωρούνται μη ανταλλάξιμα μεταξύ τους.

Οι ΑΒΚ χορηγούνται από το στόμα και απορροφώνται ταχέως και σχεδόν πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια τους συνδέονται στενά με την αντιπηκτική ανταπόκριση σε αυτήν. Καθώς η σχέση δόσης – αντιπηκτικής δράσης τους διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο, ο καθορισμός της δόσης γίνεται μετά από συχνό έλεγχο του χρόνου προθρομβίνης (PT), ώστε να αποφευχθεί η υπερ- ή υποδοσολογία. Η πλέον αξιόπιστη παράμετρος για την εργαστηριακή παρακολούθηση της πήξεως σε ασθενείς που λαμβάνουν ΑΒΚ είναι ο Διεθνής Προσαρμοσμένος Λόγος (International Normalized Ratio – INR). Κατά τη θρομβοπροφύλαξη με ουαρφαρίνη στην Ορθοπαιδική Χειρουργική, συνιστάται η επίτευξη τιμής INR μεταξύ 2 και 3, με τιμή στόχο το 2,5. Κατά τη θρομβοπροφύλαξη όμως με τη χρήση ασενοκουμαρόλης, είναι πιθανό να αρκεί και να είναι ασφαλέστερη η επίτευξη τιμής INR στα επίπεδα του 2, καθώς η ασενοκουμαρόλη αποτελεί πιο ευαίσθητο φάρμακο από την ουαρφαρίνη. Η αντιπηκτική δράση των ΑΒΚ μπορεί να επηρεασθεί από τη διατροφή, τη λήψη άλλων φαρμάκων, τους γενετικούς παράγοντες και την πτωχή συμμόρφωση του ασθενούς.

Με την έναρξη της χορήγησης ουαρφαρίνης η αντιπηκτική της δράση καθυστερεί μέχρι οι φυσιολογικοί εξαρτώμενοι από τη βιταμίνη Κ παράγοντες της πήξεως να αντικατασταθούν από ελαττωματικούς. Ανάλογα και με τη χορηγούμενη δόση, η καθυστέρηση αυτή μπορεί να κυμαίνεται από δύο έως επτά ημέρες. Εάν απαιτείται ταχεία αντιπηκτική δράση, πρέπει αρχικά να γίνει συγχορήγηση και κλασικής ή μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνης. Με την έναρξη χορήγησης ουαρφαρίνης σε δόση 5 mg ημερησίως επιτυγχάνεται συνήθως τιμή INR πλησίον του 2 σε περίπου τέσσερις έως πέντε ημέρες. Η συγχορήγηση της κλασικής ηπαρίνης ή ΗΜΜΒ συνήθως διακόπτεται όταν το INR βρίσκεται εντός των ορίων του επιθυμητού εύρους τιμών για τουλάχιστον δύο ημέρες. Μέτρηση του INR γίνεται καθημερινά μέχρι τη σταθεροποίηση του σε τιμές μεταξύ 2 έως 3. Ακολούθως, η εργαστηριακή παρακολούθηση γίνεται δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα για τις επόμενες μία έως δύο εβδομάδες και στη συνέχεια ακόμη λιγότερο συχνά, ανάλογα με τη σταθερότητα των αποτελεσμάτων του INR. Όταν το INR παραμένει σταθερό, οι έλεγχοι μπορεί να μειωθούν σε συχνότητα και να γίνονται σε μεσοδιαστήματα έως και τεσσάρων εβδομάδων. Εάν απαιτηθεί τροποποίηση της δόσης, ο κύκλος των συχνότερων ελέγχων του INR επαναλαμβάνεται μέχρι να επιτευχθεί εκ νέου μια σταθερή αντιπηκτική ανταπόκριση.

Η αιμορραγία αποτελεί τη συνθέστερη παρενέργεια των ΑΒΚ. Η συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου κυμαίνεται από λιγότερο του 2% ανά έτος, όταν η παρακολούθηση γίνεται σε ειδικά ιατρεία αντιπηκτικής αγωγής, μέχρι 4-5% ανά έτος, με τη συνήθη ιατρική παρακολούθηση. Μια ασυνήθης αλλά σοβαρή επιπλοκή της χρήσης ΑΒΚ είναι η νέκρωση του δέρματος (warfarin necrosis) η οποία οφείλεται σε εκτεταμένη θρόμβωση των φλεβιδίων και τριχοειδών του υποδορίου ιστού. Τυπικά εμφανίζεται μεταξύ τρίτης και όγδοης ημέρας από την έναρξη της αγωγής, όταν τα επίπεδα των πρωτεϊνών C και S έχουν ελαττωθεί ενώ τα επίπεδα των παραγόντων της πήξεως είναι ακόμη φυσιολογικά. Η αντιπηκτική δράση της ουαρφαρίνης μπορεί να αναστραφεί με τη χορήγηση βιταμίνης Κ, ή σε περιπτώσεις σοβαρής αιμορραγίας, με τη χορήγηση πλάσματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D and Brandt JT. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. Chest 1998;114:445S-469S.
2. ΕΘΝΙΚΟ ΣΥΝΤΑΓΟΛΟΓΙΟ 2007: 2.8.2 Αντιπηκτικά από το στόμα, σελ. 135-136. <http://www.eof.gr/web/guest/gnf> (αναζήτηση Αύγουστος 2009).

ΜΗ-ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ (ΚΛΑΣΙΚΗ) ΗΠΑΡΙΝΗ^{1,2}

Η φυσική ηπαρίνη είναι ένα ετερογενές μίγμα μυκοποηλισακχαριδών διαφορετικού μήκους αλυσίδων και συνεπώς διαφορετικού μοριακού βάρους. Αυτή η “μη κλασματοποιημένη” φαρμακευτική ηπαρίνη (UFH, unfractionated heparin) αποτελείται από αλυσίδες μοριακού βάρους από 5000 έως πάνω από 40000 Dalton (μέσος όρος 20000 Dalton). Η κλασική ηπαρίνη προσδένεται στην αντιθρομβίνη μέσω μίας μοναδικής αλληλεπίδρασης πεντασακχαριδών και καταλύει την απενεργοποίηση του παράγοντα Χα και άλλων παραγόντων πήξεως. Προσδένεται επίσης σε κύτταρα και άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος, αποκτώντας απρόβλεπτες φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν και σε μη-αιμορραγικές παρενέργειες, όπως η οστεοπόρωση (λόγω της επίδρασης στον οστικό μεταβολισμό) και η αυτοάνοση θρομβοκυτοπενία από ηπαρίνη (HIT) (εξαιτίας της ικανότητας της να προκαλέσει αυτοάνοση ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων). Η ηπαρίνη δεν απορροφάται με την από του στόματος χορήγηση και πρέπει να χορηγηθεί παρεντερικά (ενδοφλέβια με αντλία, σε συνεχή ή bolus έγχυση, ή υποδόρια). Η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης μπορεί ταχέως να αντιστραφεί με τη χορήγηση θειϊκής πρωταμίνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM and Weitz JI. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133;141-159.
2. Prevention and treatment of venous thromboembolism International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2006;25:101-161.

ΗΠΑΡΙΝΕΣ ΜΙΚΡΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ^{1, 2}

Οι Ηπαρίνες Μικρού Μοριακού Βάρους (ΗΜΜΒ) (Low Molecular Weight Heparin - LMWH) προέρχονται από την μη-κλάσματοποιημένη ηπαρίνη με χημική ή ενζυματική διάσπαση. Έχουν το ένα τρίτο του μοριακού της βάρους, με εύρος 2000 έως 9000 Dalton και μέσο μοριακό βάρος 4000 έως 5000 Dalton. Τα διάφορα σκευάσματα ΗΜΜΒ παρασκευάζονται με διαφορετικούς τρόπους διάσπασης και διαφέρουν, τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό, στις φαρμακοκινητικές και αντιπηκτικές τους ιδιότητες, ούτως ώστε να μη θεωρούνται ανταλλάξιμα μεταξύ τους. Η διάσπαση της ηπαρίνης παρέχει μικρού μοριακού βάρους τεμάχια που έχουν μικρότερη προσδεσιμότητα στα κύτταρα και τις πρωτεΐνες. Η μικρότερη αυτή συνάφεια εξηγεί τις διαφορές των ΗΜΜΒ με την ηπαρίνη.

Χορηγούνται σε σταθερές ή προσαρμοσμένες στο βάρος δόσεις για την θρομβοπροφύλαξη και σε προσαρμοσμένες στο βάρος δόσεις για θεραπευτική χρήση. Ένας περιορισμός-μειονέκτημα των ΗΜΜΒ είναι η κάθαρση τους από τους νεφρούς με αποτέλεσμα να παρατείνεται ο χρόνος ημισείας ζωής τους σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ο εργαστηριακός έλεγχος (επίπεδα αντί-Χα) δεν είναι απαραίτητος. Συνιστάται ενδεχομένως μόνο σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχει αντίδοτο των ΗΜΜΒ. Η θειική πρωταμίνη και ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναστολή των αιμορραγικών επιπλοκών τους³. Οι ΗΜΜΒ έχουν μεγαλύτερη ανασταλτική δράση στον παράγοντα Χα από ό,τι στη θρομβίνη και δεσμεύονται λιγότερο στα κύτταρα και τις πρωτεΐνες από την ηπαρίνη. Συνεπώς, τα διάφορα σκευάσματα ΗΜΜΒ έχουν πιο προβλέψιμες φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες, έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής από την ηπαρίνη και έχουν μικρότερο κίνδυνο μη-αιμορραγικών επιπλοκών (η συχνότητα HIT είναι τρεις φορές μικρότερη). Οι ΗΜΜΒ μπορούν να χορηγηθούν μία ή δύο φορές ημερησίως με υποδόρια έγχυση χωρίς εργαστηριακή παρακολούθηση της πήξεως. Η μέτρηση, ωστόσο του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι απαραίτητη για την πρόληψη της άνοσης θρομβοκυτοπενίας τύπου II, όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

Οι ΗΜΜΒ που κυκλοφορούν σήμερα στην Ελλάδα είναι: Dalteparin sodium

(Fragmin[®], Pfizer), Enoxaparin (Clexane[®], Sanofi Aventis), Nadroparin (Fraxiparine[®], Glaxo Smith Kline), Tinzaparin sodium (Innohep[®], Leo) και Bemiparin sodium (Ivor[®], BIANEΞ) (Πίνακας 2). Το ημερήσιο κόστος των ΗΜΜΒ υπολογισμένο με βάση την νοσοκομειακή τιμή της φθηνότερης συσκευασίας, όπως αυτή καθορίζεται από το Υπουργείο Ανάπτυξης (Ιούλιος 2009), κυμαίνεται από 2,5 έως 3 €. Δεν υπάρχουν μελέτες σύγκρισης των ΗΜΜΒ μεταξύ τους όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια τους. Αξίζει να σημειωθεί

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ	ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΑ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ (υποδόρια)			
	Έναρξης και ημέρας χειρουργείου	Από την πρώτη μετεχειρητική ημέρα		
Dalteparin (Fragmin [®])	το βράδυ προ χειρουργείου: 5000 IU το βράδυ μετά το χειρουργείο: 5000 IU	5000 IU άπαξ ημερησίως		
	2 ώρες προ- και 4 – 8 ώρες μετεχειρητικά: 2500 IU	5000 IU άπαξ ημερησίως		
	4-8 ώρες μετεχειρητικά: 2500 IU	5000 IU άπαξ ημερησίως		
Enoxaparin (Clexane [®])	12 - 24 ώρες προεχειρητικά 40 mg	40 mg άπαξ ημερησίως		
	12 ± 3 ώρες μετεχειρητικά 30 mg	30 mg δισ ημερησίως		
Nadroparin (Fraxiparine [®])	12 ώρες προ- και 12 ώρες μετεχειρητικά: (<50 kg: 0,2 ml, 50-69 kg: 0,3 ml, >70kg: 0,4ml)	Μέχρι την 3η ημέρα	Μετά την 3η ημέρα	
		< 50 kg	0,2 ml	0,3 ml
		50 – 69 kg	0,3 ml	0,4 ml
		> 70 kg	0,4 ml	0,6 ml
Tinzaparin (Innohep [®])	2-12 ώρες προεχειρητικά 4500 IU	4500 IU		
	2-12 ώρες προεχειρητικά 50 IU/kg	50 IU/kg		
Bemiparin (Ivor [®])	2 ώρες προεχειρητικά 3500 IU	3500 IU		
	6 ώρες μετεχειρητικά 3500 IU	3500 IU		

Πίνακας 2. Συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα των ΗΜΜΒ που κυκλοφορούν στην Ελληνική αγορά

ότι η βιβλιογραφία δεν είναι εξίσου πλούσια για όλα τα σκευάσματα των ΗΜΜΒ. Δεν μπορούν συνεπώς να ανταλλάσσονται μεταξύ τους αδιάκριτα, αλλά πρέπει να χρησιμοποιούνται με βάση την ένδειξη και τη δοσολογία για την οποία υπάρχει τεκμηρίωση. Στις περιπτώσεις όπου αυτή δεν υπάρχει γίνεται αναγωγή από τα υπάρχοντα δεδομένα^{4,5}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM and Weitz JI. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133;141-159.
2. Prevention and treatment of venous thromboembolism International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101-161.
3. Crowther MA and Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008 111: 4871-4879.
4. Fareed J, Jeske W, Fareed D, Clark M, Wahi R, Adiguzel C, Hoppensteadt D. Are all low molecular weight heparins equivalent in the management of venous thromboembolism? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2008 Oct;14(4):385-92.
5. Adiguzel C, Jeske WP, Hoppensteadt D, Walenga JM, Bansal V, Fareed J. Structural and Functional Characterization of Low-molecular-weight Heparins: Impact on the Development of Guidelines for Generic Products. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 Apr;15(2):137-44.

ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΟΠΕΝΙΑ ΑΠΟ ΗΠΑΡΙΝΗ

Υπάρχουν δύο μορφές θρομβοκυτοπενίας μετά από χρήση ηπαρινών (heparin induced thrombocytopenia, HIT): οι τύπου-I και II. Η θρομβοκυτοπενία τύπου I είναι ήπια (100.000-130.000 αιμοπετάλια). Η τυπική της εμφάνιση είναι μία με τέσσερεις ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής. Οι εξετάσεις για αντισώματα κατά της ηπαρίνης είναι αρνητικές. Δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων ενώ δεν χρίζει ειδικής αγωγής ή διακοπή της ηπαρίνης¹.

Η θρομβοκυτοπενία από ηπαρίνη τύπου II (HIT-II) εμφανίζεται συνήθως μετά την πέμπτη ημέρα από την έναρξη της ηπαρινοθεραπείας². Η εμφάνιση του συνδρόμου είναι ανεξάρτητη από τον τύπο της χρησιμοποιηθείσας ηπαρίνης (με τη χορήγηση HMMB η συχνότητα HIT είναι τρεις φορές μικρότερη σε σχέση με την κλασική ηπαρίνη), την οδό χορήγησης ή τη δόση³. Η διάγνωση του τίθεται με την επισήμανση θρομβοκυτοπενίας και παρουσίας αντισωμάτων στην ηπαρίνη⁴. Ένας τροποποιημένος ορισμός, ειδικά για τους χειρουργημένους ορθοπαιδικούς ασθενείς, απαιτεί πτώση των αιμοπεταλίων κατά 50% σε σχέση με την μετεγχειρητική μέγιστη τιμή⁵. Μετά την διακοπή της ηπαρίνης, ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα συνήθως⁶ σε πέντε έως επτά ημέρες. Υπολογίζεται ότι παρουσιάζεται σε 1-5% των ασθενών που λαμβάνουν κλασική ηπαρίνη⁷.

Οι σοβαρότερες επιπλοκές του συνδρόμου, που εμφανίζονται σε ποσοστό έως 30% των πασχόντων είναι οι αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις. Προκαλείται ισχαιμία στα άκρα (με πιθανή νέκρωση τους) ή σε ζωτικά όργανα, με πιθανή πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο⁸. Συχνότερες θέσεις αρτηριακής θρόμβωσης είναι το κάτω άκρο, ο εγκέφαλος και η καρδιά. Στο φλεβικό δίκτυο συχνότερες θρομβώσεις είναι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων και η πνευμονική εμβολή. Η θνησιμότητα κυμαίνεται στη βιβλιογραφία από 15 έως 30%^{3,6}. Όταν η θρομβοκυτοπενία τύπου II επιπληακεί με θρόμβωση ονομάζεται και «σύνδρομο του λευκού θρόμβου».

Ο μηχανισμός της θρομβοκυτοπενίας τύπου II συνίσταται σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από αντισώματα, η οποία οδηγεί σε συσσώρευση τους («ληυκός

θρόμβος») και μείωση του αριθμού τους. Το κύριο αντιγόνο είναι ένα σύμπλεγμα ηπαρίνης και του παράγοντα αιμοπεταλίων 4 (PF4) και τα αντισώματα μπορούν να ανιχνευθούν με ανοσολογικές μεθόδους.

Οι τρέχουσες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου των Πνευμονολόγων (ACCP 2008) για την θρομβοκυτοπενία έχουν ως ακολούθως⁹:

- για τους ορθοπαιδικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με ΗΜΜΒ συνιστάται μέτρηση αιμοπεταλίων κάθε δύο έως τρεις ημέρες, από την 4η μέχρι την 14η ημέρα μετά την έναρξη της αγωγής.
- έλεγχο για αντισώματα σε περίπτωση μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων κάτω του 50% ακόμα και εάν έχει διακοπεί η χορήγηση της ηπαρίνης
- έλεγχο για αντισώματα εάν συμβεί κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο, στο ίδιο χρονικό διάστημα, ακόμα και εάν έχει διακοπεί η χορήγηση της ηπαρίνης
- σε περίπτωση σοβαρής υπόνοιας ή επιβεβαιωμένης θρομβοκυτοπενίας τύπου ΙΙ, άμεση διακοπή της ηπαρίνης, και αντικατάσταση της με μη-ηπαρινοειδές αντιπηκτικό (φάρμακο επιλογής είναι η ηρουδίνη) και υπερηχογραφικό έλεγχο του φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων, ακόμα και εάν δεν υπάρχει κλινική ένδειξη φλεβικής θρόμβωσης.

Η αντιμετώπιση της θρομβοκυτοπενίας τύπου ΙΙ πρέπει να γίνεται σε συνεργασία με αιματολόγο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lilikakis AK, Papapolychroniou T, Macheras G, Michelinakis E. Thrombocytopenia and Intra-cerebral Complications Associated with Low-Molecular-Weight Heparin Treatment in Patients Undergoing Total Hip Replacement. A Report of Two Cases. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:634-638.
2. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med*. 2001;135:502-6.
3. Boshkov LK, Warkentin TE, Hayward CP, Andrew M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies. *Br J Haematol*. 1993;84: 322-8.

4. Gerhard-Herman M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001;3:215-24.
5. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:2518-24.
6. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1995;89:431-9
7. Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. *Prog Hemost Thromb.* 1991;10:1-34.
8. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost.* 1998;79:1-7.
9. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, and Lincoff AM. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *CHEST* 2008; 133:340S-380S.

ΣΥΝΘΕΤΙΚΟΣ ΠΕΝΤΑΣΑΚΧΑΡΙΤΗΣ

Fondaparinux (Arixtra® - GlaxoSmithKline)^{1,2}

Το fondaparinux είναι ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης με μοριακό βάρος 1728 Dalton, ο οποίος καταλύει την αναστολή του παράγοντα Χα, αλλά όχι της θρομβίνης. Πρόκειται για έναν ειδικό, έμμεσο αναστολέα του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα διαμέσου της ενεργοποίησης της αντιθρομβίνης. Η αντι-Χα δραστηριότητα του είναι επτά φορές υψηλότερη από αυτή των ΗΜΜΒ. Λόγω της σύνδεσης του μόνο στην αντιθρομβίνη είναι απίθανο να προκαλέσει HIT και οστεοπόρωση. Έχει εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα σε υποδόρια χορήγηση, μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής από τις ΗΜΜΒ (17 ώρες έναντι 4 ωρών αντίστοιχα) και δίδεται άπαξ ημερησίως σε υποδόρια χορήγηση σταθερών δόσεων, χωρίς εργαστηριακό έλεγχο της πήξης. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min) ή χρειάζεται τροποποίηση της δόσης σε μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <50mL/min). Το fondaparinux δεν έχει αντίδοτο και σε περιπτώσεις σημαντικής αιμορραγίας, χορηγείται πλάσμα ή ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa.

Η συνιστώμενη δόση χορήγησης του Fondaparinux στη θρομβοπροφύλαξη των ορθοπαιδικών ασθενών είναι 2,5mg άπαξ ημερησίως σε υποδόρια έγχυση με έναρξη έξι ώρες μετεγχειρητικά (εφ'όσον έχει ολοκληρωθεί η αιμόσταση). Το ημερήσιο κόστος με βάση τη νοσοκομειακή τιμή είναι 6,91 ευρώ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM and Weitz JI. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133;141-159.
2. Prevention and treatment of venous thromboembolism International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Int Angiol 2006;25:101-61.

ΝΕΩΤΕΡΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Dabigatran Etextilate (Pradaxa® - Boehringer Ingelheim International GmbH)^{1,2}

Ανήκει στην ομάδα των φαρμάκων που ασκούν την αντιπηκτική τους δράση μέσω της αναστολής της θρομβίνης.

Αποτελεί προφάρμακο το οποίο απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα με βιοδιαθεσιμότητα 5-6%. Η απορρόφησή του απαιτεί όξινο μικροπεριβάλλον και επομένως μειώνεται από θεραπείες καταστολής της γαστρικής οξύτητας (πραζόλεις). Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες συγχωρήγησης, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην αποτελεσματικότητα και στην αιμορραγία³. Αμέσως μετά την απορρόφησή του μετατρέπεται από εστεράσες στον ενεργό μεταβολίτη, το Dabigatran, έναν άμεσο αναστολέα της θρομβίνης. Η μέγιστη συγκέντρωση του Dabigatran στο πλάσμα επιτυγχάνεται δύο ώρες μετά τη χορήγησή του. Ο χρόνος ημισείας ζωής του κυμαίνεται από 12-17 ώρες. Τουλάχιστον το 80% του φαρμάκου απεκκρίνεται αναηλιόωτο από τους νεφρούς. Κατά συνέπεια η χρήση του αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Το Μάρτιο του 2008 χορηγήθηκε άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου από τον Ε.Μ.Α. (European Medicines Agency) και κυκλοφορεί στην Ελλάδα από τον Ιούνιο 2008. Η χορήγησή του ενδείκνυται μόνο για τη θρομβοπροφύλαξη των ασθενών που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος. Σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (Summary of Product Characteristics – SPC) το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα αναγράφεται στον Πίνακα 3. Η συνιστώμενη συνολική διάρκεια χορήγησής του είναι 28-35 ημέρες για την αρθροπλαστική του ισχίου και 10 ημέρες για την αρθροπλαστική του γόνατος.

Το ημερήσιο κόστος θρομβοπροφύλαξης με Pradaxa® από την 1η μετεγχειρητική ημέρα και μετά είναι 4,5 €. Το κόστος αυτό έχει υπολογισθεί με βάση τη νοσοκομειακή τιμή της οικονομικότερης συσκευασίας των 60 caps. Το κόστος είναι ανεξάρτητο από το δοσολογικό σχήμα καθώς η εμπορική τιμή του φαρμάκου είναι η ίδια τόσο στη μορφή των 75 mg/caps όσο και στη μορφή των 110 mg/caps.

Dabigatran Etexilate (Pradaxa®)	ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΟ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ (από του στόματος)	
	Την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης	Από την 1η μετεγχειρητική ημέρα και μετά
Γενικό δοσολογικό σχήμα	110 mg (1-4 ώρες μετεγχειρητικά)	220 mg (άπαξ ημερησίως)
Ειδικό δοσολογικό σχήμα <ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία >75 ετών • Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl: 30-50 ml/min) • Λήψη αμιοδαρόνης (Angoron®) 	75 mg (1-4 ώρες μετεγχειρητικά)	150 mg (άπαξ ημερησίως)

Πίνακας 3. Δοσολογικό σχήμα θρομβοπροφύλαξης στις αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος με Dabigatran Etexilate (από του στόματος).

Rivaroxaban (Xarelto® – Bayer HealthCare AG)^{1, 4}

Αποτελεί παράγωγο της οξαζολιδόνης και είναι ο πρώτος εκπρόσωπος των από του στόματος αναστολέων του παράγοντα Χα. Η βιοδιαθεσιμότητά του σε από του στόματος χορήγηση είναι της τάξης του 80% και ο χρόνος ημισείας ζωής του φαρμάκου είναι περίπου 9 ώρες. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς και το γαστρεντερικό σωλήνα.

Το Σεπτέμβριο του 2008 χορηγήθηκε άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου από τον Ε.Με.Α. (European Medicines Agency), και κυκλοφορεί στην Ελλάδα από το Μάρτιο του 2009. Ένδειξη χορήγησης του Xarelto είναι μόνο η θρομβοπροφύλαξη των ασθενών που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος.

Σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SPC), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg rivaroxaban λαμβανόμενη από του στόματος άπαξ ημερησίως. Η αρχική δόση πρέπει να λαμβάνεται 6-10 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Συνιστάται διάρκεια χορήγησης πέντε εβδομάδων στην αρθροπλα-

στική του ισχίου και δύο εβδομάδων στην αρθροπλαστική του γόνατος.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min) ενώ πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min). Η χρήση του Xarelto δε συιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.

Το ημερήσιο κόστος θρομβοπροφύλαξης με Xarelto είναι 4,6 €. Το κόστος αυτό έχει υπολογισθεί με βάση τη νοσοκομειακή τιμή της οικονομικότερης συσκευασίας των 100 δισκίων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM; New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):234S-256S.
2. Pradaxa® - Summary of Product Characteristics (SPC): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pradaxa/pradaxa.htm> (αναζήτηση Μαΐος 2009).
3. Stangier J, Stahle H, Rathgen K and Fuhr R; Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Direct Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran in Healthy Elderly Subjects. Clin Pharmacokinet 2008; 47(1): 47-59.
4. Xarelto® - Summary of Product Characteristics (SPC): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xarelto/xarelto.htm> (αναζήτηση Μαΐος 2009).

ΜΕΡΟΣ Β

Θρομβοπροφύλαξη ανά Ομάδα Ορθοπαιδικών Παθήσεων/Επεμβάσεων

7

Θρομβοπροφύλαξη στην Ολική Αρθροπλαστική Ισχίου

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος (ΟΑΙ, ΟΑΓ) χωρίς θρομβοπροφύλαξη έχουν κίνδυνο ασυμπτωματικής ΕΒΦΘ σε ποσοστό περίπου 50%¹, ενώ τα ποσοστά της άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ και της ΠΕ είναι επίσης υψηλά. Το ποσοστό της συμπτωματικής ΦΘΕ κυμαίνεται σε ασθενείς χωρίς θρομβοπροφύλαξη από 2% έως 5%². Το ποσοστό της θανατηφόρου ΠΕ υπολογίζεται σε περίπου ένα ασθενή ανά 300 ολικές αρθροπλαστικές ισχίου (0,3%), επιπλοκή η οποία ευτυχώς είναι πολύ σπάνια με τη χρήση της σύγχρονης φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης^{3,4}. Το ποσοστό της άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ είναι υψηλότερο στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΙ σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΓ. Το αντίθετο συμβαίνει στις ΟΑΓ όπου υπερτερούν οι κάτωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ. Η σύγχρονη χειρουργική της ΟΑΙ πραγματοποιείται με συνεχώς μειούμενη διάρκεια νοσηλείας, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να εξέρχονται όσο βρίσκονται ακόμη σε κίνδυνο. Η πλειονότητα επομένως των συμβαμάτων λαμβάνει χώρα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο δίνοντας την ψευδή εντύπωση ενός μειούμενου προβλήματος. Καθώς δεν υπάρχει τρόπος να αναγνωριστούν προεγχειρητικά οι ασθενείς οι οποίοι θα αναπτύξουν ΦΘΕ, η θρομβοπροφύλαξη προτείνεται μαζικά για όλους τους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ΟΑΙ⁵.

A. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Οι ΗΜΜΒ είναι η εκτενέστερα μελετημένη κατηγορία φαρμάκων για την θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με ΟΑΙ. Προσφέρουν σε αυτούς ασφαλή και αποτελεσματική θρομβοπροφύλαξη⁶. Όταν η ενοξαπαρίνη συγκρίθηκε με placebo σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΟΑΙ, τα ποσοστά συνολικής και άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ ήταν για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ενοξαπαρίνη 12% και 4% αντίστοιχα και για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε placebo 42% και 20%⁷. Αρκετές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν συγκρίνει τις ΗΜΜΒ με τους ΑΒΚ και τις βρήκαν περισσότερο ή εξίσου αποτελεσματικές στην πρόληψη της ΕΒΦΘ με μικρή αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών. Εάν τα αποτελέσματα από πέντε μεγάλες κλινικές μελέτες ενωθούν, τα ποσοστά συνολικής ΕΒΦΘ και θρόμβωσης άνωθεν του γόνατος ήταν 13,7% και 3,4% αντίστοιχα για αυτούς που ελάμβαναν ΗΜΜΒ και 20,7% και 4,8% για τους ασθενείς που ελάμβαναν ΑΒΚ⁸⁻¹². Τα ποσοστά μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων στις μελέτες αυτές ήταν 5,3% και 3,3% αντίστοιχα. Σε μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων μελετών¹³ έχειδειχθεί ότι οι ΗΜΜΒ είναι πιο αποτελεσματικές απέναντι στους ΑΒΚ όσον αφορά στην πρόληψη των φλεβογραφικά αποδεδειγμένων συνολικών ΕΒΦΘ και των άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ. Δεν υπήρξε διαφορά στην συχνότητα της ΠΕ και ήταν συγκρίσιμος ή λίγο μεγαλύτερος ο κίνδυνος αιμορραγίας¹⁴.

Η ουαρφαρίνη (ΑΒΚ) έχει συγκριθεί σε πολλές μελέτες με τις ΗΜΜΒ και έχει βρεθεί εξίσου αποτελεσματική στην πρόληψη της ΕΒΦΘ. Το κύριο πλεονεκτήματα της είναι η από του στόματος χορήγηση και η καθυστερημένη έναρξη δράσης της που επιτρέπει την αιμόσταση του χειρουργικού πεδίου. Ο κίνδυνος ωστόσο καθυστερημένης αιμορραγίας, η ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης του INR, το μικρό θεραπευτικό παράθυρο και η δυσκολία στην επίτευξη του επιθυμητού εύρους αποτελούν μειονεκτήματα. Ενώ η χρήση τους αποτελεί συνήθη πρακτική στην Βόρεια Αμερική, στην Ευρώπη προτιμώνται οι ΗΜΜΒ οι οποίες χρειάζονται παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν αποδείξει ότι το fondaparinux (Arixtra®) είναι αποτελεσματικό στη μείωση της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ασθενείς με ΟΑΙ με ελαφρά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη που ήταν το φάρμακο ελέγχου. Στην Ευρωπαϊκή μελέτη (EPHESUS)¹⁵ 2309 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη fondaparinux με έναρξη 4-8 ώρες μετά το χειρουργείο ή ενοξαπαρίνης 40 mg με έναρξη 12 ώρες προεχειρητικά. Τα ποσοστά συνολικής και άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ ήταν 4% και 1% για το fondaparinux και 9% και 2% για την ενοξαπαρίνη αντίστοιχα, διαφορές στατιστικά σημαντικές. Στη μελέτη της Βορείου Αμερικής (PENTATHLON)¹⁶, ίδιο πρωτόκολλο χορήγησης fondaparinux συγκρίθηκε με ενοξαπαρίνη σε δόση 30 mg x 2 με έναρξη 12-24 ώρες μετεχειρητικά σε 2275 ασθενείς, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη σε χαμηλή δόση (κλασική ηπαρίνη, 5000 IU ανά 8 ή 12 ώρες) έχει αποδειχθεί σε μετά-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών¹⁷ αποτελεσματική στην μείωση της ΕΒΦΘ από 46,8% σε 23,3% και αποτελούσε το φάρμακο εκλογής για την θρομβοπροφύλαξη στην ΟΑΙ τη δεκαετία του 1980. Έκτοτε αποδείχθηκε ότι οι ΗΜΜΒ είναι πιο αποτελεσματικές στην μείωση της ΕΒΦΘ και της ΠΕ¹⁸ (μείωση από 21,2% σε 13,8% και από 4,1% σε 1,7% αντίστοιχα) με αποτέλεσμα η κλασική ηπαρίνη σε χαμηλή δόση να μη χρησιμοποιείται πλέον.

Μία παλαιότερη μετα-ανάλυση¹⁹ έδειχνε ότι η ασπιρίνη, είναι ασθενώς αποτελεσματική στην προφύλαξη της ΕΒΦΘ αλλά αποτελεσματική για την πρόληψη της ΠΕ. Νεώτερες μελέτες (PEP TRIAL)²⁰ ωστόσο αποδίδουν μικρότερη αποτελεσματικότητα στην ασπιρίνη σε σύγκριση με άλλες φαρμακευτικές μεθόδους, ενώ η χορήγηση της συνδυάζεται και με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η ασπιρίνη δέχεται σήμερα, ως φάρμακο θρομβοπροφύλαξης, τις πλέον αντικρουόμενες απόψεις²¹. Η χρήση της αποτελεί αντένδειξη ως μόνη μέθοδος θρομβοπροφύλαξης στην ΟΑΙ για το ACCP²² και δεν συνιστάται από το International Angiology²³ και το NICE²⁴. Αντίθετα το SIGN²⁵ και, πρόσφατα η American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)²⁶, προτείνουν την ασπιρίνη για την πρό-

ληψη της ΠΕ. Οι προτάσεις τους αυτές στηρίζονται στην άποψη ότι το ζητούμενο στην ΟΑΙ και ΟΑΓ, είναι η πρόληψη της ΠΕ και όχι της ΕΒΦΘ.

Τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η ιρουδίνη είναι πιο αποτελεσματική από τις ΗΜΜΒ²⁷ και την κλασική ηπαρίνη²⁸, ωστόσο δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη στη χώρα μας και στο εξωτερικό για την θρομβοπροφύλαξη, αλλιώς για την θεραπεία της άνοσης θρομβοκυτοπενίας (Θρομβοκυτοπενία από Ηπαρίνη τύπου ΙΙ, HIT-II). Για το λόγο αυτό δεν περιλαμβάνεται στα προτεινόμενα θρομβοπροφυλακτικά φάρμακα των κατευθυντήριων αυτών οδηγιών.

Πρόσφατα κυκλοφόρησαν δύο νέα, από του στόματος, σκευάσματα με έγκριση για την θρομβοπροφύλαξη στις ΟΑΙ και ΟΑΓ: τα Dabigatran (Pradaxa[®]) και Rivaroxaban (Xarelto[®]). Το Dabigatran, σε δόσεις 220 mg (ή 150 mg σε ειδική ομάδα ασθενών – βλέπε Πίνακα 3), συγκρίθηκε σε μία μεγάλη διπλή-τυφή μελέτη (RE-NOVATE)²⁹ σε 3494 ασθενείς με ΟΑΙ, με την ενοξαπαρίνη σε δόση 40 mg (με προεχειρτητική έναρξη) σε χορήγηση 28-35 ημερών. Τα κριτήρια πρωτογενούς αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό συμπτωματικής και φλεβογραφικά αποδεδειγμένης ΦΘΕ και οι θάνατοι από κάθε αιτία. Το Dabigatran βρέθηκε εφάμιλλο (non-inferior) και στα δύο δοσολογικά σχήματα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά στη μείζονα αιμορραγία. Το Rivaroxaban, σε δόση 10 mg ημερησίως, συγκρίθηκε με την ενοξαπαρίνη σε δόση 40 mg σε μία μεγάλη διπλή-τυφή μελέτη (RECORD 1)³⁰ 4541 ασθενών με ΟΑΙ. Τα κριτήρια πρωτογενούς αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ΦΘΕ και οι θάνατοι από κάθε αιτία. Το Rivaroxaban βρέθηκε να υπερέχει (superior), ενώ δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια.

B. ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Οι διάφορες μηχανικές μέθοδοι θρομβοπροφύλαξης έχουν μελετηθεί στην ΟΑΙ και έχει βρεθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο ΕΒΦΘ. Η αποτελεσματικότητα τους όμως είναι υποδεέστερη των σύγχρονων φαρμακολογικών μεθόδων, ειδικά για

την πρόληψη της άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ. Οι ΣΔΣΑ (IPC) είναι αποτελεσματικές στην μείωση της ΕΒΦΘ στην ΟΑΙ (λιγότερο τις άνωθεν του γόνατος από ότι τις κάτωθεν του γόνατος)³¹. Σε τρεις μελέτες βρέθηκε, αθροιστικά, να μειώνουν το συνολικό ποσοστό ΕΒΦΘ από 43,6% στην ομάδα ελέγχου (χωρίς θρομβοπροφύλαξη) σε 21%³²⁻³⁴. Οι ΑΣΦΑΠ (VFP) έχουν δείχθει ότι μειώνουν τη συχνότητα της συνολικής ΕΒΦΘ σε τρεις μικρές μελέτες³⁵⁻³⁷ χωρίς όμως να έχουν συγκριθεί με τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη, με αποτέλεσμα η αποκλειστική χρήση τους να μην προτείνεται στις παρούσες οδηγίες. Ο συνδυασμός ΚΔΣ (GCS) και ΑΣΦΑΠ (VFP) έχει δείχθει αποτελεσματικός στην μείωση της άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ σε ΟΑΙ και ΟΑΓ. Σε μία μελέτη συγκρίθηκε η αποκλειστική χρήση ΚΔΣ (GCS) με τη συνδυασμένη χρήση τους με ΑΣΦΑΠ (VFP) και βρέθηκαν ποσοστά άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ 32% και 5% αντίστοιχα³⁵. Δεν υπάρχει ικανοποιητική τεκμηρίωση ότι οι ΚΔΣ (GCS) είναι αποτελεσματικές στην ΟΑΙ και η αποκλειστική χρήση τους δεν προτείνεται στις παρούσες οδηγίες. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών και μηχανικών μεθόδων θρομβοπροφύλαξης είναι συνήθης πρακτική στη χειρουργική της ΟΑΙ. Δυστυχώς, εκτός του αυξημένου κόστους των συνδυασμένων τεχνικών, δεν υπάρχουν καλώς σχεδιασμένες μελέτες οι οποίες να έχουν δώσει σαφή απάντηση για την χρήση τους.

Γ. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Υπάρχουν στοιχεία ότι η ενεργοποίηση της πήξης διαρκεί για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες μετά από ΟΑΙ και ο αυξημένος κίνδυνος ΦΘΕ διαρκεί έως τρεις μήνες^{38,39}. Σε μία επιδημιολογική μελέτη 24000 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΟΑΙ με μέσο χρόνο νοσηλείας επτά ημέρες, το 76% των επεισοδίων ΦΘΕ διαγνώστηκαν μετά την έξοδο από το νοσοκομείο⁴⁰.

Μία συστηματική ανασκόπηση έξι τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με placebo, κλινικών μελετών⁴¹, έδειξε σημαντική μείωση στα ποσοστά τόσο της συνολικής, όσο και της άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ με την παρατεταμένη χρήση των ΗΜΜΒ (27-35 ημέρες), καθώς επίσης και της συμπτωματικής ΦΘΕ. Τέσσερις συστηματικές ανασκοπήσεις⁴²⁻⁴⁵ που συμπεριελάμβαναν ασθενείς ΟΑΙ και ΟΑΓ, βρή-

καν ότι η μετά την έξοδο από το νοσοκομείο θρομβοπροφύλαξη (συνολική διάρκεια: 30-42 ημέρες), είναι τόσο αποτελεσματική στη μείωση της ΦΘΕ, όσο και ασφαλής. Η μείωση του κινδύνου συμπτωματικής ΦΘΕ με την παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη είναι σχεδόν 60%, ενώ η μείωση του κινδύνου ΠΕ είναι μικρή⁴⁶. Τα οφέλη της θρομβοπροφύλαξης με ΑΒΚ και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, έχουν επίσης τεκμηριωθεί⁴⁷. Δεν υπάρχουν μελέτες παρατεταμένης χορήγησης Fondaparinux σε ασθενείς με ΟΑΙ. Η παρατεταμένη διάρκεια χορήγησης του στηρίζεται σε αναγωγή από ανάλογη μελέτη σε ασθενείς με κάταγμα του ισχίου. Το Dabigatran και το Rivaroxaban έχουν μελετηθεί σε παρατεταμένης διάρκειας χορήγηση (μελέτη RE-NOVATE για 28 με 35 ημέρες και μελέτη RECORD-1 για 30-42 ημέρες αντίστοιχα) και τα αποτελέσματά τους έχουν αναφερθεί παραπάνω.

Δ. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- I. Προτείνουμε τη θρομβοπροφύλαξη σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε **ολική αρθροπλαστική του ισχίου** με μία από τις παρακάτω μεθόδους:
 - ΗΜΜΒ (σε δοσολογία και έναρξη που προτείνεται από την κατασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία, βλ. Παράρτημα) [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
 - Fondaparinux (2,5mg ημερησίως, έναρξη 6 ώρες μετεγχειρητικά) [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
 - ΑΒΚ (Στόχος: INR 2,5 - Εύρος INR 2-3, έναρξη προεγχειρητικά ή το βράδυ της ημέρας του χειρουργείου) [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
 - Νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά: Dabigatran [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ], Rivaroxaban [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ] (σε δοσολογία και έναρξη που προτείνεται από την κατασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία, βλ. Παράρτημα).
- II. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας προτείνουμε την σωστή χρήση μηχανικής θρομβοπροφύλαξης: ΣΔΣΑ (IPC) ή ΑΣΦΑΠ (VFP) [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]. Όταν ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας μειωθεί, προτείνουμε η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη να αντικαταστήσει ή να επιπροσθεθεί στη μηχανική [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- III. Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης: προτείνουμε μία από τις ενδεδειγμένες μεθόδους για περισσότερο από 10 ημέρες και μέχρι 35 ημέρες [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].

Οι συνιστώμενες επιλογές για παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη είναι:

 - ΗΜΜΒ [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]
 - ΑΒΚ [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]
 - Dabigatran [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]
 - Rivaroxaban [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]
 - Fondaparinux [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]

ΣΧΟΛΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία σαφής καθορισμός της έννοιας της παρατεταμένης θρομβοπροφύλαξης. Στις μελέτες, παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη περιγράφεται από 10 έως και 42 ημέρες, με πιο συχνό διάστημα αυτό των τεσσάρων έως έξι εβδομάδων (28-42 ημερών). Η επιστημονική επιτροπή προτείνει ως βέλτιστη επιλογή με τα υπάρχοντα δεδομένα τη θρομβοπροφύλαξη τουλάχιστον για 28 και μέχρι 42 ημέρες (τέσσερις έως έξι εβδομάδες).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hirsch J. Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopaedic surgical procedures. *Acta Chir Scand Suppl* 1990;556:30-5.
2. Dahl OE, Gudmunsen TE, Bjornara BT, Solheim DM. Risk of clinical pulmonary embolism after joint surgery in patients receiving low-molecular-weight heparin prophylaxis in hospital: a 10-year prospective register of 3954 patients. *Acta Orthop Scand* 2003;74:299-304.
3. Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement: a series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77:6-10.
4. Wroblewski BM, Siney PD, Fleming PA. Fatal pulmonary embolism after total hip arthroplasty: diurnal variations. *Orthopedics* 1998; 21:1269-1271.
5. National Institutes of Health Consensus Conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986; 256:744-749.
6. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
7. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, Andrew M, Hull RD, Gent M. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med*. 1986 Oct 9;315(15):925-9].
8. RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:1174-1185.
9. Francis CW, Pellegrini VD, Totterman S, Boyd AD Jr, Marder VJ, Liebert KM, Stulberg BN, Ayers DC, Rosenberg A, Kessler C, Johanson NA. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty: comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79:1365-1372.
10. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, Anquist K, Smith F, Hughes G, Green D, Elliott CG, Panju A, and Brant R. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993; 329:1370-1376.
11. Hamulyák K, Lensing AW, van der Meer J, Smid WM, van Ooy A, Hoek JA. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? *Thromb Haemost* 1995; 74:1428-1431.
12. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs. warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med* 2000; 160:2199-2207.

13. Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, Epinat M, Decousus H, Cucherat M. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1058-1070.
14. O'Donnell M, Julian J, Kearon C. Risk of bleeding with vitamin K antagonists compared with low-molecular-weight heparin after orthopedic surgery: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2005; 3:606-608.
15. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359:1715-1720.
16. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR; PENTATHLON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359:1721-1726.
17. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomised trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Eng J Med* 1988;318:1162-73.
18. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001;102:295-309.
19. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994; 308:235-246.
20. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin. *Lancet* 2000; 355:1295-1302.
21. Eikelboom JW, Karthikeyan G, Fagel N, Hirsh J. American association of orthopedic surgeons and american college of chest physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ: what are the implications for clinicians and patients? *Chest*. 2009 Feb;135(2):513-20.
22. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:381-453.
23. Prevention and treatment of venous thromboembolism International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101-61.
24. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG46> (αναζήτηση Δεκέμβριος 2008).

25. Prophylaxis of Venous Thromboembolism SIGN Publication No. 62 Published October 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/index.html> (αναζήτηση Δεκέμβριος 2008).
26. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Guideline on Prevention of Pulmonary Embolism in Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors May 2007. <http://www.aaos.org/research/guidelines/PEguide.asp> (αναζήτηση Ιούλιος 2009).
27. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kälebo P, Mouret P, Rosencher N, Bösch P, Baur M, Ekman S, Bach D, Lindbratt S, Close P. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med.* 1997 Nov 6;337(19):1329-35.
28. Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S, Baur M, Bach D, Torholm C, Kälebo P, Close P. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin. Results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1997 Mar;79(3):326-33.
29. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949-56.
30. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2765-75.
31. Francis CW, Pellegrini VD Jr, Marder VJ, Totterman S, Harris CM, Gabriel KR, Azodo MV, Leibert KM. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1992; 267:2911-2915.
32. Gallus A, Raman K, Darby T. Venous thrombosis after elective hip replacement: the influence of preventive intermittent calf compression and of surgical technique. *Br J Surg* 1983;70:17-9.
33. Hull RD, Raskob GE, Gent M, McLoughlin D, Julian D, Smith FC, Dale NI, Reed-Davis R, Lofthouse RN, Anderson CI. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990;263:2313-2317.
34. Hartman JT, Pugh JL, Smith RD, Robertson WW Jr, Yost RP, Janssen HF. Cyclic sequential compression of the lower limb in prevention of deep venous thrombosis. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64:1059-62.

35. Fordyce MJ, Ling RS. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74:45-49.
36. Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80:1158-1166.
37. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement a randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86:639-642.
38. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, Seljeflot I, Kierulf P, Ruyter R, Lyberg T. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 1995; 80:299-306.
39. Sikorski JM, Hampson WG, Staddon GE. The natural history and aetiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1981; 63:171-177.
40. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158:1525-1531.
41. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, Maclsaac SM, Dahl OE, Butcher M, Brant RF, Ghali WA, Bergqvist D, Raskob GE. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 135:858-869.
42. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001; 358:9-15.
43. Cohen AT, Bailey CS, Alikhan R, Cooper DJ. Extended thromboprophylaxis with low molecular weight heparin reduces symptomatic venous thromboembolism following lower limb arthroplasty: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 940-941.
44. Skedgel C, Goeree R, Pleasance S, Thompson K, O'Brien B, Anderson D. The cost-effectiveness of extended-duration antithrombotic prophylaxis after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89:819-828.
45. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Willan AR, Crowther MA. Short duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162:1465-1471.
46. O'Donnell M, Linkins LA, Kearon C, Julian J, Hirsh J. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163:1362-1366.

47. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, Tanduo C, Scudeller A, Sardella C, Errigo G, Pietrobelli F, Maso G, Girolami A. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1966-1971.

8

Θρομβοπροφύλαξη στην Ολική Αρθροπλαστική Γόνατος

Τα δεδομένα από την θρομβοπροφύλαξη στην ολική αρθροπλαστική ισχίου (ΟΑΙ) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την ολική αρθροπλαστική γόνατος (ΟΑΓ). Ο κίνδυνος της συνολικής ΕΒΦΘ είναι μεγαλύτερος στην ΟΑΓ από την ΟΑΙ¹. Ωστόσο, ο κίνδυνος της άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ στην ΟΑΓ είναι μειωμένος και η περίοδος αυξημένου κινδύνου ΦΘΕ μετά την έξοδο από το νοσοκομείο βραχύτερη².

Α. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη απέδειξε ότι οι ΗΜΜΒ είναι πιο αποτελεσματικές από placebo³, μειώνοντας την φλεβογραφικά αποδεδειγμένη ΕΒΦΘ από 65% σε 19%. Μεταγενέστερες μελέτες απέδειξαν ότι οι ΗΜΜΒ είναι πιο αποτελεσματικές από την κλασική ηπαρίνη σε μικρές δόσεις^{4,5}. Αθροίζοντας τα αποτελέσματα έξι τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, στις οποίες συγκρίθηκαν απευθείας η χρήση των ΗΜΜΒ με τους ΑΒΚ μετά από ΟΑΓ, το συνολικό ποσοστά ΕΒΦΘ για τις ΗΜΜΒ ήταν 33% ενώ η άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ ήταν 7,1%⁶⁻¹¹. Αντίστοιχα για τους ΑΒΚ ήταν 48% και 10,4%. Ο κίνδυνος μεζόνων αιμορραγιών ήταν υψηλότερος για τις ΗΜΜΒ (4,5% έναντι 2,7%). Δύο μετά-αναλύσεις^{12,13} επιβεβαίωσαν την ανωτερότητα των ΗΜΜΒ έναντι τόσο της κλα-

σικής ηπαρίνης σε χαμηλές δόσεις, όσο και της ουαρφαρίνης, χωρίς ωστόσο να δείξουν σημαντική διαφορά στην αιμορραγία.

Η ουαρφαρίνη (ΑΒΚ) έχει εκτιμηθεί σε πολλές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες στην ΟΑΓ. Με τη χρήση της, το συνολικό ποσοστό ΕΒΦΘ που διαγνώστηκε με φλεβογράφημα ήταν αρκετά υψηλό (25-50%), ενώ το ποσοστό συμπτωματικής ΦΘΕ ήταν χαμηλό. Αν και η ουαρφαρίνη αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο θρομβοπροφύλαξης στην ΟΑΓ, είναι λιγότερο αποτελεσματική από τις ΗΜΜΒ και το fondaparinux.

Σε μία μελέτη 1049 ασθενών με ΟΑΓ, το fondaparinux (σε δόση 2,5mg ημερησίως, με έναρξη έξι ώρες μετά το χειρουργείο) συγκρίθηκε με την ενοξαπαρίνη (30mg dis ημερησίως, με έναρξη 12-24 ώρες μετεγχειρητικά)¹⁴. Τα ποσοστά ΦΘΕ και ΕΒΦΘ άνωθεν του γόνατος για το fondaparinux ήταν 12,5% και 2,5% και για την ενοξαπαρίνη ήταν 27,8% και 5,4% αντίστοιχα. Οι αιμορραγικές επιπλοκές ήταν πιο συχνές στην ομάδα του fondaparinux (2,1% έναντι 0,2%).

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η κλασική ηπαρίνη σε χαμηλές δόσεις υπολείπεται σε αποτελεσματικότητα της θρομβοπροφύλαξης άλλων μεθόδων, και κυρίως των ΗΜΜΒ, και ως εκ τούτου δεν συνιστάται. Η ασπιρίνη έχει δείξει εξίσου αποτελεσματική ως μέσο θρομβοπροφύλαξης στην ΟΑΓ με την ουαρφαρίνη¹⁵ και τις ΣΔΣΑ¹⁶ αλλά θεωρείται λιγότερο αποτελεσματική από άλλες μεθόδους θρομβοπροφύλαξης^{17,18} και δεν προτείνεται στις παρούσες οδηγίες.

Τα νεώτερα, από του στόματος σκευάσματα (Dabigatran-Pradaxa[®] και Rivaroxaban-Χαrelto[®]), έχουν εγκριθεί για την θρομβοπροφύλαξη στις ΟΑΓ. Το Dabigatran, σε δόσεις 220 mg (ή 150 mg σε ειδική ομάδα ασθενών – βλ. Πίνακα 3), συγκρίθηκε σε δύο μελέτες ασθενών με ΟΑΓ με την ενοξαπαρίνη σε χορήγηση 12 ημερών (πρώτον, τη RE-MODEL¹⁹ με ενοξαπαρίνη 40mg ημερησίως και έναρξη προεγχειρητικά σε 2076 ασθενείς, και δεύτερον, τη RE-MOBILIZE²⁰ με ενοξαπαρίνη 30mg dis ημερησίως και έναρξη μετεγχειρητικά σε 2615 ασθενείς). Τα κριτήρια πρωτογενούς αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό συμπτωματικής και φλεβογραφικά αποδεδειγμένης ΦΘΕ και οι θάνατοι από κάθε αιτία. Το Dabigatran βρέθηκε εφάμιλλο (non-inferior) της

ενοξαπαρίνης στη μελέτη RE-MODEL. Αντίθετα στη RE-MOBILIZE δεν βρέθηκε εφάμιλλο (non-inferior) της ενοξαπαρίνης. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο σκευασμάτων όσον αφορά στην αιμορραγία και στις δύο μελέτες. Το Rivaroxaban συγκρίθηκε με την ενοξαπαρίνη, σε διάρκεια προφύλαξης 12 ημερών, σε δύο μελέτες ασθενών με ΟΑΓ (πρώτον, τη RECORD 3²¹ με 40 mg ενοξαπαρίνης και προεγχειρητική έναρξη σε 2531 ασθενείς και δεύτερον, τη RECORD 4²² με ενοξαπαρίνη 30mg dis ημερησίως και έναρξη μετεγχειρητικά σε 2300 ασθενείς). Τα κριτήρια πρωτογενούς αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ΦΘΕ και οι θάνατοι από κάθε αιτία. Και στις δύο μελέτες το Rivaroxaban βρέθηκε να υπερέχει (superior) της ενοξαπαρίνης, χωρίς σημαντική διαφορά στα αιμορραγικά επεισόδια.

B. ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Τα αποτελέσματα πέντε μικρών μελετών έδειξαν ότι οι ΣΔΣΑ (IPC) παρέχουν αποτελεσματική θρομβοπροφύλαξη μετά από ΟΑΓ^{16,23-26}. Αυτές οι συσκευές θα πρέπει να εφαρμόζονται διεγχειρητικά ή άμεσα μετεγχειρητικά και να χρησιμοποιούνται ανελλιπώς, τουλάχιστον μέχρι ο ασθενής να κινητοποιηθεί πλήρως. Οι μελέτες, ωστόσο, που αναφέρονται στην θρομβοπροφύλαξη με ΗΜΜΒ ή ουαρφαρίνη περιλαμβάνουν τουλάχιστον 25 φορές περισσότερους ασθενείς από τις μελέτες με ΣΔΣΑ (IPC). Επιπλέον, η αποκλειστική χρήση ΣΔΣΑ (IPC) δεν έχει συγκριθεί με συνδυασμένη θρομβοπροφύλαξη ΣΔΣΑ (IPC) και φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη, με αποτέλεσμα η τεκμηρίωση των ΣΔΣΑ/IPC να μην θεωρείται επαρκής. Η χρήση των ΑΣΦΑΠ (VFP) έχει δείξει αποτελεσματική για την ΟΑΓ σε δύο μικρές κλινικές μελέτες^{27,28} αλλά λιγότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με τις ΗΜΜΒ σε δύο άλλες^{29,30}. Δεν υπάρχει τεκμηρίωση για την αποκλειστική χρήση ΚΔΣ (GCS) στην ΟΑΓ και η αποκλειστική χρήση τους δεν προτείνεται στις παρούσες οδηγίες.

Στην ΟΑΓ, όπως και στην ΟΑΙ, η εφαρμογή διαφορετικών μεθόδων θρομβοπροφύλαξης ταυτοχρόνως, είναι συνήθης πρακτική στην κλινική πράξη. Δυστυχώς, και εδώ, δεν υπάρχουν ισχυρά βιβλιογραφικά δεδομένα με καλή

σχεδιασμένες μελέτες, που να υποστηρίζουν αυτή την πρακτική, με συνέπεια να μην αποτελεί μέρος των οδηγιών.

Γ. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΣΤΗΝ ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ

Σε ασθενείς με ΟΑΓ, η παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη με ΗΜΜΒ μέχρι την 28η ημέρα δεν μείωσε σημαντικά το ποσοστό ΦΘΕ (17,5%) σε σύγκριση με αγωγή 7-10 ημερών (20,8%)³¹. Επιπρόσθετα μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης θρομβοπροφύλαξης (30-42 ημέρες) με ΗΜΜΒ είναι μικρότερη στις ΟΑΓ από ότι στις ΟΑΙ³². Η παρατεταμένη χρήση των ΑΒΚ σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά επανεισόδου στο νοσοκομείο λόγω συμπτωματικής ΦΘΕ σε ασθενείς με ΟΑΓ². Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες για την παρατεταμένη χορήγηση πέρα των 12 ημερών του Fondaparinux ή των νεώτερων από του στόματος αντιθρομβωτικών φαρμάκων στις ΟΑΓ, ώστε να βγουν οριστικά συμπεράσματα για την παρατεταμένη χρήση τους.

Δ. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- I. Προτείνουμε τη θρομβοπροφύλαξη σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε **ολική αρθροπλαστική του γόνατος** με μία από τις παρακάτω μεθόδους:
 - ΗΜΜΒ (σε δοσολογία και έναρξη που προτείνεται από την κατασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία, βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ) [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
 - Fondaparinux (2,5mg ημερησίως, έναρξη 6 ώρες μετεγχειρητικά) [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
 - ΑΒΚ (Στόχος: INR 2,5 - Εύρος INR 2-3, έναρξη προεγχειρητικά ή το βράδυ της ημέρας του χειρουργείου) [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
 - Νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά: Dabigatran [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ], Rivaroxaban [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ] (σε δοσολογία και έναρξη που προτείνεται από την κατασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία, βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ).
 - Συσκευές Διαλείπουσας Συμπίεσης των Κάτω Άκρων με Αέρα [ΣΔΣΑ (IPC)] [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- II. Σε ασθενείς με ήπιαν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας προτείνουμε την ορθή χρήση μηχανικής θρομβοπροφύλαξης ΣΔΣΑ (IPC), [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ] ή ΑΣΦΑΠ (VFP), [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]. Όταν ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας μετριαστεί, προτείνουμε η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη να αντικαταστήσει ή να προστεθεί στη μηχανική [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- III. Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης: προτείνουμε θρομβοπροφύλαξη με μία από τις ενδεδειγμένες μεθόδους για τουλάχιστον 10 ημέρες [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]. Προτείνουμε την παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη μέχρι 35 ημέρες [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].

ΣΧΟΛΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Η υφιστάμενη βιβλιογραφία δεν παρέχει ικανοποιητική τεκμηρίωση για την παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη στις ΟΑΓ. Αυτό ισχύει και για το σαφή καθορισμό της έννοιας αυτής (όπως αναφέρθηκε παραπάνω και για τις ΟΑΙ), αλλά, επιπλέον, και για την αναγκαιότητα και ανταποδοτικότητά της (αντίθετα από ότι για τις ΟΑΙ). Μία επιπλέον ιδιαιτερότητα της θρομβοπροφύλαξης στην ΟΑΓ, αποτελεί η μη τεκμηριωμένη άποψη - πεποίθηση των χειρουργών, της ύπαρξης δηλαδή αυξημένου κινδύνου από τις αιμορραγικές επιπλοκές λόγω της παρατεταμένης θρομβοπροφύλαξης στην ΟΑΓ, σε σύγκριση με την ΟΑΙ. Η επιτροπή θεωρεί ότι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της γένεσης της ΕΒΦΘ είναι υπαρκτός στην ΟΑΓ, όπως και στην ΟΑΙ, και πέραν των 12 ημερών με επακόλουθο κίνδυνο ΦΘΕ. Επομένως, η επιστημονική επιτροπή προτείνει ως βέλτιστη διάρκεια θρομβοπροφύλαξης τις τέσσερις έως πέντε εβδομάδες (28-35 ημέρες).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cordell-Smith JA, Williams SC, Harper WM, Gregg PJ. Lower limb arthroplasty complicated by deep venous thrombosis: prevalence and subjective outcome. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86:99-101.
2. Pellegrini VD Jr, Donaldson CT, Farber DC, Lehman EB, Evarts CM. The Mark Coventry Award: prevention of readmission for venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 2006; 452:21-27.
3. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, Haviernick S, Atkinson S, Bourgouin J. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery – a randomised, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost* 1992;67:417-23.
4. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Stephens JW, Gardiner GA Jr, Ritter MA. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1995; 321:19-27.
5. Faunø P, Suomalainen O, Rehnberg V, Hansen TB, Krøner K, Soimakallio S, Nielsen E. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a comparison between unfractionated and lowmolecular- weight heparin. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:1814-1818.
6. RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:1174-1185.
7. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, Anquist K, Smith F, Hughes G, Green D, Elliott CG, Panju A, and Brant R. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993; 329:1370-1376.
8. Hamulyák K, Lensing AW, van der Meer J, Smid WM, van Ooy A, Hoek JA. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? *Thromb Haemost* 1995; 74:1428-1431.
9. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Laflamme GH, L'Espérance B, Demers C, Kassis J, Cruickshank M, Whitman L, Delorme F. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty: a randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124:619-626.
10. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, Cabanas V, Corson JD, Elliott CG, Lyons R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, doseranging study. *Thromb Haemost* 1997; 77:32-38.
11. Fitzgerald RH Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Gardiner GA Jr, Whitsett TL, O'Connell MB, Ohar JA, Young TR; Enoxaparin Clinical Trial Group. Prevention of venous thromboembolic

- disease following primary total knee arthroplasty: a randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83:900-906.
12. Howard AW, Aaron SD. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized trials. *Thromb Haemost* 1998; 79:902-906.
 13. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, Fitzgerald RH, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001; 16:293-300.
 14. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1305-1310.
 15. Lotke PA, Palevsky H, Keenan AM, Meranze S, Steinberg ME, Ecker ML, Kelley MA. Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1996; 324:251-258.
 16. McKenna R, Galante J, Bachmann F, Wallace DL, Kaushal PS, Meredith P. Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression. *BMJ* 1980; 280:514-517.
 17. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:381-453.
 18. Prevention and treatment of venous thromboembolism International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101-61.
 19. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the REMODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11): 2178-85.
 20. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs the North-American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009 Jan;24(1):1-9.
 21. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD 3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2776-86.
 22. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke

- PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD; RECORD 4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9676):1673-80.
23. Hull R, Delmore TJ, Hirsh J, Gent M, Armstrong P, Lofthouse R, MacMillan A, Blackstone I, Reed-Davis R, Detwiler RC. Effectiveness of intermittent pulsatile elastic stockings for the prevention of calf and thigh vein thrombosis in patients undergoing elective knee surgery. *Thromb Res* 1979; 16:37-45.
24. Haas SB, Insall JN, Scuderi GR, Windsor RE, Ghelman B. Pneumatic sequential compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72:27-31.
25. Kaempffe FA, Lifeso RM, Meinking C. Intermittent pneumatic compression versus Coumadin: prevention of deep vein thrombosis in low-extremity total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1991;269:89-97.
26. Silbersack Y, Taute BM, Hein W, Podhaisky H. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip and knee replacement: low-molecular-weight heparin in combination with intermittent pneumatic compression. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86:809-812.
27. Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty: pneumatic planter compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78:826-834.
28. Wilson NV, Das SK, Kakkar VV, Maurice HD, Smibert JG, Thomas EM, Nixon JE. Thrombo-embolic prophylaxis in total knee replacement: evaluation of the A-V Impulse System. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74:50-52.
29. Norgren L, Toksvig-Larsen S, Magyar G, Lindstrand A, Albrechtsson U. Prevention of deep vein thrombosis in knee arthroplasty: preliminary results from a randomized controlled study of low molecular weight heparin vs foot pump compression. *Int Angiol* 1998; 17:93-96.
30. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, Didier D, Schneider PA. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement: randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81:654-659.
31. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA Jr, Landon GC, Jové M; Enoxaparin Clinical Trial Group. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83:336-345.
32. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001;358:9-15.

9

Θρομβοπροφύλαξη σε Κάταγμα του Ισχίου

Οι ασθενείς με κάταγμα του ισχίου αποτελούν την ομάδα με τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ. Χωρίς θρομβοπροφύλαξη τα ποσοστά ΕΒΦΘ ανέρχονται σε 46-60%^{1,2}, με τη θανατηφόρο ΠΕ να κυμαίνεται στις διάφορες σειρές από 0,4-7,5%³⁻⁷. Τα ποσοστά αυτά είναι πολύ υψηλότερα από αυτά που παρατηρούνται μετά από αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος. Παράγοντες που επιβαρύνουν περαιτέρω τον κίνδυνο ΦΘΕ στους ασθενείς αυτούς, αποτελούν η προχωρημένη ηλικία και η καθυστέρηση της χειρουργικής αντιμετώπισης. Πράγματι, προεγχειρητικό φλεβογράφημα σε ασθενείς με κάταγμα του ισχίου, που ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη με χαμηλές δόσεις κλασικής ηπαρίνης και στους οποίους η χειρουργική αντιμετώπιση καθυστέρησε για τουλάχιστον 48 ώρες, ανέδειξε συνολικό ποσοστό ΕΒΦΘ 62% και άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ 14%⁸. Ωστόσο, οι μελέτες για τη θρομβοπροφύλαξη ασθενών με κατάγματα του ισχίου είναι πολύ λιγότερες συγκριτικά με αυτές που αφορούν σε ασθενείς με αρθροπλαστικές ισχίου ή γόνατος.

Α. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Περιορισμένες είναι οι βιβλιογραφικές αποδείξεις που αφορούν στη θρομβοπροφύλαξη με ΑΒΚ (ουαρφαρίνη - ασενοκουμαρόλη) σε ασθενείς με κάταγμα του ισχίου. Τα αθροιστικά αποτελέσματα τριών παλαιότερων τυχαιοποιημένων μελετών⁹⁻¹¹ έδειξαν ότι η χρήση ΑΒΚ οδήγησε σε μείωση του σχετικού κινδύνου για συνολική και για άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ κατά 61% και 66% αντίστοιχα σε σχέση με τη μη χρήση θρομβοπροφύλαξης.

Η κλασική ηπαρίνη σε χαμηλές δόσεις (5000 U/ 8ωρο), έχει εκτιμηθεί σε μια μόνο συγκριτική τυχαιοποιημένη μελέτη και με πολύ μικρό αριθμό ασθενών¹². Η μελέτη αυτή έδειξε υπεροχή της κλασικής ηπαρίνης έναντι της HMMB dalteparin, στην πρόληψη της φλεβογραφικά διαπιστωμένης ΕΒΦΘ. Αν και η χρήση της προτείνεται από το ACCP και μάλιστα με ισχυρό βαθμό σύστασης (1B), εντούτοις στην Ελλάδα δεν χρησιμοποιείται πλέον ως φαρμακευτικό μέσο θρομβοπροφύλαξης. Για το λόγο αυτό δεν έχει περιληφθεί στις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Στη μοναδική μελέτη κατά την οποία HMMB συγκρίθηκε με placebo, διαπιστώθηκε ΕΒΦΘ στο 12% των ασθενών που έλαβαν ενοξαπαρίνη, έναντι 21% αυτών που έλαβαν placebo¹³. Στη συστηματική ανασκόπηση Cochrane που περιλάμβανε 31 μελέτες, τόσο η κλασική ηπαρίνη σε χαμηλές δόσεις όσο και οι HMMB βρέθηκαν αποτελεσματικές στην πρόληψη της ΕΒΦΘ σε ασθενείς με κάταγμα του ισχίου και μάλιστα χωρίς αύξηση των ποσοστών αιμορραγίας¹⁴.

Η χρήση του fondaparinux σε αυτή την ομάδα ασθενών, υποστηρίζεται από μια μεγάλη συγκριτική τυχαιοποιημένη μελέτη 1711 ασθενών (PENTHIFRA)¹⁵. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η θρομβοπροφύλαξη για 11 ημέρες με fondaparinux είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μικρότερα ποσοστά ΦΘΕ και άνωθεν του γόνατος ΕΒΦΘ, σε σύγκριση με τη θρομβοπροφύλαξη με ενοξαπαρίνη για το ίδιο χρονικό διάστημα.

Τέλος, σε ότι αφορά την ασπιρίνη, φαίνεται τόσο από τη μεγάλη διπλή τυφλή μελέτη γνωστή ως PEP trial¹⁶, όσο και από τη μεταανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών¹⁷, ότι η αποτελεσματικότητά της στην πρόληψη της ΦΘΕ ασθενών με κατάγματα του ισχίου είναι πολύ μικρή σε σχέση με τις άλλες φαρμακευτικές μεθόδους. Επιπλέον, η χρήση της σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά αιμορραγικών επιπλοκών.

B. ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Η αποτελεσματικότητα των μηχανικών μεθόδων θρομβοπροφύλαξης σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Στη μοναδική δημοσιευ-

μένη διπλή τυφλή μελέτη¹⁸, η χρήση ΣΔΣΑ (IPC) οδήγησε σε σημαντική μείωση της εμφάνισης ΦΘΕ. Ωστόσο, η μελέτη αυτή αφορά σε μικρό αριθμό ασθενών, ενώ για τη διάγνωση της ΦΘΕ δεν χρησιμοποιήθηκε φλεβογράφημα αλλά υπερηχογράφημα.

Γ. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Η ιδανική διάρκεια θρομβοπροφύλαξης των ασθενών με κάταγμα ισχίου δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Η μελέτη PENTHIFRA Plus¹⁹ αποτελεί την καλύτερα σχεδιασμένη τυφλή μελέτη στο συγκεκριμένο θέμα. Σε αυτήν 656 ασθενείς με κάταγμα ισχίου, αφού έλαβαν θρομβοπροφύλαξη με fondaparinux για επτά ημέρες, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: οι ασθενείς της πρώτης ομάδας συνέχισαν να λαμβάνουν fondaparinux για τρεις ακόμη εβδομάδες, ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας ελάμβαναν placebo για το ίδιο διάστημα. Το ποσοστό της φλεβογραφικά διαπιστωμένης ΕΒΦΘ την τέταρτη εβδομάδα ήταν 1,4% για την ομάδα που συνέχισε να λαμβάνει fondaparinux, έναντι 35% για την ομάδα placebo. Σε πολυκεντρική τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη συγκρίθηκε η θρομβοπροφύλαξη διάρκειας δύο εβδομάδων έναντι αυτής των έξι εβδομάδων με ΗΜΜΒ (certoparin)²⁰. Η μελέτη αυτή συμπεριελάμβανε 360 ασθενείς που χειρουργήθηκαν λόγω κατάγματος ισχίου ή υποβλήθηκαν σε ΟΑΙ ή ΟΑΓ. Η παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τόσο της, διαγνωσμένης με υπερηχογράφημα, ασυμπτωματικής ΕΒΦΘ όσο και της συμπτωματικής ΦΘΕ. Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε μείζονα ή κλινικά σημαντική αιμορραγία. Υπάρχουν ενδείξεις που αντιλούνται εξ αναγωγής από μελέτες σε αρθροπλαστικές του ισχίου, ότι τόσο οι ΗΜΜΒ όσο και οι ΑΒΚ αποτελούν κατάλληλα φάρμακα για παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη και σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου.

Δ. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- I. Σε όλους τους ασθενείς με **κάταγμα του ισχίου** προτείνουμε τη χρήση φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης με ένα από τα ακόλουθα σκευάσματα:
 - Fondaparinux (2,5mg ημερησίως, έναρξη 6 ώρες μετεγχειρητικά) [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ],
 - ΗΜΜΒ (σε δοσολογία και έναρξη που προτείνεται από την κατασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία, βλ. Παράρτημα) [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ],
 - ΑΒΚ (Στόχος: INR 2,5 - Εύρος INR 2-3, έναρξη προεγχειρητικά ή το βράδυ της ημέρας του χειρουργείου) [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- II. Σε ασθενείς στους οποίους προβλέπεται να υπάρξει καθυστέρηση της χειρουργικής αντιμετώπισης προτείνουμε την έναρξη θρομβοπροφύλαξης με ΗΜΜΒ με την εισαγωγή τους ασθενούς στο νοσοκομείο [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- III. Προτείνουμε τη χρήση μηχανικών μεθόδων θρομβοπροφύλαξης όταν:
 - υπάρχει αντένδειξη για τη χρήση φαρμακευτικών μεθόδων [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ] ή
 - όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]. Όταν μειωθεί ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας προτείνεται είτε η αντικατάσταση των μηχανικών από φαρμακευτικές μεθόδους είτε η προσθήκη φαρμακευτικών μεθόδων στις ήδη εφαρμοζόμενες μηχανικές [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- IV. Διάρκεια θρομβοπροφύλαξης: Προτείνουμε την εφαρμογή θρομβοπροφύλαξης για περισσότερες από 10 ημέρες και μέχρι 35 ημέρες [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].

Οι συνιστώμενες επιλογές για παρατεταμένης διάρκειας θρομβοπροφύλαξη είναι:

- Fondaparinux [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]
- ΗΜΜΒ [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]
- ΑΒΚ [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].

ΣΧΟΛΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Η ανάγκη για παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη αναγνωρίζεται και στους ασθενείς με κάταγμα ισχίου. Εντούτοις η έννοια αυτής δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Η επιστημονική επιτροπή θεωρεί ως βέλτιστη επιλογή τη θρομβοπροφύλαξη για τουλάχιστον τέσσερις έως έξι εβδομάδες (28-42 ημέρες). Η χρήση των ΗΜΜΒ για παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη στους ασθενείς αυτούς αποτελεί συνήθη πρακτική, μολονότι η βιβλιογραφική της τεκμηρίωση είναι αδύναμη. Η επιστημονική επιτροπή θεωρεί τη πρακτική αυτή ηλογική. Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών παρουσιάζει την ιδιαιτερότητα ότι αναφέρεται συνήθως σε άτομα προχωρημένης ηλικίας, με ποικίλες συνοδές νόσους και συχνά χρήση πολλών φαρμάκων. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να συνεκτιμώνται με προσοχή κατά την επιλογή της μεθόδου και της διάρκειας θρομβοπροφύλαξης ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή σχέση προσδοκώμενου οφέλους/πιθανού κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Snook GA, Chrisman OD, Wilson TC. Thromboembolism after surgical treatment of hip fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1981 Mar-Apr;(155):21-4.
2. Morris GK, Mitchell JR. Warfarin sodium in prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with fractured neck of femur. *Lancet*. 1976 Oct 23;2(7991):869-72.
3. Dahl OE, Caprini JA, Colwell CW, Frostick SP, Haas S, Hull RD, Laporte S, Stein PD. Fatal vascular outcomes following major orthopaedic surgery. *Thromb Haemost* 2005; 93:860-866.
4. Bjornara BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88:386-391.
5. Hitos K, Fletcher JP. Venous thromboembolism and fractured neck of femur. *Thromb Haemost* 2005; 94:991-996.
6. Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J, Fagnani F, Samama CM; ESCORTE group. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2006-2014.
7. Haake DA, Berkman SA. Venous thromboembolic disease after hip surgery: risk factors, prophylaxis, and diagnosis. *Clin Orthop* 1989; 242:212-231.
8. Zahn HR, Skinner JA, Porteous MJ. The preoperative prevalence of deep vein thrombosis in patients with femoral neck fractures and delayed operation. *Injury* 1999; 30:605-607.
9. Powers PJ, Gent M, Jay RM, Julian DH, Turpie AG, Levine M, Hirsh J. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med* 1989; 149:771-774.
10. Borgstrom S, Greitz T, van der Linden W, Molin J, Rudics I. Anticoagulant prophylaxis of venous thrombosis in patients with fractured neck of the femur: a controlled clinical trial using venous phlebography. *Acta Chir Scand* 1965; 129:500-508.
11. Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH, Wiley AM. Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur: a phlebographic study of the effect of prophylactic anticoagulation. *J Bone Joint Surg* 1970; 52-B:268-289.
12. Monreal M, Lafoz E, Navarro A, Granero X, Caja V, Caceres E, Salvador R, Ruiz J. A prospective double-blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J Trauma* 1989;29:873-875.
13. Jørgensen PS, Strandberg C, Willie-Jørgensen P, Torholm C, Neergaard K, Paaske BP, Rasmussen SW, Christensen SW, Mantoni M, Thamsen H. Early preoperative thromboprophylaxis with Klexane in hip fracture surgery: a placebo-controlled study. *Clin Appl Thromb Haemost* 1998; 4:140-142.

14. Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G, Milne AA, Gillespie WJ. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, issue 4: article No. CD000305.
15. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1298-1304.
16. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. *Lancet* 2000; 355:1295-1302.
17. Collins R, Baigent C, Sandercock P, Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomized trials. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ*. 1994;309:1215-7.
18. Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, Meek RN, O'Brien PJ. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. *J Orthop Trauma* 1995;9:1-7.
19. Eriksson BI, Lassen MR, PENTasaccharide in Hip-FRActure Surgery Plus Investigators (PENTHIFRA Plus). Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1337-1342.
20. Kolb G, Bodamer I, Galster H, Seidlmayer C, Grambach K, Koudela K, Eisele RR, Becker C, Paal V, Spannagel U, Brom J, Weidinger G; Long-term Thromboprophylaxis Study Group. Reduction of venous thromboembolism following prolonged prophylaxis with the low molecular weight heparin Certoparin after endoprothetic joint replacement or osteosynthesis of the lower limb in elderly patients. *Thromb Haemost* 2003; 90:1100-1105.

10

Θρομβοπροφύλαξη στους Πολυτραυματίες και στο Μείζον Τραύμα

Από τους νοσηλευόμενους ορθοπαιδικούς ασθενείς, οι πολυτραυματίες και οι ασθενείς με μείζον τραύμα έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ. Χωρίς θρομβοπροφύλαξη, οι παραπάνω ασθενείς έχουν κίνδυνο εμφάνισης ΕΒΦΘ τουλάχιστον 50%¹⁻⁴. Η ΠΕ είναι η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου στους πολυτραυματίες που επιβιώνουν την πρώτη ημέρα μετά τον τραυματισμό^{2,5,6}. Μεγαλύτερο κίνδυνο έχουν οι ασθενείς με κακώσεις νωτιαίου μυελού, με κατάγματα κάτω άκρων ή με κατάγματα ηλικάνης. Η αναγκαιότητα χειρουργικής αντιμετώπισης, ο καθετηριασμός της μηριαίας φλέβας, η συρραφή μείζονος φλέβας, η προχωρημένη ηλικία και η παρατεταμένη ακινητοποίηση αποτελούν επιπλέον επιβαρυντικούς παράγοντες^{1-4,7-9}.

Ο αριθμός τυχαιοποιημένων μελετών σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι περιορισμένος. Οι συστάσεις στηρίζονται σε αυτές τις λίγες μελέτες αλλά και σε στοιχεία από αναγωγή από μελέτες άλλων πληθυσμιακών ομάδων^{1,3}.

A. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η χρήση των ΗΜΜΒ ενδείκνυται αφού έχει επιτευχθεί αιμόσταση με έναρξη 36 ώρες μετά τον τραυματισμό και αποτελεί την απλούστερη και αποτελεσματικότερη επιλογή θρομβοπροφύλαξης σε αυτή την κατηγορία ασθενών^{1,3,10}. Αντενδείξεις στην άμεση έναρξη χορήγησης των ΗΜΜΒ αποτελούν η παρουσία ενδοκρανιακής αιμορραγίας, η ενεργή και μη ελεγχόμενη αιμορραγία και η ατελής κάκωση

του νωτιαίου μυελού συνδυαζόμενη με αιμορραγία. Η παρουσία κάκωσης της κεφαλής χωρίς εμφανή αιμορραγία, θλαστικών τραυμάτων, κακώσεων εσωτερικών οργάνων (όπως πνευμόνων, σπληνός, ήπατος, νεφρών), οπισθοπεριτοναϊκού αιματώματος μετά από κάταγμα λεκάνης, ή πλήρους διατομής του νωτιαίου μυελού δεν αποτελούν αντένδειξη στην έναρξη χορήγησης θρομβοπροφύλαξης με ΗΜΜΒ, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει ενεργός αιμορραγία¹⁰⁻¹³. Κλινικές μελέτες αποδεικνύουν ότι οι ΗΜΜΒ είναι πιο αποτελεσματικές από τις χαμηλές δόσεις κλασικής ηπαρίνης¹⁴ και από τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης [ΣΔΣΑ (IPC)]¹⁵, με χαμηλά ποσοστά μείζονος αιμορραγίας και χωρίς σημαντικές αιμοδυναμικές και εργαστηριακές διαταραχές.

B. ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Παρ' ότι τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης χρησιμοποιούνται ευρέως σε αυτή την κατηγορία ασθενών, υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητά τους ως μέσο θρομβοπροφύλαξης¹⁶⁻²⁰. Η χρήση τους περιορίζεται λόγω της μη συμμόρφωσης των ασθενών και της αδυναμίας να χρησιμοποιηθούν λόγω τραυμάτων των κάτω άκρων στο ένα τρίτο εξ αυτών²¹⁻²³. Η χρήση τους συστήνεται όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάποιο φαρμακευτικό μέσο θρομβοπροφύλαξης λόγω αυξημένης πιθανότητας αιμορραγίας ή ως το πρώτο μέτρο θρομβοπροφύλαξης μέχρι την έναρξη των φαρμακευτικών μέσων. Αν και η συνδυασμένη χρήση των μηχανικών και των φαρμακευτικών μέσων αποτελεί συνήθη πρακτική και σε αυτή την ομάδα ασθενών, η τακτική δεν έχει μελετηθεί εκτενώς.

Η προφυλακτική τοποθέτηση φίλτρων στη κάτω κοίλη φλέβα χρησιμοποιείται σε ορισμένα τραυματιολογικά κέντρα σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου ΦΘΕ²⁴⁻²⁷. Η τακτική αυτή δεν δικαιώνεται από αντίστοιχες μελέτες²⁸ και συνδέεται με βραχυπρόθεσμες αλλιά και μακροπρόθεσμες επιπλοκές²⁹⁻³³.

Γ. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Η καθυστερημένη έναρξη θρομβοπροφύλαξης αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση ΦΘΕ¹. Η ιδανική χρονική διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης δεν είναι γνωστή, πρέπει όμως να συνεχίζεται τουλάχιστον μέχρι την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο. Τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης πρέπει να τοποθετούνται και στα δύο κάτω άκρα το συντομότερο δυνατό μετά την εισαγωγή του ασθενή και πρέπει να χρησιμοποιούνται συνεχώς εκτός αν αυτός είναι περιπατητικός^{21,22}. Όταν η χρονική διάρκεια της νοσηλείας (συμπεριλαμβανομένου και του χρόνου αποκατάστασης) ξεπερνά το διάστημα των δύο εβδομάδων, και συνεχίζει να υπάρχει κίνδυνος φλεβοθρόμβωσης, τότε θα πρέπει είτε να συνεχιστεί η χορήγηση των ΗΜΜΒ είτε να χορηγηθούν ΑΒΚ από το στόμα. Η χρήση των ΑΒΚ δεν έχει μελετηθεί σε πολυτραυματίες και η σύσταση τους στηρίζεται σε αναγωγή από μελέτες άηλων πληθυσμιακών ομάδων υψηλού κινδύνου. Η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης δεν συνιστάται μετά το πέρας της νοσηλείας λόγω έλλειψης ανάλογων μελετών. Εντούτοις, πολλά τραυματιολογικά κέντρα συνεχίζουν τη χορήγηση της επιλεκτικά σε ορισμένους ασθενείς με περιορισμένη κινητικότητα³⁴ η οποία αποτελεί και την άποψη της επιστημονικής επιτροπής.

Δ. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- I. Προτείνουμε τη συστηματική χορήγηση θρομβοπροφύλαξης σε όλους τους **πολυτραυματίες** και στους **ασθενείς με μείζον τραύμα**. [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- II. Σε ασθενείς με μείζον τραύμα και επί απουσίας σοβαρών αντενδείξεων, προτείνουμε την έναρξη θρομβοπροφύλαξης με ΗΜΜΒ το συντομότερο δυνατό [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]. Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυασμός ΗΜΜΒ και μηχανικού μέσου θρομβοπροφύλαξης [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- III. Σε ασθενείς με μείζον τραύμα, στους οποίους η χορήγηση ΗΜΜΒ αντενδείκνυται λόγω ενεργού αιμορραγίας ή υποψίας κλινικά σημαντικής αιμορραγίας, προτείνουμε τη χρήση μηχανικών μέσων θρομβοπροφύλαξης [ΣΔΣΑ (IPC) ή ΚΔΣ (GCS)] [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]. Όταν ο κίνδυνος αιμορραγίας παρέλθει, τότε προτείνουμε την αντικατάσταση ή τη συμπλήρωση των μηχανικών μέσων θρομβοπροφύλαξης από φαρμακευτικά μέσα [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- IV. Σε πολυτραυματίες και σε ασθενείς με μείζον τραύμα, δεν συστήνουμε τη χρήση φίλτρων στη κάτω κοίλη φλέβα ως μέσο θρομβοπροφύλαξης [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- V. Σε πολυτραυματίες και σε ασθενείς με μείζον τραύμα, συστήνουμε τη συνέχιση της θρομβοπροφύλαξης μέχρι την έξοδό τους από το νοσοκομείο [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]. Σε ασθενείς με μειωμένη κινητικότητα που νοσηλεύονται σε κέντρο αποκατάστασης, προτείνουμε τη συνέχιση της θρομβοπροφύλαξης με ΗΜΜΒ ή με ΑΒΚ (Στόχος: INR 2,5 - Εύρος INR 2-3) [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].

ΣΧΟΛΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένο δοσολογικό σχήμα για τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε πολυτραυματίες και ασθενείς με μείζον τραύμα. Η επιστημονική επιτροπή προτείνει να χρησιμοποιείται ως οδηγός η δοσολογία φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης που χορηγείται σε ασθενείς με ΟΑΙ ή ΟΑΓ ή κατάγματα ισχίου (βλέπε Παράρτημα).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
2. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331:1601-1606.
3. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 2002; 53:142-164.
4. Nathens AB, McMurray MK, Cuschieri J, Durr EA, Moore EE, Bankey PE, Freeman B, Harbrecht BG, Johnson JL, Minei JP, McKinley BA, Moore FA, Shapiro MB, West MA, Tompkins RG, Maier RV. The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient. *J Trauma* 2007; 62:557-562.
5. O'Malley KF, Ross SE. Pulmonary embolism in major trauma patients. *J Trauma* 1990;30:748-50.
6. Rogers FB, Shackford SR, Wilson J, Ricci MA, Morris CS. Prophylactic vena cava filter insertion in severely injured trauma patients: indications and preliminary results. *J Trauma* 1993;35:637-641; discussion 41-2.
7. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, Oder D, Murray JA, Shekelle P. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report; part II. Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. *J Trauma* 2000; 49:140-144.
8. Meissner MH, Chandler WL, Elliott JS. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability? *J Trauma* 2003; 54:224-231.
9. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004; 240:490-496.
10. Cothren CC, Smith WR, Moore EE, Morgan SJ. Utility of once-daily dose of low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in multisystem trauma patients. *World J Surg* 2007; 31:98-104.
11. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, Vallina VL, Kerns DB, Grahm TW, McLarty JW. A potentially expanded role for enoxaparin in preventing venous thromboembolism in high risk blunt trauma patients. *J Am Coll Surg* 2001; 192:161-167.
12. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, Vallina VL, Kerns DB, Grahm TW, Short K, McLarty JW. Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. *Arch Surg* 2002; 137:696-702.
13. Alejandro KV, Acosta JA, Rodriguez PA. Bleeding manifestations after early use of low-

- molecular-weight heparins in blunt splenic injuries. *Am Surg* 2003; 69:1006-1009 26:231-235.
14. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, Hamilton PA. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701-707.
 15. Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM; Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg* 2003; 90:1338-1344.
 16. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, Oder D, Murray JA, Shekelle P. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report; part I. Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. *J Trauma* 2000; 49:132-139 529.
 17. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniach A, Renault A, Rouhart F, Besson G, Garcia JF, Mottier D, Oger E; VICTORIAh (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intra-cerebral Acute hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65:865-869.
 18. Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackelford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1996; 41:446-459
 19. Elliott CG, Dudney TM, Egger M, Orme JF, Clemmer TP, Horn SD, Weaver L, Handrahan D, Thomas F, Merrell S, Kitterman N, Yeates S. Calf-thigh sequential pneumatic compression compared with plantar venous pneumatic compression to prevent deep-vein thrombosis after non-lower extremity trauma. *J Trauma* 1999; 47:25-32.
 20. Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, Atkinson K, Megerman J. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1994; 37:480-487.
 21. Comerota AJ, Katz ML, White JV. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? *Am J Surg* 1992; 164:265-268.
 22. Cornwell EE 3rd, Chang D, Velmahos G, Jindal A, Baker D, Phillips J, Bonar J, Campbell K. Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis. *Am Surg* 2002; 68:470-473.
 23. Murakami M, McDill TL, Cindrick-Pounds L, Loran DB, Woodside KJ, Mileski WJ, Hunter GC, Killewich LA. Deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: improved compliance with a novel miniaturized pneumatic compression device. *J Vasc Surg* 2003; 38:923-927
 24. Rogers FB, Shackford SR, Ricci MA, Wilson JT, Parsons S. Routine prophylactic vena cava filter insertion in severely injured trauma patients decreases the incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 1995; 180:641-647.
 25. Rodriguez JL, Lopez JM, Proctor MC, Conley JL, Gerndt SJ, Marx MV, Taheri PA, Greenfield LJ. Early placement of prophylactic vena caval filters in injured patients at high risk for pulmonary embolism. *J Trauma* 1996; 40:797-802.

26. Carlin AM, Tyburski JG, Wilson RF, Steffes C. Prophylactic and therapeutic inferior vena cava filters to prevent pulmonary emboli in trauma patients. *Arch Surg* 2002; 137:521-527.
27. Giannoudis PV, Pountos I, Pape HC, Patel JV. Safety and efficacy of vena cava filters in trauma patients. *Injury* 2007; 38:7-18.
28. Girard TD, Philbrick JT, Fritz Angle J, Becker DM. Prophylactic vena cava filters for trauma patients: a systematic review of the literature. *Thromb Res* 2003; 112:261-267.
29. McMurtry AL, Owings JT, Anderson JT, Battistella FD, Gosselin R. Increased use of prophylactic vena cava filters in trauma patients failed to decrease overall incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 1999; 189:314-320.
30. Patton JH Jr, Fabian TC, Croce MA, Minard G, Pritchard FE, Kudsk KA. Prophylactic Greenfield filters: acute complications and long-term follow-up. *J Trauma* 1996; 41:231-236.
31. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:409-415.
32. Blebea J, Wilson R, Waybill P, Neumyer MM, Blebea JS, Anderson KM, Atnip RG. Deep venous thrombosis after percutaneous insertion of vena caval filters. *J Vasc Surg* 1999; 30:821-828.
33. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR, McNally M, Jacoby RC, Link D, Janczyk RJ, Ivascu FA, McCann M, Obeid F, Hoff WS, McQuay N Jr, Tieu BH, Schreiber MA, Nirula R, Brasel K, Dunn JA, Gambrell D, Huckfeldt R, Harper J, Schaffer KB, Tominaga GT, Vines FY, Sperling D, Hoyt D, Coimbra R, Rosengart MR, Forsythe R, Cothren C, Moore EE, Haut ER, Hayanga AJ, Hird L, White C, Grossman J, Nagy K, Livaudais W, Wood R, Zengerink I, Kortbeek JB. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007; 62:17-25.
34. Bridges GG, Lee MD, Jenkins JK, Stephens MA, Croce MA, Fabian TC. Expedited discharge in trauma patients requiring anticoagulation for deep venous thrombosis prophylaxis: the LEAP Program. *J Trauma* 2003; 54:232-235.

11

Θρομβοπροφύλαξη στις Οξείες Κακώσεις Νωτιαίου Μυελού

Οι ασθενείς με οξείες κακώσεις νωτιαίου μυελού έχουν τη μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΕΒΦΘ σε σχέση με όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς¹⁻³. Η ΕΒΦΘ εμφανίζεται σε 60-100% των ασθενών με οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού^{1,4}, ενώ η ΠΕ είναι η τρίτη πιο συχνή αίτια θανάτου σ'αυτή την κατηγορία ασθενών^{5,6}. Επιβαρυντικοί παράγοντες για εμφάνιση ΕΒΦΘ αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, η παραπληγία έναντι τετραπληγίας, ο βαθμός κάκωσης του νωτιαίου μυελού (πλήρης έναντι ατελούς διατομής), η ταυτόχρονη παρουσία καταγμάτων των κάτω άκρων, η παρουσία κακοήθειας και η καθυστερημένη έναρξη χορήγησης θρομβοπροφύλαξης^{1,7,8}.

Η θρομβοεμβολική νόσος μετά από κάκωση νωτιαίου μυελού συνοδεύεται από μεγάλη αναπηρία λόγω του μικρού βαθμού επαναστραγγοποίησης των αγγείων και των αιμορραγικών επιπλοκών εξαιτίας της μακράς διάρκειας της αντιπηκτικής αγωγής. Ο κίνδυνος ΕΒΦΘ και ΠΕ δεν υπάρχει μόνο κατά την οξεία φάση, αλλά και κατά την περίοδο αποκατάστασης με ποσοστά συμπτωματικής ΕΒΦΘ 10% και ΠΕ 3%⁹.

A. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η χρήση θρομβοπροφύλαξης είναι επιβεβλημένη σε όλους τους ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Οι λίγες δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες αναφέρονται σε μικρούς πληθυσμούς και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι

ΗΜΜΒ μεμονωμένα^{1,10-13} και ο συνδυασμός ΗΜΜΒ ή χαμηλών δόσεων κλασικής ηπαρίνης με ΣΔΣΑ (IPC) αποτελούν αποτελεσματικές επιλογές¹. Σε αντίθεση, η κλασική ηπαρίνη δεν προσφέρει επαρκή προφύλαξη όταν χρησιμοποιείται μεμονωμένα^{10,11,14,15}. Αν και η χρήση της προτείνεται από το ACCP (σε συνδυασμό με μηχανικά μέσα)¹, εντούτοις στην Ελλάδα δεν χρησιμοποιείται πλέον ως φαρμακευτικό μέσο θρομβοπροφύλαξης. Για το λόγο αυτό δεν έχει περιληφθεί στις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Β. ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της θρομβοπροφύλαξης είναι η κλινική επιβεβαίωση της αιμόστασης. Αν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης από την ώρα εισαγωγής του ασθενή στο νοσοκομείο και η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη να ξεκινά όταν ο κίνδυνος αιμορραγίας έχει μειωθεί. Τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεμονωμένα, γιατί δεν προσφέρουν επαρκή θρομβοπροφύλαξη¹⁶. Η χρήση φίλτρων στη κάτω κοίλη φλέβα χρησιμοποιείται σε ορισμένα κέντρα^{17,18}, συνοδεύεται όμως από σοβαρές επιπλοκές χωρίς να παρουσιάζει πλεονεκτήματα έναντι άλλων μεθόδων θρομβοπροφύλαξης^{1,19}.

Γ. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Μετά το πέρας της οξείας φάσης, η θρομβοπροφύλαξη πρέπει να συνεχιστεί είτε διατηρώντας τις ΗΜΜΒ είτε μεταπίπτοντας σε ΑΒΚ για περίοδο τριών μηνών ή μέχρι το πέρας της νοσηλείας σε κλινική αποκατάστασης^{1,3,20}. Σε ασθενείς με ατελή κάκωση νωτιαίου μυελού, στους οποίους διεγνώσθη αιμάτωμα στη σπονδυλική στήλη με αξονική ή μαγνητική τομογραφία, η έναρξη των ΗΜΜΒ πρέπει να καθυστερεί για μία έως τρεις ημέρες¹. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θρομβοπροφύλαξη με ΑΒΚ πρέπει να αποφεύγεται για τουλάχιστον μία εβδομάδα λόγω του μικρού θεραπευτικού παραθύρου¹.

Δ. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- I. Σε όλους τους ασθενείς με **οξεία κάκωση νωτιαίου μυελού**, προτείνουμε τη συστηματική χορήγηση κάποιας μορφής θρομβοπροφύλαξης [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- II. Προτείνουμε θρομβοπροφύλαξη με ΗΜΜΒ με έναρξη όταν έχει επιβεβαιωθεί η αιμόσταση [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]. Εναλλακτικά προτείνουμε τη χρήση ΣΔΣΑ (IPC) σε συνδυασμό με ΗΜΜΒ [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- III. Σε περιπτώσεις που η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη αντεδείκνυται λόγω υψηλού κινδύνου αιμορραγίας, προτείνουμε την ορθή χρήση των ΣΔΣΑ (IPC) και/ή των ΚΔΣ (GCS) [ΙΣΧΥΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]. Όταν ο κίνδυνος αιμορραγίας μειωθεί, προτείνουμε τη χορήγηση φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης είτε αντικαθιστώντας είτε συνδυάζοντας την με τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- IV. Σε ασθενείς με ατελή κάκωση του νωτιαίου μυελού και παρουσία αιματώματος στη σπονδυλική στήλη, προτείνουμε τη χρήση μηχανικών μέσων θρομβοπροφύλαξης για τις πρώτες ημέρες [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- V. Δεν προτείνεται η χρήση φίλτρων της κάτω κοίτης φλέβας [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- VI. Σε ασθενείς που ακολουθούν πρόγραμμα αποκατάστασης σε νοσοκομειακή μονάδα, προτείνουμε τη συνέχιση της χορήγησης των ΗΜΜΒ ως μέσο θρομβοπροφύλαξης ή την αλλαγή τους σε ΑΒΚ (Στόχος: INR 2,5 - Εύρος INR 2-3) για περίοδο τριών μηνών ή μέχρι το πέρας της νοσηλείας σε κλινική αποκατάστασης [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].

ΣΧΟΛΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Οι μελέτες που εξετάζουν τη θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού είναι λίγες και δεν μας επιτρέπουν να διατυπώσουμε ισχυρές συστάσεις. Οι προτεινόμενες συστάσεις στηρίζονται κυρίως στις αντίστοιχες των μεγαλύτερων διεθνών ομάδων μελέτης της ΦΘΕ (ACCP¹ και International Consensus Statement²¹).

Η απόφαση της παράτασης της χορήγησης θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με κακώσεις νωτιαίου μυελού πρέπει να στηρίζεται σε κλινικά κριτήρια και να καθορίζεται από την παρουσία υπολειπόμενης νευρολογικής συνδρομής, που αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΦΘΕ.

Δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένο δοσολογικό σχήμα για τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού. Η επιστημονική επιτροπή προτείνει να χρησιμοποιείται ως οδηγός η δοσολογία φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης που χορηγείται σε ασθενείς με ΟΑΙ ή ΟΑΓ ή κατάγματα ισχίου (βλέπε Παράρτημα).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:381-453.
2. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 2002; 53:142-164.
3. Consortium for Spinal Cord Medicine. Prevention of thromboembolism in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1997; 20:259-283.
4. Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized multicenter trial comparing low dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin. *J Trauma* 2003; 54:1116-1126.
5. Waring WP, Karunas RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia* 1991; 29:8-16.
6. DeVivo MJ, Krause JS, Lammertse DP. Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:1411-1419.
7. Green D, Hartwig D, Chen D, Soltysik RC, Yarnold PR. Spinal cord injury risk assessment for thromboembolism (SPIRATE study). *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82:950-956.
8. Jones T, Ugalde v, Franks P, Zhou H, White RH. Venous thromboembolism after spinal cord injury: incidence, time course, and associated risk factors in 16240 adults and children. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:2240-2247.
9. Chen D, Apple DF, Hudson LM, Bode R. Medical complications during the acute rehabilitation following spinal cord injury: current experience of the Model Systems. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:1397-1401.
10. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, Hamilton PA. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701-707.
11. Green D, Lee MY, Lim AC, Chmiel JS, Vetter M, Pang T, Chen D, Fenton L, Yarkony GM, Meyer PR Jr. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113:571-574.
12. Chiou-Tan FY, Garza H, Chan KT, Parsons KC, Donovan WH, Robertson CS, Holmes SA, Graves DE, Rintala DH. Comparison of dalteparin and enoxaparin for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82:678-685.

13. Harris S, Chen D, Green D. Enoxaparin for thromboembolism prophylaxis in spinal injury: preliminary report on experience with 105 patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:326-327.
14. Green D, Lee MY, Ito VY, Cohn T, Press J, Filbrandt PR, VandenBerg WC, Yarkony GM, Meyer PR Jr. Fixed- vs adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury. *JAMA* 1988; 260:1255-1258.
15. Merli GJ, Herbison GJ, Ditunno JF, Weitz HH, Hennes JH, Park CH, Jaweed MM. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69:661-664.
16. Green D, Rossi EC, Yao JS, Flinn WR, Spies SM. Deep vein thrombosis in spinal cord injury: effect of prophylaxis with calf compression, aspirin, and dipyridamole. *Paraplegia* 1982; 20:227-234.
17. Hadley MN. Deep venous thrombosis and thromboembolism in patients with cervical spinal cord injuries. *Neurosurgery* 2002; 50(suppl):S73-S80.
18. Johns JS, Nguyen C, Sing RF. Vena cava filters in spinal cord injuries: evolving technology. *J Spinal Cord Med* 2006; 29:183-190.
19. Maxwell RA, Chavarria-Aguilar M, Cockerham WT, Lewis PL, Barker DE, Durham RM, Ciraulo DL, Richart CM. Routine prophylactic vena cava filtration is not indicated after acute spinal cord injury. *J Trauma* 2002; 52:902-906.
20. Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the rehabilitation phase after spinal cord injury: prophylaxis with low-dose heparin or enoxaparin. *J Trauma* 2003; 54:1111-1115.
21. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101-61.

12

Θρομβοπροφύλαξη στη Χειρουργική Σπονδυλικής Στήλης (εκτός τραύματος)

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα και την πρόληψη της ΦΘΕ είναι περιορισμένα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική της σπονδυλικής στήλης. Το ποσοστό εμφάνισης ΕΒΦΘ χωρίς θρομβοπροφύλαξη ανέρχεται σε 18%¹. Η συχνότητα ΦΘΕ στους ασθενείς αυτούς είναι σημαντικά χαμηλότερη από μείζονες επεμβάσεις των κάτω άκρων, Ωστόσο, απαιτείται θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου². Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, παλαιότερο επεισόδιο ΦΘΕ, η ύπαρξη κακοήθειας, η μεγάλης χρονικής διάρκειας χειρουργική επέμβαση, η μειωμένη προεγχειρητική και μετεγχειρητική κινητικότητα², η πρόσθια ή η συνδυασμένη πρόσθια και οπίσθια χειρουργική προσπέλαση³, και η οσφυϊκή έναντι της αυχενικής εντόπισης¹.

A. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Μικρές τυχαίοποιημένες μελέτες για τη χρήση θρομβοπροφύλαξης αναφέρουν ότι οι ΗΜΜΒ ή η κλασική ηπαρίνη μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΕΒΦΘ^{4,5}. Μία ακόμη μικρή μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι χαμηλές δόσεις ΑΒΚ δεν υπερέχουν έναντι των μηχανικών μέσων και συνοδεύονται από μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών⁶. Απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης είναι η κλινική επιβεβαίωση της αιμόστασης στη πάσχουσα περιοχή.

Β. ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Μικρή τυχαίοποιημένη μελέτη αναφέρει ότι η ορθή χρήση των μηχανικών μέσων θρομβοπροφύλαξης [ΣΔΣΑ (IPC) ή ΚΔΣ (GCS)] μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΕΒΦΘ⁶. Επίσης, αναδρομική μελέτη σε 1954 ασθενείς έδειξε ότι ο συνδυασμός ΗΜΜΒ με ΚΔΣ (GCS) αποτελεί αποτελεσματικό τρόπο θρομβο-προφύλαξης⁷. Τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης ενδείκνυνται κυρίως σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας.

Γ. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες μελέτες που να εξετάζουν τη διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική της σπονδυλικής στήλης. Στους αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς που χορηγείται θρομβοπροφύλαξη πρέπει να διατηρείται μέχρι την κινητοποίηση τους ή καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους⁸.

Δ. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- I. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε **χειρουργική σπονδυλικής στήλης (εκτός τραύματος)** και δεν έχουν παράγοντες κινδύνου, δεν προτείνουμε τη συστηματική χρήση φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης, αλλά την πρώιμη και συχνή κινητοποίηση [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- II. Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου προτείνουμε τη χρήση ΗΜΜΒ μετεγχειρητικά [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ] ή ΣΔΣΑ (IPC) [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ]. Εναλλακτικά προτείνουμε τη συνδυασμένη χρήση ΗΜΜΒ και κάποιου μηχανικού μέσου θρομβοπροφύλαξης [ΣΔΣΑ (IPC) ή/και ΚΔΣ (GCS)] [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].

ΣΧΟΛΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Οι λίγες μελέτες που εξετάζουν τη θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική σπονδυλικής στήλης (εκτός τραύματος) δεν μας επιτρέπουν να διατυπώσουμε ισχυρές συστάσεις. Οι προτεινόμενες συστάσεις στηρίζονται κυρίως στις αντίστοιχες των μεγαλύτερων διεθνών ομάδων μελέτης της ΦΘΕ (ACCP² και International Consensus Statement⁷).

Δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένο δοσολογικό σχήμα για τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική σπονδυλικής στήλης (εκτός τραύματος). Η επιστημονική επιτροπή προτείνει να χρησιμοποιείται ως οδηγός η δοσολογία φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης που χορηγείται σε ασθενείς με ΟΑΙ ή ΟΑΓ ή κατάγματα ισχίου (βλέπε Παράρτημα).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Oda T, Fuji T, Kato Y, Fujita S, Kanemitsu N. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. *Spine* 2000;25:2962-7.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
3. Heck CA, Brown CR, Richardson WJ. Venous thromboembolism in spine surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2008;16:656-664.
4. Gallus AS, Hirsh J, O'Brien SE, McBride JA, Tuttle RJ, Gent M. Prevention of venous thrombosis with small subcutaneous doses of heparin. *JAMA* 1976;235:1980-1982.
5. Voth D, Schwarz M, Hahn K, Dei-Anang K, al Butmeh S, Wolf H: Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: A prospective double-blind comparison of two prophylactic regimen. *Neurosurg Rev* 1992;15:289-294.
6. Rokito SE, Schwartz MC, Neuwirth MG. Deep vein thrombosis after major reconstructive spinal surgery. *Spine* 1996; 21: 853-859.
7. Gerlach R, Raabe A, Beck J, Woszczyk A, Seifert V. Postoperative nadroparin administration for prophylaxis of thromboembolic events is not associated with an increased risk of hemorrhage after spinal surgery. *Eur Spine J* 2004;13:9-13.
8. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101-61.

13

Θρομβοπροφύλαξη στην Αρθροσκοπική Χειρουργική του Γόνατος

Η αρθροσκόπηση του γόνατος αποτελεί μία από τις συχνότερες ορθοπαιδικές χειρουργικές επεμβάσεις για τις οποίες όμως δεν έχουν πραγματοποιηθεί εκτεταμένες μελέτες γύρω από τη συχνότητα και την πρόληψη της ΦΘΕ. Προοπτικές μελέτες σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε αρθροσκόπηση γόνατος χωρίς θρομβοπροφύλαξη ανέδειξαν συνολικό ποσοστό ΕΒΦΘ 5-9% με ποσοστό ΕΒΦΘ άνωθεν του γόνατος 0,7-3%¹⁻³. Η πιθανότητα εμφάνισης ΕΒΦΘ είναι μεγαλύτερη σε θεραπευτικές απ' ό,τι σε διαγνωστικές αρθροσκοπήσεις λόγω της πολυπλοκότητας και της διάρκειας της επέμβασης^{4,5}, της πιθανής μετεγχειρητικής ακινητοποίησης³, και της παρατεταμένης (τουλάχιστον μία ώρα) χρήσης ισχαιμης περιόδου^{4,5}. Η απόφαση για την χρήση της θρομβοπροφύλαξης πρέπει να στηρίζεται στην εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου και οι ασθενείς πρέπει να κινητοποιούνται το γρηγορότερο δυνατό.

A. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Οι λίγες μελέτες χορήγησης θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε αρθροσκοπική χειρουργική του γόνατος καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ΗΜΜΒ μειώνουν το ποσοστό ασυμπτωματικής ΕΒΦΘ, χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας⁶⁻⁸. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να στοιχειοθετηθούν κατευθυντήριες οδηγίες.

Β. ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες, που να εξετάζουν τη χρήση των μηχανικών μέσων ως αποκλειστικό μέσο θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροσκόπηση γόνατος. Η μοναδική δημοσιευμένη μελέτη συγκρίνει τις ΚΔΣ (GCS) με ΗΜΜΒ για χρονικό διάστημα επτά ημερών, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι ΗΜΜΒ υπερτερούν ελαφρά των καλτσών ΚΔΣ (GCS) χωρίς σημαντική αύξηση της αιμορραγίας⁸.

Γ. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες, που να εξετάζουν τη διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροσκοπική χειρουργική του γόνατος. Η μοναδική δημοσιευμένη μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η παρατεταμένη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης (ΗΜΜΒ για 20 ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροσκοπική συνδεσμοπλαστική προσθίου χιαστού συνδέσμου μειώνει το ποσοστό εμφάνισης της ΕΒΦΘ⁹. Γενικότερα, στους αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς που χορηγείται θρομβοπροφύλαξη, πρέπει να διατηρείται μέχρι την πλήρη κινητοποίησή τους.

Δ. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- I. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε **αρθροσκοπική χειρουργική του γόνατος** και δεν έχουν παράγοντες κινδύνου, δεν προτείνουμε τη συστηματική χρήση φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης, αλλά την πρόωμη και συχνή κινητοποίηση [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- II. Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή σε όσους πραγματοποιείται σύνθετη αρθροσκοπική επέμβαση, συστήνουμε τη χρήση ΗΜΜΒ [ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ], ή μηχανικών μέσων σε περιπτώσεις αντένδειξης χρήσης ΗΜΜΒ [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ] μέχρι την κινητοποίηση του ασθενούς.

ΣΧΟΛΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Οι λίγες μελέτες που εξετάζουν τη θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροσκοπική χειρουργική του γόνατος δεν μας επιτρέπουν να διατυπώσουμε ισχυρές συστάσεις. Οι προτεινόμενες συστάσεις στηρίζονται κυρίως στις αντίστοιχες των μεγαλύτερων διεθνών ομάδων μελέτης της ΦΘΕ (ACCP¹ και International Consensus Statement¹⁰).

Δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένο δοσολογικό σχήμα για τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροσκοπική χειρουργική του γόνατος. Η επιστημονική επιτροπή προτείνει να χρησιμοποιείται ως οδηγός η δοσολογία φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης που χορηγείται σε ασθενείς με ΟΑΙ ή ΟΑΓ ή κατάγματα ισχίου (βλέπε Παράρτημα).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
2. Ettema HB, Hoppener MR, Veeger NJ, Büller HR, van der Meer J. Low incidence of venographically detected deep vein thrombosis after knee arthroscopy without thromboprophylaxis: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1411-1413.
3. Hoppener MR, Ettema HB, Henny CP, Verheyen CC, Büller HR. Low incidence of deep vein thrombosis after knee arthroscopy without thromboprophylaxis: a prospective cohort study of 335 patients. *Acta Orthop* 2006; 77:767-771.
4. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, Laroche F, Cloutier R, Poulin J. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158:47-50.
5. Jaureguito JW, Greenwald AE, Wilcox JF, Paulos LE, Rosenberg TD. The incidence of deep vein thrombosis after arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med* 1999;27:707-710.
6. Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tüylü H, Egbring R, Griss P. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low molecular weight heparin (reviparin): results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2001; 393-399.
7. Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Rufin GB, Renner N. Prevention of deep vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery; a randomized trial of prophylaxis with low molecular weight heparin. *Arthroscopy* 2002; 18:257-263.
8. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, Ntita K, Salmistraro G, Frangos C, Rossi F, Cordova R, Franz F, Zucchetta P, Kontothanassis D, Andreozzi GM; KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial *Ann Intern Med.* 2008 Jul 15; 149(2):73-82.
9. Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, Stocker R, Luxl M, Trattng S, Vécsei V. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy.* 2007 Jul;23(7):696-702.
10. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101-61.

14

Θρομβοπροφύλαξη στις Μεμονωμένες Κακώσεις Κάτωθεν του Γόνατος

Η συγκεκριμένη κατηγορία περιλαμβάνει μεγάλη ποικιλία κακώσεων, όπως κατάγματα, συνδεσμικές κακώσεις, χόνδρινες βλάβες και ρήξεις τενόντων. Η συχνότητα της ΕΒΦΘ σε ασθενείς με μεμονωμένες κακώσεις κάτωθεν του γόνατος κυμαίνεται από 10% έως 45% και εξαρτάται από το τύπο και τη σοβαρότητα της κάκωσης¹. Ο αντίστοιχος κίνδυνος εμφάνισης ΠΕ είναι 0,4% έως 2,1%². Επιβαρυντικοί παράγοντες αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, η παρουσία κατάγματος έναντι τραυματισμού μαλακών μορίων, η χειρουργική θεραπεία, η εφαρμογή ίσχειμης περιόδου, η καθυστερημένη κινητοποίηση λόγω τοποθέτησης νάρθηκα και η παχυσαρκία. Οι κεντρικότερες κακώσεις έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τις περιφερικότερες κακώσεις, δηλαδή τα κατάγματα των κνημιαίων κονδύλων έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τα κατάγματα μεσότητας κνήμης και αυτά με τη σειρά τους μεγαλύτερο κίνδυνο από τα κατάγματα ποδοκνημικής³. Η ρήξη του αχιλλείου τένοντα, αν και αποτελεί κάκωση μαλακών μορίων, έχει κίνδυνο εμφάνισης ΕΒΦΘ ανάλογο των καταγμάτων των κάτω άκρων⁴⁻⁶.

Παρ'όλο που η θρομβοπροφύλαξη αποτελεί κοινή πρακτική στις συγκεκριμένες κακώσεις σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες⁷, η χρήση της δεν στοιχειοθετείται από τις μέχρι τώρα κλινικές μελέτες και πρέπει να αποφασίζεται με βάση την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου.

A. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Περιορισμένος αριθμός μελετών, και ιδιαίτερα σε ρήξεις του αχιλλείου τένοντα, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα εμφάνισης ΕΒΦΘ μειώνεται με τη χρήση ΗΜΜΒ. Οι μελέτες αυτές όμως στηρίζονται σε μικρούς πληθυσμούς με διαφορετικούς τύπους κακώσεων και δεν επιτρέπουν τη διατύπωση συγκεκριμένων συστάσεων^{4-6,8,9}.

B. ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Η εφαρμογή των μηχανικών μέσων θρομβοπροφύλαξης δεν είναι πάντοτε εφικτή στους ασθενείς με μεμονωμένες κακώσεις κάτωθεν του γόνατος, λόγω των κακώσεων δέρματος και μαλακών μορίων.

Γ. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες που να εξετάζουν τη διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με μεμονωμένες κακώσεις κάτωθεν του γόνατος.

Δ. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- I. Σε ασθενείς με μεμονωμένες κακώσεις κάτωθεν του γόνατος που δεν έχουν παράγοντες κινδύνου, δεν προτείνουμε τη συστηματική χρήση φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης, αλλιά την πρώιμη και συχνή κινητοποίηση [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ].
- II. Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου προτείνουμε τη χρήση ΗΜΜΒ [ΑΔΥΝΑΜΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ] μέχρι την κινητοποίηση του ασθενούς.

ΣΧΟΛΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Οι λίγες μελέτες που εξετάζουν τη θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με μεμονωμένες κακώσεις κάτωθεν του γόνατος δεν μας επιτρέπουν να διατυπώσουμε ισχυρές συστάσεις. Οι προτεινόμενες συστάσεις στηρίζονται κυρίως στις αντίστοιχες των μεγαλύτερων διεθνών ομάδων μελέτης της ΦΘΕ (ACCP¹ και International Consensus Statement¹⁰).

Η ομάδα αυτών των ασθενών είναι ετερογενής μια και περιλαμβάνει ποικιλία κακώσεων με διαφορετικό κίνδυνο ΦΘΕ. Η απόφαση για χορήγηση θρομβοπροφύλαξης πρέπει να στηρίζεται στην εξατομικευμένη εκτίμηση των ασθενών για την παρουσία παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον, οι ρήξεις του αχιλλείου τένοντα όπως και τα κεντρικότερα κατάγματα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ, επομένως προτείνουμε τη χρήση ΗΜΜΒ ως θρομβοπροφύλαξη μέχρι την κινητοποίηση του ασθενή.

Δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένο δοσολογικό σχήμα για τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με μεμονωμένες κακώσεις κάτωθεν του γόνατος. Η επιστημονική επιτροπή προτείνει να χρησιμοποιείται ως οδηγός η δοσολογία φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης που χορηγείται σε ασθενείς με ΟΑΙ ή ΟΑΓ ή κατάγματα ισχίου (βλέπε Παράρτημα).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
2. Barrett JA, Baron JA, Beach ML. Mortality and pulmonary embolism after fracture in the elderly. *Osteoporos Int* 2003; 14:889-894.
3. Abelseth G, Buckley RE, Pineo GE, Hull R, Rose MS. Incidence of deep vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma* 1996; 10:230-235.
4. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low molecular weight reviparin to prevent deep vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J MED* 2002; 347:726-730.
5. Jørgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, Kirchhoff-Jensen R, Kjaer L, Kerbouche N, Leth-Espensen P, Narvestad E, Rasmussen SW, Sloth C, Tørholm C, Wille-Jørgensen P. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res* 2002; 105: 477-480.
6. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Lärfars G, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *J Orthop Trauma* 2007; 21:52-57.
7. Ageno W, Dentali F, Imberti D. A survey of thrombosis prophylaxis use in patients with lower limb fractures. *Thromb Haemost* 2004; 92:1166-1167.
8. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep vein thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis* 1993; 23(suppl 1):20-26.
9. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin in outpatients with plaster cast immobilization of the leg. *Lancet* 1995; 346:459-461.
10. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101-61.

15

Θρομβοπροφύλαξη στη Χειρουργική Άνω Άκρου

Η θρόμβωση του άνω άκρου δεν είναι η ίδια νόσος σε άλλη ανατομική θέση¹. Αποτελεί το 4-10% όλων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η μελέτη RIETE που καταγράφει τις αντικειμενικά επιβεβαιωμένες ΦΘΕ έδειξε ότι το 38% των ασθενών με ΦΘΕ του άνω άκρου έπασχαν από καρκίνο και το 45% είχαν κεντρικό φλεβικό καθετήρα². Η μικρή επίπτωση οφείλεται στη μικρότερη δράση της δύναμης της βαρύτητας, στις λιγότερες βαλβίδες των φλεβών του άνω άκρου και στη σημαντικά μειωμένη φλεβική στάση στις επεμβάσεις του άνω άκρου³. Η ΦΘΕ του άνω άκρου διακρίνεται:

- A) Στην πρωτοπαθή που περιλαμβάνει την ιδιοπαθή, το σύνδρομο θωρακικής εξόδου και το σύνδρομο υπερβολικής άσκησης (σύνδρομο Paget-Schrotner) και αποτελεί το 30% όλων των ΦΘΕ του άνω άκρου.
- B) Στην δευτεροπαθή που οφείλεται σε γνωστούς παράγοντες κινδύνου (πχ. κεντρικός φλεβικός καθετήρας, καρκίνος, διαταραχές της πήξης). Η επίπτωση της ΦΘΕ του άνω άκρου στους κεντρικούς καθετήρες είναι 72%⁴.

Η ΦΘΕ του άνω άκρου είναι σπάνια ως επιπλοκή ορθοπαιδικών επεμβάσεων. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ως επιπλοκή την πνευμονική εμβολή σε ορθοπαιδικές επεμβάσεις άνω άκρου που αιτία ήταν η θρόμβωση των κάτω άκρων^{5,6}. Δεν υπάρχουν μελέτες για την ανάγκη συστηματικής προφύλαξης κατά τη διάρκεια ορθοπαιδικών επεμβάσεων του άνω άκρου⁵. Η εκτίμηση του ορθοπαιδικού

για τη χορήγηση προφύλαξης στις επεμβάσεις του άνω άκρου πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου⁷.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Watson HG. Upper extremity deep vein thrombosis-not the same disease at a different site. *J Thromb Haemost.* 2008 Aug;6(8):1267-8.
2. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest.* 2008 Jan;133(1):143-8.
3. Flinterman LE, Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Doggen CJ. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost.* 2008 Aug;6(8):1262-6.
4. Shah MK, Burke DT, Shah SH. Upper-extremity deep vein thrombosis. *South Med J.* 2003 Jul;96(7):669-72.
5. Spaniolas K, Velmahos GC, Wicky S, Nussbaumer K, Petrovick L, Gervasini A, De Moya M, Alam HB. Is upper extremity deep venous thrombosis underdiagnosed in trauma patients? *Am. Surg.* 2008;74(2):124-8.
6. Saleem A, Markel DC. Fatal pulmonary embolus after shoulder arthroplasty. *J. Arthroplasty* 2001;16(3), 400-3.
7. Lyman S, Sherman S, Carter TI, Bach PB, Mandl LA, Marx RG. Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 Jul;448:152-6.

ΜΕΡΟΣ Γ

**Ειδικά Θέματα
Θρομβοπροφύλαξης**

16

Ασπιρίνη: Η Αμφιλεγόμενη Θρομβοπροφύλαξη

Η ασπιρίνη αποτελεί βασικό εργαλείο στην πρόληψη της αρτηριακής θρόμβωσης. Η αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και της συγκόλλησης των από την ασπιρίνη μπορεί να μειώσει την επίπτωση και επέκταση του θρόμβου καθώς και τις ανεπιθύμητες αιμοδυναμικές επιπτώσεις της ΦΘΕ¹.

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που αφορούν την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στην πρόληψη της ΦΘΕ είναι αντικρουόμενα. Την διχογνωμία επιτείνει το γεγονός ότι μετα-αναλύσεις ή μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών που εκτιμούν την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης δεν είχαν σύγχρονο και αξιόπιστο σχεδιασμό. Επιπλέον στοιχείο δημιουργίας σύγχυσης αποτελεί η μεγάλη διαφορά των δοσολογικών σχημάτων της ασπιρίνης που χρησιμοποιήθηκαν και κυμαίνονται από 150-1000mg ημερησίως^{2,4-8}.

Το 1994 η μετανάλυση APTc (Antiplatelet trial collaboration)² συνόψισε τα αποτελέσματα μελετών που αφορούν την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην πρόληψη ΦΘΕ σε χειρουργικούς ασθενείς. Στις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν διάφορα σχήματα όπως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και placebo ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και ηπαρίνη ή ηπαρίνη ως μονοθεραπεία. Συνολικά η χρήση οποιασδήποτε αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μόνης ή σε συνδυασμό με ηπαρίνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση κινδύνου ΕΒΦΘ κατά 39% και της συμπτωματικής ΠΕ κατά 64%. Στα συμπεράσματα της μελέτης οι συγγραφείς αναφέρουν ότι τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να θεωρείται ως μία απο-

τελεσµατική µέθοδος θροµβοπροφύλαξης. Η µετα-ανάλυση δέχτηκε αρκετή κριτική³. Εκτός από τον πληθµελή σχεδιασµό περιελάµβανε µελέτες που δεν ήταν τυφλές και δεν είχαν την κατάλληλη τυχαιοποίηση. Χαρακτηριστικά από τις δεκαέξι µελέτες επανορθωτικής ορθοπαιδικής χειρουργικής µόνο µία πληρούσε τα κριτήρια επαρκούς σχεδιασµού µελέτης.

Την ίδια χρονική περίοδο δημοσιεύτηκε μια άλλη ανάλυση 56 μελετών όπου στις οκτώ χρησιμοποιήθηκε η ασπιρίνη ως προφύλαξη στην ομάδα θεραπείας⁹. Η ανάλυση κατέληξε σε ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα από την APTc. Συγκεκριμένα όλα τα θεραπευτικά σχήματα εκτός της ασπιρίνης μείωσαν σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο της ΕΒΦΘ (συνολικής και άνωθεν του γόνατος) και μόνο οι ΗΜΜΒ μείωσαν τον κίνδυνο της ΠΕ.

Το 2000 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης ΡΕΡ (Pulmonary Embolism Prevention trial)⁷ που συμπεριλάμβανε 13356 ασθενείς με κάταγμα ισχίου και 4088 ασθενείς με ολική αρθροπλαστική ισχίου/ γόνατος. Στην ομάδα θεραπείας οι ασθενείς ελάμβαναν ασπιρίνη 160 mg ημερησίως και η ομάδα ελέγχου placebo. Ταυτόχρονα, ήταν επιτρεπτό να χρησιμοποιείται στην ομάδα θεραπείας επιπλέον ΗΜΜΒ ή μηχανικά μέσα προφύλαξης της ΦΘΕ χωρίς αυτό να αποτελεί κριτήριο εξόδου από την μελέτη. Οι κλινικά ύποπτες ΕΒΦΘ έπρεπε να επιβεβαιωθούν με φλεβογραφία ή υπερηχογράφημα ενώ η ΠΕ με αρτηριογραφία ή σπινθηρογράφημα αιματώσεως/αερισμού. Στα κατάγματα ισχίου η επίπτωση της διαγνωσμένης με τον πιο πάνω τρόπο ΦΘΕ ήταν στην ομάδα της ασπιρίνης 1,6% και στην ομάδα ελέγχου 2,5% (p=0,0003). Στις ολικές αρθροπλαστικές ισχίου η επίπτωση της ΦΘΕ στην ομάδα της ασπιρίνης ήταν μικρότερη με διαφορά όχι στατιστικά σημαντική. Κατά περίεργο τρόπο, στην ομάδα της ασπιρίνης, ο συνολικός αριθμός των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων ή ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων ήταν μεγαλύτερος. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η ασπιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί συστηματικά στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΦΘΕ. Το συμπέρασμα κρίνεται άστοχο αφού κατά τη μελέτη αυτή η ασπιρίνη δε συγκρίθηκε με τα φάρμακα εκλογής της πρόληψης της ΦΘΕ.

Τα τελευταία δύο χρόνια η ΑΑΟΣ δημοσίευσε και ανήρτησε στην ιστοσελίδα της κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της συμπτωματικής πνευμονικής εμβολής στις ΟΑΙ και ΟΑΓ^{10,11}. Προκειμένου να γίνει η επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής οι ασθενείς χωρίζονται ανάλογα με τον κίνδυνο συμπτωματικής ΠΕ ή αιμορραγίας. Ο συγκεκριμένος χωρισμός αποτελεί αδύναμο σημείο των οδηγιών αφού δεν υπάρχει αξιόπιστος ή αποδεκτός τρόπος κατηγοριοποίησης των ασθενών προεχειρητικά σε υψηλού ή μέτριου κινδύνου για την εμφάνιση ΠΕ¹². Η ΑΑΟΣ αμφισβητεί τη σχέση μεταξύ ΕΒΦΘ και ΠΕ, σχέση η οποία έχει αποδειχθεί με πολλές μελέτες¹². Η ΕΒΦΘ από μόνη της δεν προκαλεί θάνατο μεν αλλά αποτελεί πρόβλημα υγείας με σημαντικές επιπτώσεις και επιπλοκές (βλ. κεφάλαιο Φλεβική Θρομβοεμβολή - Επιδημιολογικά Στοιχεία και Παθογένεια) και συντελεί στο θάνατο 10000 ασθενών κατ' έτος στις Η.Π.Α¹³. Παρ' όλα αυτά είναι αξιοσημείωτο ότι η ΑΑΟΣ δεν συμπεριλαμβάνει την ΕΒΦΘ στους στόχους της πρόληψης της θρομβοπροφύλαξης στις ΟΑΙ και ΟΑΓ. Επιπλέον σημείο έντονης κριτικής των οδηγιών της ΑΑΟΣ είναι η επιλογή της χρήσης ασπιρίνης και μάλιστα σε δόσεις 325 mg δις ημερησίως στην πρόληψη της συμπτωματικής ΠΕ στις ΟΑΙ και ΟΑΓ. Ιδιαίτερο πρόβλημα είναι η επιλογή οδηγίας μη χορήγησης θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας η οποία εκθέτει τους συγκεκριμένους ασθενείς στο κίνδυνο θανατηφόρου ΠΕ. Επιπλέον, διαπιστώνεται ότι οι οδηγίες βασίζονται σε μελέτες μετρίας ή πτωχής τεκμηρίωσης και τεκμηρίωση από μελέτες σειρών ασθενών¹².

Με βάση τα ανωτέρω η Επιστημονική Επιτροπή θεωρεί ότι η ασπιρίνη δεν έχει ένδειξη στην πρόληψη της ΦΘΕ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hovens MM, Snoep JD, Tamsma JT, Huisman MV. Aspirin in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemst* 2006 Jul;4(7):1470-5.
2. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
3. Cohen AT, Skinner JA, Kakkar VV. Antiplatelet treatment for thromboprophylaxis: a step forward? *BMJ* 1994; 309:1213-1215.
4. Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS, Powers PJ, Levine MN, Geerts WH, Jay RM, Leclerc J, Neemeh JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparinoid organon is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation* 1996 Jan 1;93(1):80-4.
5. Lotke PA, Palevsky H, Keenan AM, Meranze S, Steinberg ME, Ecker ML, Kelley MA. Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Mar;(324):251-8.
6. Gehling H, Giannadakis K, Lefering R, Hessmann M, Achenbach S, Gotzen L. Prospective randomized pilot study of ambulatory prevention of thromboembolism. 2 times 500 mg aspirin (ASS) vs. clivarin 1750 (NMH). *Unfallchirurg.* 1998 Jan;101(1):42-9.
7. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet.* 2000 Apr 15;355(9212):1295-302.
8. Cusick LA, Beverland DE. The incidence of fatal pulmonary embolism after primary hip and knee replacement in a consecutive series of 4253 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 May;91(5):645-8.
9. Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA.* 1994 Jun 8;271(22):1780-5.
10. Parvizi J, Azzam K, Rothman RH. Deep venous thrombosis prophylaxis for total joint arthroplasty: American Academy of Orthopaedic Surgeons guidelines. *J Arthroplasty* 2008 Oct;23(7 Suppl):2-5.
11. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Clinical Guidelines on prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. www.aaos.org/research/guidelines (avazήnton Iούvιος 2009).
12. Eikelboom JW, Karthikeyan G, Fagel N, Hirsh J. American Association of Orthopedic Surgeons and American College of Chest Physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ: what are the implications for clinicians and patients? *Chest* 2009 Feb;135(2):513-20.
13. U.S. Department of Health and Human Services. The Surgeon General's call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. 2008 <http://www.surgeon-general.gov/topics/deepvein/calltoaction/call-to-action-on-dvt-2008.pdf> (avazήnton Iούvιος 2009).

17

Περιοχική Αναισθησία και Αντιθρομβωτικά Φάρμακα

Η περιοχική αναισθησία προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα απέναντι στη γενική αναισθησία και στην μετεχειρητική αναλγησία με οπιούχα φάρμακα. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις της περιοχικής αναισθησίας (ραχιαία ή επισκληρίδιος αναισθησία ή συνεχής επισκληρίδιος αναλγησία) έχουν αποδείξει σημαντικά μικρότερη επιβάρυνση επί της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας, καθώς και μικρότερη αιμορραγία σε σύγκριση με τη γενική αναισθησία. Με αυτές τις τεχνικές υπάρχει καλύτερος έλεγχος του μετεχειρητικού πόνου και μεγαλύτερη ικανοποίηση των ασθενών^{1,2}.

Η αιμορραγία στον περιχαρακωμένο χώρο του νωτιαίου σωλήνα, μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του νωτιαίου μυελού και παραπληγία. Η σοβαρότητα της συγκεκριμένης επιπλοκής επιβάλλει την προσεκτική χρησιμοποίηση αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς με περιοχική αναισθησία.

Η Αμερικανική Εταιρεία Περιοχικής Αναισθησίας (ASRA) και αντίστοιχες Ευρωπαϊκών χωρών όπως η Ισπανική (SEPAR) η Γερμανική (DGAI) η Αυστριακή (OGARI) και η Βελγική (BARA) έχουν δημοσιεύσει κατευθυντήριες οδηγίες για την ασφαλή χρήση της περιοχικής αναισθησίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή. Οι οδηγίες είναι παρόμοιες με μικρές διαφορές μεταξύ τους^{1,3}. Αντίστοιχα, παρόμοιες είναι οι οδηγίες του ACCP (2008) που αναφέρουν τις προϋποθέσεις για την ασφαλή χορήγηση περιοχικής αναισθησίας και αντιθρομβωτικής αγωγής².

ΓΕΝΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ:

- Η περιοχική αναισθησία πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με γνωστή, συστηματική διαταραχή της πήξης.
- Η αντιθρομβωτική αγωγή, πρέπει να καθυστερεί εάν η παρακέντηση ήταν αιμορραγική.
- Η αφαίρεση του επισκληρίδιου καθετήρα πρέπει να γίνεται στη χρονική στιγμή που η θρομβοπροφύλαξη βρίσκεται στα χαμηλότερα επίπεδα και καθορίζεται από τον χρόνο ημισείας ζωής του φαρμάκου.
- Η ταυτόχρονη χορήγηση επισκληρίδιου αναισθησίας και αντιθρομβωτικής αγωγής προϋποθέτει ότι όλοι οι ασθενείς πρέπει προσεκτικά να παρακολουθούνται για συμπτώματα πίεσης του νωτιαίου μυελού.
- Επί υποψίας αιματώματος ο διαγνωστικός απεικονιστικός έλεγχος και η τελική χειρουργική θεραπεία πρέπει να πραγματοποιούνται ταχύτατα για να μειωθεί ο κίνδυνος της μόνιμης πάρεσης.
- Κάθε νοσοκομείο που χρησιμοποιεί επισκληρίδιο αναισθησία ή αναλγησία πρέπει να καταγράψει πρωτόκολλο το οποίο θα ακολουθείται στις περιπτώσεις όπου η συγκεκριμένη αναισθησία συγχορηγείται με αντιθρομβωτικά φάρμακα.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ:

- **Περιοχική αναισθησία και ασπιρίνη ή αντιφλεγμονώδη**

Η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δεν αυξάνουν τον κίνδυνο επισκληρίδιου αιματώματος και δεν είναι απαραίτητη η διακοπή τους προκειμένου να υποβληθεί ο ασθενής σε περιοχική αναισθησία^{1,3}.

- **Περιοχική αναισθησία και αντιαιμοπεταλιακά**

Ο ασθενής που λαμβάνει Clopidogrel (Plavix[®], Iscover[®]) πρέπει να διακόπτει την αγωγή επτά ημέρες προ της περιοχικής αναισθησίας^{1,3}.

- **Περιοχική αναισθησία και ΗΜΜΒ**

Η περιοχική αναισθησία στις ορθοπαιδικές επεμβάσεις και η προφύλαξη της ΦΘΕ με ΗΜΜΒ είναι πολύ διαδεδομένη τεχνική στην Ευρώπη. Επιπλέον η χρήση ΗΜΜΒ γίνεται όχι μόνο στην προφύλαξη της ΦΘΕ αλλά και στη θεραπεία

της, στα οξεία ισχαιμικά επεισόδια μυοκαρδίου κ.α. Η συχνότητα των αιματώματων του νωτιαίου μυελού είναι σπάνια και αναφέρονται 13 περιπτώσεις στην Ευρωπαϊκή Ένωση μεταξύ 1989 και 1998¹. Σημειώτέον ότι το δοσολογικό σχήμα στην Ευρώπη είναι προεχειρτητικό με έναρξη χορήγησης 12 ώρες προεχειρτητικά. Αντίθετα στην Αμερική όπου το δοσολογικό σχήμα είναι μετεχειρτητικό, όπως με την ενοξαπαρίνη (30mg x 2), η αντιθρομβωτική δράση είναι μεγαλύτερη και ο κίνδυνος αιματώματος μεγαλύτερος. Το FDA μεταξύ 1993 και 1998 ανέχνευσε σχεδόν 60 περιπτώσεις αιματώματος νωτιαίου μυελού ενώ μετά το 1998 αναφέρθηκαν μόνο 13 περιπτώσεις μέσω του συστήματος Medwatch και δημοσιευμένων περιπτώσεων¹.

Η παρακέντηση στους ασθενείς που λαμβάνουν προεχειρτητική προφύλαξη με ΗΜΜΒ πρέπει να γίνεται 12 ώρες μετά την δόση. Στην περίπτωση που η προφύλαξη της ΗΜΜΒ είναι μετεχειρτητική πρέπει να ξεκινά 6 ώρες μετά την παρακέντηση. Η αφαίρεση του επισκληρίδιου καθετήρα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον δύο ώρες και συνήθως 4-6 ώρες προ της επόμενης δόσης^{1,2}.

● Περιοχική αναισθησία και Fondaparinux (Arixtra®)

Η μελέτη Expert⁴ συμπέρανε ότι η χορήγηση Fondaparinux και η περιοχική αναισθησία είναι εφικτό να συνδυασθούν. Η αφαίρεση της επισκληρίδιου πρέπει να πραγματοποιείται 36 ώρες μετά την προηγηθείσα δόση και η επόμενη να χορηγείται 12 ώρες μετά την αφαίρεση του. Η διακοπή της προφύλαξης δεν είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της αποτελεσματικότητάς της.

● Περιοχική αναισθησία και ΑΒΚ

Ασθενής που λαμβάνει ΑΒΚ μπορεί να υποβληθεί σε περιοχική αναισθησία όταν το INR είναι μικρότερο του 1,5. Στους περισσότερους ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια αντιπηκτική αγωγή με ΑΒΚ και πρόκειται να χειρουργηθούν, η αγωγή τους μετατρέπεται σε ΗΜΜΒ «θεραπεία γέφυρας». Αφού πραγματοποιηθεί η επέμβαση οι ασθενείς μεταπίπτουν ξανά από ΗΜΜΒ σε ΑΒΚ^{1,2}.

● Περιοχική αναισθησία και νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά (Dabigatran-Pradaxa® & Rivaroxaban-Xarelto®)

Δεν υπάρχουν μελέτες για την ασφάλεια της περιοχικής αναισθησίας και της ταυ-

τόχρονης χορήγησης Dabigatran ή Rivaroxaban. Η ταυτόχρονη χορήγηση νεώτερων από του στόματος αντιπηκτικών πρέπει να γίνεται με παρακολούθηση τυχόν αιμορραγίας και συνεχή κλινική εκτίμηση για την εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών από πίεση του νωτιαίου μυελού. Στα SPC των δύο αυτών φαρμάκων^{5,6} δεν συνιστάται ο συνδυασμός χορήγησης ενός αντιπηκτικού με επισκληρίδιο καθετήρα για μετεγχειρητική αναλγησία. Στο SPC του Dabigatran προτείνεται η χορήγηση του δύο ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Στο SPC του Rivaroxaban προτείνεται ότι ο καθετήρας δεν πρέπει να αφαιρεθεί νωρίτερα από 18 ώρες μετά την τελευταία δόση και η επόμενη δεν πρέπει να χορηγηθεί νωρίτερα από έξι ώρες από την αφαίρεση.

Η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου του συνδυασμού περιοχικής αναισθησίας και αντιθρομβωτικής αγωγής δεν θα εξαφανίσει τελείως τις επιπλοκές του αιματώματος του νωτιαίου μυελού. Κριτικής σημασίας είναι η επαγρύπνηση και η παρακολούθηση κλινικών σημείων ώστε να επιτευχθεί η έγκαιρη αναγνώριση νευρολογικών επιπλοκών, να γίνει άμεσος απεικονιστικός έλεγχος και χειρουργική θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Rowlingson J, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA consensus on neuraxial anesthesia and anticoagulation) *Reg Anesth Pain Med*. 2003 May-Jun;28(3):172-97.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
3. Llaur JV, De Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, Hidalgo F, Torres LM. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations. *Eur J Anaesthesiol*. 2007 May;24(5):387-98.
4. Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovela F, Van Aken HK, Rosencher N; EXPERT Study Investigators. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study. *Anesth Analg*. 2007 Dec;105(6):1540-7.
5. Pradaxa® - Summary of Product Characteristics (SPC): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pradaxa/pradaxa.htm> (αναζήτηση Μάιος 2009).
6. Xarelto® - Summary of Product Characteristics (SPC): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xarelto/xarelto.htm> (αναζήτηση Μάιος 2009).

18

Θρομβοπροφύλαξη στις Εγχειρήσεις Περιορισμένης Επεμβατικότητας

Οι περιορισμένης επεμβατικότητας εγχειρήσεις στην Ορθοπαιδική κατακτούν τα τελευταία χρόνια ολόένα και μεγαλύτερο έδαφος. Οι συγκεκριμένες επεμβάσεις αφορούν την ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος, την οστεοσύνθεση καταγμάτων μακρών αυλοειδών οστών, παθήσεις της ΣΣ, κ.ά. Μελέτες για την προφύλαξη της φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχειρήσεις περιορισμένης επεμβατικότητας δεν υπάρχουν. Οι εγχειρήσεις της περιορισμένης επεμβατικότητας έχουν αποκλειστική σχέση με την μικρότερη παρέμβαση στα μαλακά μόρια. Η επέμβαση του ορθοπαιδικού χειρουργού στα οστά γίνεται ακριβώς με τον ίδιο τρόπο. Ο γλυφανισμός της κοτύλης ή του μηριαίου στις επεμβάσεις του ισχίου και αντίστοιχα του μηρού και της κνήμης στην ολική γόνατος προκαλούν την έκλυση σε μεγάλες ποσότητες του ιστικού παράγοντα που ως γνωστόν προάγει την θρόμβωση. Για τους λόγους αυτούς προτείνεται η χρήση του ίδιου σχήματος προφύλαξης για την αντιμετώπιση της ΦΘΕ στις εγχειρήσεις περιορισμένης επεμβατικότητας (MIS ή LIT) με αυτές της συμβατικής εγχείρησης (Προσωπική επικοινωνία Ajay Kakkar - Μάιος 2009).

19

Θρομβοπροφύλαξη σε Ασθενείς με Προηγθείσα Φλεβική Θρομβοεμβολή

Οι ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί επεισόδιο ΦΘΕ αποτελούν υψηλού κινδύνου ασθενείς σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης¹. Σκόπιμο είναι να υποβάλλονται σε ενδελεχή εργαστηριακό έλεγχο για την ανίχνευση τυχόν κληρονομικού προδιαθεσικού παράγοντα. Ωστόσο η τυχόν ανίχνευση ενός τέτοιου παράγοντα δεν τροποποιεί τις μεθόδους θρομβοπροφύλαξης. Στην περίπτωση που το προηγούμενο επεισόδιο ήταν πνευμονική εμβολή, η πιθανότητα της χρήσης αφαιρέσιμου φίλτρου της κάτω κοίλης φλέβας πρέπει να συνεκτιμάται (Βλέπε κεφάλαιο «Μηχανικές Μέθοδοι Θρομβοπροφύλαξης - Φίλτρα Κάτω Κοίλης Φλέβας»). Στους ασθενείς με προηγθείσα ΦΘΕ προτείνεται ο συνδυασμός φαρμακευτικής και μηχανικής θρομβοπροφύλαξης².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1-7.
2. Kakkar Ajay - Προσωπική επικοινωνία, Μάιος 2009.

20 Εγκυμοσύνη και Θρομβοπροφύλαξη¹

Κατά τη διάρκεια της κύησης ο κίνδυνος ΦΘΕ αυξάνεται κατά 2-5 φορές. Ο αυξημένος κίνδυνος οφείλεται στη διαταραχή του μηχανισμού της πήξης, στη μειωμένη ινωδογονόλυση και στη στάση στις ηλαγόνιες φλέβες. Τα 2/3 όλων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων συμβαίνουν πριν από το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η περίοδος της λοχείας έχει τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ. Τα στοιχεία μελετών που αφορούν έγκυες γυναίκες με θρομβοφιλία ή προηγούμενων επεισοδίων ΦΘΕ υποστηρίζουν τη χρήση ΗΜΜΒ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στην περίπτωση που παρουσιάζεται στην έγκυο γυναίκα ορθοπαιδική πάθηση με κίνδυνο ΦΘΕ, αυτός αυξάνεται περαιτέρω και καθιστά σκόπιμη την φαρμακευτική προφύλαξη με ΗΜΜΒ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chulinal SD and Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009;101:428-438.

Αντί Επιήλθου

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της φλεβικής θρόμβωσης δεν μπορούν να αναφέρονται σε όλες τις περιπτώσεις που αντιμετωπίζει ο κλινικός ιατρός πολλές από τις οποίες εμφανίζουν ιδιαιτερότητες και σημαντική δυσκολία.

Συχνά προβλήματα τα οποία αντιμετωπίζει ο ορθοπαιδικός και σχετίζονται με την θρομβοπροφύλαξη είναι τα ακόλουθα:

1. Ασθενείς που για κάποιο λόγο (κυρίως καρδιολογικά προβλήματα) λαμβάνουν θεραπεία με ΑΒΚ (π.χ. Sintrom®) και πρόκειται να υποβληθούν σε ορθοπαιδική επέμβαση χρειάζονται διακοπή των ΑΒΚ και αντικατάστασή τους κατά την περιεχειρητική περίοδο. Ποιά ακριβώς είναι η ενδεδειγμένη ενδιάμεση θεραπεία, γνωστή στη διεθνή βιβλιογραφία ως «θεραπεία γέφυρας» (bridging therapy);
2. Ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (π.χ. Plavix®) για την πρόληψη αρτηριακής θρόμβωσης πρέπει να διακόψουν την παραπάνω αγωγή μια εβδομάδα προ της επέμβασης για την αποφυγή αιμορραγιών. Πέραν της χορήγησης της προφύλαξης για την φλεβική θρόμβωση, πότε θα ξεκινήσουν οι συγκεκριμένοι ασθενείς την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μετά την επέμβαση;
3. Ασθενείς με πρόσφατο επεισόδιο ΦΘΕ που βρίσκονται υπό αντιπηκτική αγωγή και υφίστανται κάταγμα το οποίο χρειάζεται χειρουργική αντιμετώπιση. Πώς καθορίζεται η περιεχειρητική αγωγή ώστε να υπάρξει ισοζύγιο αντιπηκτικής αγωγής και αιμορραγικών επιπλοκών;

Τα ανωτέρω αποτελούν ερωτήματα που ξεφεύγουν από τις συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Ο καθορισμός της συγκεκριμένης ανά περίπτωση θερα-

πείας είναι έργο του ορθοπαιδικού σε συνεργασία με γιατρούς άλλων ειδικοτήτων. Οι ιδιαιτερότητες και ο καθορισμός της συγκεκριμένης αγωγής περιγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία και ενδεικτικά αναφέρονται στα παρακάτω άρθρα:

- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J, American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):299S-339S
- Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet Drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008; 133:199S-233S.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.

Παράρτημα

Δοσολογικά Σχήματα Θρομβοπροφύλαξης Φαρμάκων που κυκλοφορούν στην Ελληνική αγορά

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ	ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΑ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ (υποδόρια)			
	Έναρξης και ημέρας χειρουργείου	Από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα		
Dalteparin (Fragmin®)	το βράδυ προ χειρουργείου: 5000 IU το βράδυ μετά το χειρουργείο: 5000 IU	5000 IU άπαξ ημερησίως		
	2 ώρες προ- και 4 – 8 ώρες μετεγχειρητικά: 2500 IU	5000 IU άπαξ ημερησίως		
	4-8 ώρες μετεγχειρητικά: 2500 IU	5000 IU άπαξ ημερησίως		
Enoxaparin (Clexane®)	12 - 24 ώρες προεγχειρητικά 40 mg	40 mg άπαξ ημερησίως		
	12 ± 3 ώρες μετεγχειρητικά 30 mg	30 mg δισ ημερησίως		
Nadroparin (Fraxiparine®)	12 ώρες προ- και 12 ώρες μετεγχειρητικά: (<50 kg: 0,2 ml, 50-69 kg: 0,3 ml, >70kg: 0,4ml)		Μέχρι την 3η ημέρα	Μετά την 3η ημέρα
		< 50 kg	0,2 ml	0,3 ml
		50 – 69 kg	0,3 ml	0,4 ml
		> 70 kg	0,4 ml	0,6 ml
Tinzaparin (Innohep®)	2-12 ώρες προεγχειρητικά 4500 IU	4500 IU		
	2-12 ώρες προεγχειρητικά 50 IU/kg	50 IU/kg		
Bemiparin (Ivor®)	2 ώρες προεγχειρητικά 3500 IU	3500 IU		
	6 ώρες μετεγχειρητικά 3500 IU	3500 IU		
Fondaparinux (Arixtra®)	6 ώρες μετεγχειρητικά 2,5mg	2,5mg		

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΑ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ (από του στόματος)		
ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ	Έναρξης και ημέρας χειρουργείου	Από την πρώτη μετεχειρτητική ημέρα
Dabigatran Etexilate (Pradaxa®)	Γενικό Δοσολογικό Σχήμα 110 mg (1-4 ώρες μετεχειρτητικά)	220 mg άπαξ ημερησίως
	Ειδικό Δοσολογικό Σχήμα ● Ηλικία >75 ετών ● Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl: 30-50 ml/min) ● Λήψη αμιοδαρόνης (Angoron®) 75 mg (1-4 ώρες μετεχειρτητικά)	150 mg άπαξ ημερησίως
Rivaroxaban (Xarelto®)	6 - 10 ώρες μετεχειρτητικά 10mg	10 mg άπαξ ημερησίως

ΤΕΛΙΚΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ

Οι συγγραφείς-μέλη της Επιστημονικής Επιτροπής, τα μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής και η Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας ρητά δηλώνουν ότι η εφαρμογή των αναφερομένων θεραπευτικών μεθόδων στην κλινική πράξη εναπόκειται στην διακριτική ευχέρεια του κλινικού γιατρού, ο οποίος θα αποφασίσει την εφαρμογή τους, με βάση την επιστημονική του κατάρτιση και εμπειρία και θα είναι ο μόνος υπεύθυνος για τα αποτελέσματα της απόφασης του αυτής.

Δεν μπορούν επίσης να θεωρηθούν υπεύθυνοι για οποιαδήποτε νομικά ή/και άλλα θέματα ανακύψουν από την αναφορά (ή και εφαρμογή), σε αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες.



ISBN 978 960 990 050 8