

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2014 ΤΟΜΟΣ 103 ΤΕΥΧΟΣ Ι

# ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή  
 Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή  
 Περιεγχειρητική χορήγηση ΗΧΜΒ για πρόληψη ΦΘΝ  
 Η αιμοδοσία και ο χειρουργικός ασθενής υπό αντιπηκτικά  
 Περίληψεις 2ου Πανελληνίου Λεμφολογικού Συνεδρίου

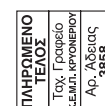
The perioperative management of patients on anticoagulation  
 The perioperative management of patients on antithrombotic agents  
 The perioperative use of LMWH to prevent DVT  
 Transfusion support in surgical patients on anticoagulants  
 Abstracts of the 2nd Panhellenic Congress of Lymphology



## iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

JANUARY-FEBRUARY 2014 VOLUME 103 No I



ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816 ΚΕΜΠΑ  
 Κωδικός 014142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Καρυχάκη & Αδριανεύου 3 – 115 25 ΑΘΗΝΑ

# ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



# iatriki

BIMONTHLY PUBLISHED BY THE  
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

## ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

### ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα  
Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258

FAX: (210) 69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

## ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

## ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

### Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:



**ΒΗΤΑ** Ιατρικές Εκδόσεις  
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ

ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ

115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)

☎ 210-67 14 371 – 67 14 340

FAX : 210-67 15 015

e-mail: betamedarts@hol.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

## EN ISO 9001:2000

### Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου

Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα

Τηλ. (210) 67 14 340

## Εργασίες

### Επιστημονική αλληλογραφία

### Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

## ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2014

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Οργανισμοί-  
Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

### Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

### Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

### Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλήνας

### Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Στάμου

### Ταμίας

Π. Αθανασίου

### Μέλη

Δ. Δημητρουλόπουλος

Α. Ζέτος

Χρ. Καλαντζής

Ι. Καλλιάντος

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

### Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

### Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

### Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Μ. Καραμάνου

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλιδής

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

## EDITED BY THE

### SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,  
GR-115 26 Athens, Greece

Tel. (+30) 210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: (+30) 210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

## PUBLISHER-DIRECTOR

I. Karaitianos

## EDITING

Subscription and  
Advertising Enquiries:



**BETA** Medical Publications

3, ADRIANIΟΥ STR.

GR-115 25 ATHENS - GREECE

☎ +30210-67 14 371 – 67 14 340

FAX : +30210-67 15 015

e-mail: betamedarts@hol.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

## EN ISO 9001:2000

### Printing supervision

Α. Vassilakou

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. (+30) 210-67 14 340

### Papers' submission

### Scientific correspondence

### Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

## 2014 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)

Greece

Personal edition 60 €

Student edition 40 €

Library edition 130 €

European Union 90 €

Other Countries 120 €

## ADVISORY BOARD

### President

I. Karaitianos

### Vice President

Κ. Mavrandonis

### Secretary General

Α. Galinas

### Dep. Secretary General

Κ. Stamou

### Treasurer

Π. Athanassiou

### Members

Δ. Dimitroulopoulos

Α. Zetos

Chr. Kalantzis

Ι. Kalliatos

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-Chief

Α. Pefanis

### Dep. Editor in Chief

Δ. Tiniakos

### Members

Α. Adamopoulos

Π. Athanassiou

Α. Alexopoulou

Π. Kalocheritis

Α. Karaitianou-Velonaki

Ι. Karaitianos

Μ. Karamanou

Α. Karafoulidou

Α. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

Η. Migdalis

Ν. Papantoniou

Th. Peppas

Λ. Rallidis

Γ. Sakorafas

Κ. Syrigos

Π. Tzardis

## Περιεχόμενα

### Ανασκοπήσεις

**Η περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά.** *H.E. Κατσούλης* 11

**Διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν ασπιρίνη και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες κατά την περιεγχειρητική περίοδο.** *H. Τσούγκος* 17

**Περιεγχειρητική χορήγηση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους για πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.** *Π.Α. Κληρίδης* 24

**Κάλυψη από τις υπηρεσίες αιμοδοσίας των ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.** *E.I. Γρουζή* 36

**Περίληψεις**  
2ου Πανελληνίου Λεμφολογικού Συνεδρίου 51

**Οδηγίες για τους συγγραφείς** 71

## Contents

### Reviews

**The perioperative management of patients on anticoagulation.**  
*I.E. Katsoulis* 11

**Perioperative management of patients receiving antithrombotic agents.**  
*E. Tsougos* 17

**Perioperative use of low molecular weight heparins to prevent venous thromboembolism.** *P.A. Kliridis* 24

**Transfusion support in patients who are receiving anticoagulant therapy and require surgical procedure.**  
*E.I. Grouzi* 36

**Abstracts**  
of the 2nd Panhellenic Congress of Lymphology 51

**Instructions to authors** 73

## Η περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά

**Η.Ε. Κατσούλης**

Τμήμα Χειρουργικής Ογκολογίας, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και έχουν ευρεία χρήση σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, μηχανικές καρδιακές βαλβίδες, ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, προκειμένου να προληφθούν θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Η αντικατάσταση των κουμαρινικών αντιπηκτικών με ηπαρίνη κατά την περιεγχειρητική περίοδο πρέπει να γίνεται μετά από στάθμιση του κινδύνου αιμορραγίας έναντι του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Η χορήγηση ηπαρίνης, ιδιαίτερα σε θεραπευτικές δόσεις, πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς μετρίου θρομβοεμβολικού κινδύνου που υποβάλλονται σε επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν στηρίζονται σε ισχυρή τεκμηρίωση και χρειάζονται τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες για να καθορίσουν τον ρόλο της περιεγχειρητικής αντικατάστασης των κουμαρινικών αντιπηκτικών με ηπαρίνη.

**Λέξεις ευρετηρίου** Κουμαρινικά αντιπηκτικά, περιεγχειρητική αντικατάσταση με ηπαρίνη.

### 1. Εισαγωγή

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά (ακενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη) είναι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA). Φυσιολογικά η βιταμίνη Κ συμμετέχει στη

Αλληλογραφία: Η.Ε. Κατσούλης, Λεωφ. Αλεξάνδρας 171, 115 22 Αθήνα  
e-mail: hrkats@yahoo.co.uk

## The perioperative management of patients on anticoagulation

**I.E. Katsoulis**

Department of Surgical Oncology, “St. Savvas” Anti-cancer Hospital, Athens, Greece

**ABSTRACT** Vitamin K antagonists are oral anticoagulant drugs broadly used in patients with chronic atrial fibrillation, mechanical heart valves, history of venous thromboembolism or pulmonary embolism and antiphospholipid syndrome, in order to prevent thromboembolic complications. The perioperative administration of heparin after cessation of oral anticoagulants requires balancing the operative bleeding risk with the risk of thromboembolic complications. Routine periprocedural bridging with heparin should be avoided in patients with moderate thromboembolic risk who undergo high bleeding risk procedures. Current guidelines are not based on robust evidence and randomized trials are needed to define the role of periprocedural bridging with heparin.

**Key words** Vitamin K antagonists, periprocedural bridging with heparin.

σύνθεση και στην ενεργοποίηση των βασικών παραγόντων της πήξης (II, VII, IX και X), καθώς και των πρωτεϊνών C και S. Η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ ελαττώνει την παραγωγή των παραγόντων αυτών.

Corresponding author: I.E. Katsoulis, 171 Alexandra’s Ave., GR-115 22 Athens, Greece  
e-mail: hrkats@yahoo.co.uk

Οι ενδείξεις χορήγησης κουμαρινικών αντιπηκτικών είναι η χρόνια κολπική μαρμαρυγή, η ύπαρξη μηχανικών καρδιακών βαλβίδων, ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης/πνευμονικής εμβολής και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Η προφύλαξη έναντι των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) και της θρομβοεμβολικής νόσου έχει καθιερωθεί, και ως εκ τούτου η χειρουργική σε άτομα που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι πλέον ένα σύνηθες σενάριο. Στη Βόρειο Αμερική γίνονται περίπου 250.000 επεμβάσεις ετησίως σε τέτοιους ασθενείς.<sup>1</sup>

Τα συνήθη προβλήματα με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι η απρόβλεπτη δραστηριότητα, το στενό θεραπευτικό τους εύρος, η ανάγκη για συχνές μετρήσεις του INR (international normalized ratio) με επακόλουθες συνεχείς αυξομειώσεις της δόσης, οι αλληλεπιδράσεις με φάρμακα και τροφές, η βραδεία έναρξη της δράσης και η βραδεία αποκατάσταση της πήκτικότητας μετά από τη διακοπή τους. Εναλλακτικά, τα τελευταία λίγα χρόνια χρησιμοποιούνται από του στόματος αντιθρομβωτικά φάρμακα με στόχο τον παράγοντα Χα και τον παράγοντα IIa (θρομβίνη) του μηχανισμού της πήξης. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά δεν παρουσιάζουν τα προβλήματα των κουμαρινικών αντιπηκτικών, αλλά το μείζον μειο-

νέκτημά τους είναι η έλλειψη αντιδότη για την αναστροφή της αντιπηκτικής τους δράσης.

## 2. Κατευθυντήριες οδηγίες περιεγχειρητικής διαχείρισης ασθενών που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά

Η περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις, χαρακτηρίζεται από τη στάθμιση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών (πίν. 1) έναντι του κινδύνου εγχειρητικής αιμορραγίας (πίν. 2).<sup>1-4</sup> Η χειρουργική σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας για την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών, και στην κατηγορία αυτή πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα θρομβοπροφύλαξης.<sup>5</sup>

Σε περιπτώσεις υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου χρειάζεται περιεγχειρητική αντικατάσταση “bridging” των κουμαρινικών αντιπηκτικών με θεραπευτική δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) υποδορίως, ή κλασικής ηπαρίνης ενδοφλεβίως όταν το INR βρίσκεται εκτός θεραπευτικού εύρους. Σε περιπτώσεις χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου δεν χρειάζεται περιεγ-

**Πίνακας 1.** Διαβάθμιση θρομβοεμβολικού κινδύνου

Θρομβοεμβολικός κίνδυνος	Ενδείξεις χορήγησης κουμαρινικού αντιπηκτικού		
	Μηχανική καρδιακή βαλβίδα	Κολπική μαρμαρυγή	Φλεβοθρόμβωση
Υψηλός (>10%/έτος)	Κάθε τύπος μιτροειδούς βαλβίδας Αορτική βαλβίδα κλωβού-σφαιράς ή μονού δίσκου Πρόσφατο (<6 μήνες) ΑΕΕ ή ΠΙΕ	CHADS <sub>2</sub> score: 5 ή 6 Πρόσφατο (<3 μήνες) ΑΕΕ ή ΠΙΕ Ρευματική βαλβιδοπάθεια	Πρόσφατη (<3 μήνες) φλεβοθρόμβωση Σοβαρή θρομβοφιλία (π.χ. έλλειψη πρωτεϊνών C, S, αντιθρομβίνης, ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, πολλαπλές ανωμαλίες)
Μέτριος (5-10%/έτος)	Δίπτυχη αορτική βαλβίδα και ένα από τα εξής: - Κολπική μαρμαρυγή - Ιστορικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ - Υπέρταση - ΣΔ - Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια - Ηλικία >75 έτη	CHADS <sub>2</sub> score: 3 ή 4	Φλεβοθρόμβωση (3-12 μήνες) Μη σοβαρή θρομβοφιλία (π.χ. ετερόζυγος μετάλλαξη παράγοντα V Leiden ή προθρομβίνης) Υποτροπιάζουσα φλεβοθρόμβωση Ενεργός καρκίνος (θεραπεία <6 μηνών, παρηγορητική αγωγή)
Χαμηλός (<5%/έτος)	Δίπτυχη αορτική βαλβίδα χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	CHADS <sub>2</sub> score: 0-2 (απουσία ΑΕΕ ή ΠΙΕ)	Φλεβοθρόμβωση >12 μήνες χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου

CHADS<sub>2</sub> score=συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (1 βαθμός), υπέρταση (1 βαθμός), ηλικία≥75 έτη (1 βαθμός), ΣΔ (1 βαθμός), ΑΕΕ ή ΠΙΕ (2 βαθμοί), ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΙΕ: Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο

**Πίνακας 2.** Διαβάθμιση κινδύνου αιμορραγίας

Κίνδυνος αιμορραγίας	Επέμβαση	Μετεγχειρητικά αντιπηκτικά	
		Κουμαρινικά	ΗΧΜΒ
Πολύ υψηλός κίνδυνος	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ενδοκράνιες επεμβάσεις</li> <li>- Επεμβάσεις ΣΣ</li> <li>- Αορτοστεφανιαία παράκαμψη</li> <li>- Αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας</li> </ul>	Πρώτη ή δεύτερη ημέρα	>72 ώρες μετεγχειρητικά ή ακόμη και καθόλου
Υψηλός κίνδυνος	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Μειζων αγγειοχειρουργική επέμβαση</li> <li>- Ηπατεκτομή, παγκρεατεκτομή, σπληνεκτομή</li> <li>- Τοποθέτηση βηματοδότη/απινιδωτή</li> <li>- Προστατεκτομή/εκτομή όγκου ουροδόχου κύστης</li> <li>- Πνευμονεκτομή</li> <li>- Επεμβάσεις αντικατάστασης ισχίου-γόνατος</li> <li>- Εκτεταμένες επεμβάσεις πλαστικής χειρουργικής</li> <li>- Γαστρεντερικές αναστομώσεις</li> <li>- Εκτομή πολύποδος (&gt;1-2 cm)</li> <li>- Νεφρική, προστατική βιοψία</li> <li>- Κωνοειδής τραχηλική βιοψία</li> </ul>	Το βράδυ της επέμβασης	24 με 48 ώρες
Μέτριος κίνδυνος	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Άλλες ενδοκοιλιακές, ενδοθωρακικές, ορθοπαιδικές επεμβάσεις</li> <li>- Οδοντική χειρουργική</li> </ul>	Το βράδυ της επέμβασης	24 με 48 ώρες
Χαμηλός κίνδυνος	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Επέμβαση καταρράκτη, δερματικές επεμβάσεις, αποκατάσταση βουβωνοκήλης, απλή εξαγωγή οδόντος</li> </ul>	Το βράδυ της επέμβασης	24 ώρες

χειρική αντικατάσταση των κουμαρινικών, ενώ σε περιπτώσεις μετρίου κινδύνου η απόφαση εξατομικεύεται αφού γίνει στάθμιση έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (επίπεδο τεκμηρίωσης 2C).

Η χρήση ΗΧΜΒ έχει επικρατήσει διότι είναι περισσότερο πρακτική (υποδόρια χορήγηση, δόση που ρυθμίζεται αναλόγως του βάρους του ασθενούς, χωρίς ανάγκη τακτικής εργαστηριακής παρακολούθησης της αντιπηκτικής δράσης), και έχει χαμηλότερο κόστος.<sup>2</sup>

### 2.1. Προεγχειρητική διαχείριση

Σε ασθενείς με INR μεταξύ 2 και 3, το κουμαρινικό αντιπηκτικό πρέπει να διακόπτεται 5 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση (επίπεδο τεκμηρίωσης 1C).

Σε ασθενείς με INR > 3, το κουμαρινικό αντιπηκτικό πρέπει να διακόπτεται 6 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Το INR πρέπει να μετράται την παραμονή της χειρουργικής επέμβασης, και εάν παραμένει υψηλό να χορηγείται βιταμίνη

K. Ασθενείς με  $INR \geq 1,5$  έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να χορηγούνται 1–2 mg βιταμίνης K από το στόμα και να μετρείται εκ νέου το INR το πρωί της χειρουργικής επέμβασης.

Σε ασθενείς που θα λαμβάνουν θεραπευτική δόση ΗΧΜΒ, η έναρξη να γίνεται 2 ημέρες μετά τη διακοπή του κουμαρινικού αντιπηκτικού και η τελευταία δόση 24 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση (επίπεδο τεκμηρίωσης 2C).

Σε ασθενείς που θα λάβουν θεραπευτική δόση κλασικής ηπαρίνης, χρειάζεται εισαγωγή στο νοσοκομείο και έναρξη ενδοφλέβιας χορήγησής της την επομένη της διακοπής του κουμαρινικού αντιπηκτικού. Η διακοπή της χορήγησης πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 4 με 6 ώρες προεγχειρητικά (επίπεδο τεκμηρίωσης 2C).

### 2.2. Μετεγχειρητική διαχείριση

Έναρξη του κουμαρινικού αντιπηκτικού, στη συνηθισμένη δόση, 12 με 24 ώρες μετεγχειρητικά (το βρά-

δυ ή το επόμενο πρωί), εφόσον υπάρχει επαρκής αιμόσταση (επίπεδο τεκμηρίωσης 2C).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική δόση ΗΧΜΒ και υποβάλλονται σε επέμβαση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, η επαναχορήγησή της να γίνεται 48 με 72 ώρες μετεγχειρητικά, εφόσον δεν έχει υπάρξει μετεγχειρητική αιμορραγία (επίπεδο τεκμηρίωσης 2C).

Ακολούθως, τα δύο φάρμακα χορηγούνται παράλληλα έως ότου το INR αποκατασταθεί στα επιθυμητά επίπεδα, οπότε διακόπτεται η χορήγηση της ηπαρίνης.

Οι παραπάνω κατευθυντήριες οδηγίες στηρίζονται σε μη τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες.<sup>6-12</sup> Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση εγείρει ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της περιεγχειρητικής αντικατάστασης των κουμαρινικών αντιπηκτικών με ΗΧΜΒ.<sup>13</sup> Περιέλαβε 34 μελέτες με 12.278 ασθενείς, εκ των οποίων στους 7118 τα αντιπηκτικά αντικαταστάθηκαν με ΗΧΜΒ κατά την περιεγχειρητική περίοδο, ενώ στους υπόλοιπους δεν χορηγήθηκε ηπαρίνη περιεγχειρητικά. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικές δόσεις ΗΧΜΒ σημειώθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών. Η διαφορά του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν σημαντική. Ενδιαφέρον είναι ότι μεταξύ θεραπευτικής και προφυλακτικής δόσης ΗΧΜΒ δεν βρέθηκε διαφορά σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι χρειάζεται προσοχή όταν επιχειρείται περιεγχειρητική αντικατάσταση των κουμαρινικών αντιπηκτικών με ηπαρίνη, σε ασθενείς μέτριου θρομβοεμβολικού κινδύνου.

### 2.3. *Επισκληρίδιο/ραχιαία αναισθησία και αντιπηκτικά*

Η τοποθέτηση επισκληρίδιου καθετήρα πριν από την έναρξη προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης είναι ασφαλής εφόσον έχουν διακοπεί έγκαιρα τα αντιθρομβωτικά φάρμακα και ο ασθενής έχει INR<1,5. Η αφαίρεση του καθετήρα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 12 ώρες μετά από χορήγηση ΧΜΒΗ, όταν η αντιπηκτική δράση της

είναι χαμηλή. Η επόμενη δόση πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 6 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών, στους οποίους πρέπει να ξαναρχίσει η αντιπηκτική αγωγή, αντενδείκνυται η συνέχιση της επισκληρίδιου αναλγησίας, μετεγχειρητικά, πέραν του 24ώρου.<sup>14</sup>

### 2.4. *Ειδικές κατηγορίες ασθενών*

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η χορήγηση ΗΧΜΒ –και μάλιστα σε θεραπευτικές δόσεις– πρέπει να αποφεύγεται διότι η κάθαρσή τους είναι αποκλειστικά νεφρική και από τη συγκέντρωσή τους μπορεί να προκληθούν αιμορραγικές επιπλοκές. Η κλασική ηπαρίνη, όπως άλλωστε και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, δεν έχει σημαντική νεφρική κάθαρση και πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <40 mL/min).

Σε ασθενείς με ιστορικό HIT (heparin induced thrombocytopenia) πρέπει να αποφεύγεται κάθε ηπαρίνη και προτείνεται η χρήση δαναπαροϊδικού νατρίου, αντιπηκτικού που δρα αναστέλλοντας τον παράγοντα Χα.

## 3. **Επεμβάσεις χωρίς διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών**

Η διενέργεια ελασσόνων επεμβάσεων, χωρίς διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών, είναι ασφαλής. Σε τέτοιους ασθενείς, η χρήση τρανεξαμικού οξέος τοπικά κατά τη διάρκεια οδοντικών επεμβάσεων, είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντική αιμορραγία σε ποσοστό μικρότερο από το 5% των περιστατικών.<sup>15</sup> Επίσης, δερματολογικές επεμβάσεις, εφόσον το INR δεν είναι παρατεταμένο και εφαρμοστεί επιμελής τοπική αιμόσταση και φυσικά όλες οι ενδοσκοπήσεις, και επιπλέον εάν δεν ληφθεί βιοψία, μπορούν να γίνουν χωρίς διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών.<sup>16</sup>

## 4. **Η συμβολή του χειρουργού**

Ο χειρουργός μπορεί να συμβάλει στην καλή έκβαση τέτοιων ασθενών εφαρμόζοντας τις κατευθυντήριες οδηγίες για την περιεγχειρητική

διαχείριση των αντιπηκτικών και δείχνοντας ιδιαίτερη προσοχή στους παράγοντες (παθολογία και είδος επέμβασης) που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγίας μειώνεται με προσεκτικούς χειρισμούς κατά τη διάρκεια της επέμβασης, εφαρμογή ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών, χρήση αιμοστατικών συσκευών και αιμοστατικών υλικών. Τέλος, απαιτείται στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση για αντιμετώπιση τυχόν αιμορραγίας, αλλά και υψηλός βαθμός υποψίας θρομβοεμβολικού επεισοδίου.

## 5. Αντιμετώπιση αιμορραγίας

Σε ασθενείς που αιμορραγούν μετεγχειρητικά, η χορήγηση αντιπηκτικών πρέπει να διακόπτεται έως ότου επισχεθεί η αιμορραγία.

Σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία και παρατεταμένο INR η αναστροφή πρέπει να γίνει με 25–50 U/kg PCC (prothrombin complex concentrate) και 5 mg βιταμίνης K ενδοφλεβίως (επίπεδο τεκμηρίωσης 1B).<sup>17</sup> Εάν δεν υπάρχει PCC μπορεί να χορηγηθεί FFP (fresh frozen plasma). Σε ηπιότερη αιμορραγία η αναστροφή του INR πρέπει να γίνεται με χορήγηση 1–3 mg βιταμίνης K ενδοφλεβίως (επίπεδο τεκμηρίωσης 1B).

Η αντιπηκτική δράση της κλασικής ηπαρίνης εξουδετερώνεται με θειική πρωταμίνη (1 mg ανά 80–100 IU με ρυθμό <5 mg/min). Η θειική πρωταμίνη εξουδετερώνει μερικώς και την αντιπηκτική δράση των ΗΧΜΒ (1 mg ανά 100 αντι-Χα μονάδες). Εάν η δόση αυτή δεν είναι αποτελεσματική μπορεί να χορηγηθούν επιπλέον 0,5 mg ανά 100 αντι-Χα μονάδες ΗΧΜΒ (επίπεδο τεκ-

μηρίωσης 2C). Εάν, παρά τη χορήγηση θειικής πρωταμίνης, συνεχίζεται απειλητική για τη ζωή αιμορραγία και τα χρονικά πλαίσια υποδηλώνουν υπολειμματική δράση ΗΧΜΒ, τότε μπορεί να χορηγηθεί ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VII (rFVIIa) (επίπεδο τεκμηρίωσης 2C).

Εάν η αιμορραγία δεν οφείλεται σε αντιπηκτικά και επισχεθεί άμεσα, π.χ. αιμορραγούν αγγείο που απολινώνεται, τότε τα αντιπηκτικά μπορεί να επαναχορηγηθούν εντός 48 ωρών. Αντίθετα, εάν η αιμορραγική επιπλοκή δεν είναι εύκολο να επισχεθεί άμεσα και υπάρχει κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας, τότε η χορήγηση αντιπηκτικών πρέπει να καθυστερήσει για όσο διάστημα χρειαστεί (π.χ. σε αιμορραγούν πεπτικό έλκος πρέπει να καθυστερήσει δύο ή και περισσότερες εβδομάδες, έως ότου αυτό επουλωθεί με αντιελκωτική αγωγή).

## 6. Συμπεράσματα

Κύριο μέλημα του χειρουργού πρέπει να είναι η ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας, αλλά ταυτόχρονα πρέπει να αποφεύγονται οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Η χορήγηση ηπαρίνης, ιδιαιτέρως σε θεραπευτικές δόσεις, πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς μετρίου θρομβοεμβολικού κινδύνου που υποβάλλονται σε επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν στηρίζονται σε ισχυρή τεκμηρίωση και χρειάζονται τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες για να καθορίσουν τον ρόλο της περιεγχειρητικής αντικατάστασης των κουμαρινικών αντιπηκτικών με ηπαρίνη.

## Βιβλιογραφία

1. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):326–350
2. Jaffer AK. Perioperative management of warfarin and antiplatelet therapy. *Cleveland Clin J Med* 2009, 76:37–44
3. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012, 120:2954–2962
4. McKenzie JL, Douglas G, Bazargan A. Perioperative management of anticoagulation in elective surgery. *ANZ J Surg* 2013, 83:814–820
5. Πανουσόπουλος ΣΓ, Στάμου ΚΜ, Ζάχαρη Φ και συν. Θρομβοπροφύλαξη στον χειρουργικό ασθενή με καρκίνο. *Ιατρική* 2013, 102:180–187
6. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004, 164:1319–1326

7. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004, 110:1658–1663
  8. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Perioperative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost* 2007, 5:2211–2218
  9. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS et al, REGIMEN Investigators. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006, 4:1246–1252
  10. Turpie AG, Douketis JD. Enoxaparin is effective and safe as bridging anticoagulation in patients with a mechanical prosthetic heart valve who require temporary interruption of warfarin because of surgery or an invasive procedure. *Blood* 2004, 202S:Abstract 703
  11. Jaffer AK, Brotman DJ, White RH. The perioperative and periprocedural management of warfarin: the PPMW study. *J Thromb Haemost* 2005, 3(Suppl 1):Abstract OR309
  12. Daniels PR, Mc Bane RD, Litin SC et al. Periprocedural anticoagulation management of mechanical prosthetic heart valve patients. *Thromb Res Suppl* 2009, 124:300–305
  13. Siegal D, Yudin J, Kaatz S et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012, 126:1630–1639
  14. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines. 3rd ed. *Reg Anesth Pain Med* 2010 35:64–101
  15. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N et al. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Can Dent Assoc* 2009, 75:41
  16. Syed S, Adams BB, Liao W et al. A prospective assessment of bleeding and international normalized ratio in warfarin anticoagulated patients having cutaneous surgery. *J Am Acad Dermatol* 2004, 51:955–957
  17. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR et al. Guidelines on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013, 160:35–46
-

Iatriki 2014, 103(1):17–23

Iatriki 2014, 103(1):17–23

## Διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν ασπιρίνη και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες κατά την περιεγχειρητική περίοδο

**H. Τσούγκος**

Καρδιολόγος, Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Η προϋπάρχουσα καρδιακή νόσος αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα περιεγχειρητικού κινδύνου σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Ο περιεγχειρητικός χειρισμός ασθενών στους οποίους απαιτείται προσωρινή διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής, εξαιτίας χειρουργικής ή άλλης αιματηρής παρέμβασης, είναι ένα συχνό κλινικό πρόβλημα. Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία προστατεύει τον ασθενή από τον κίνδυνο της περιεγχειρητικής θρομβώσεως ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τον κίνδυνο της περιεγχειρητικής αιμορραγίας. Η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής και η αντικατάστασή της από ενδοφλέβια ηπαρίνη ή από χαμηλού μοριακού βάρους υποδόρια ηπαρίνη (LMWH), μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολής αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε γαστροσκόπηση ή κολonosκόπηση ή σε χειρουργική επέμβαση για καταρράκτη, υποβάλλονται στη διαδικασία χωρίς διακοπή της αντιπηκτικής τους αγωγής. Για όλες τις άλλες χειρουργικές πράξεις, η διακοπή της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής και η απόφαση για επιθετική στρατηγική πρέπει να εξατομικεύεται, με βάση την εκτίμηση των κινδύνων του ασθενούς (κίνδυνος θρομβοεμβολής και αιμορραγίας). Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να στηρίζουν την αλλαγή της παραδοσιακής προσέγγισης της διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής

## Perioperative management of patients receiving antithrombotic agents

**E. Tsougos**

Cardiologist, Athens, Greece

**ABSTRACT** The role of aspirin and other anti-thrombotic agents (clopidogrel, prasugrel) in patients with coronary artery disease is well established. The perioperative management of patients receiving antithrombotic agents is problematic because the medication must be discontinued to prevent excessive bleeding for many invasive and surgical procedures. Substituting intravenous heparin or subcutaneous low-molecular-weight heparin (LMWH) while oral anticoagulation is withheld can decrease the risk of thromboembolism but may increase the risk of postoperative bleeding and, in the case of intravenous heparin, increase the hospitalization requirement. Most patients undergoing cataract surgery, and upper endoscopy or colonoscopy can undergo the procedure without alteration of their regimen. For other invasive and surgical procedures, oral anticoagulation needs to be withheld, and the decision whether to pursue an aggressive strategy of perioperative administration of subcutaneous LMWH should be individualized based on an estimation of the patient's risks of thromboembolism and bleeding and the patient's preference. Non-compliance or withdrawal of aspirin, clopidogrel, prasugrel treatment has ominous prognostic implication in subjects with or at moderate-to-high risk for coronary artery disease. Aspirin and other antithrombotic agent's discontinuation in such patients should be advocated only when bleeding

*μία εβδομάδα πριν τη χειρουργική επέμβαση. Η σωστή προεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών σε συνδυασμό με τον κατάλληλο σχεδιασμό τόσο του είδους της αναισθησίας όσο και της χειρουργικής επέμβασης μειώνει σημαντικά τον περιεγχειρητικό κίνδυνο.*

**Λέξεις ευρετηρίου** Ασπιρίνη, αντιθρομβωτική αγωγή, κλοπιδογρέλη, μετεγχειρητική αιμορραγία.

*Αλληλογραφία:* Η. Τσούγκος, MD, PhD, FESC, Νηλέως 20, 118 51 Θησείο, Αθήνα  
e-mail: tsougos@yahoo.com

*risk clearly overwhelms that of atherothrombotic events.*

**Key words** Aspirin, antithrombotic agents, clopidogrel, postoperative bleeding.

*Corresponding author:* E. Tsougos, Cardiologist, 20 Nileos street, GR-118 51 Thisio, Athens, Greece  
e-mail: tsougos@yahoo.com

## 1. Εισαγωγή

Η αύξηση των ορίων ηλικίας καθώς και ο σύγχρονος τρόπος ζωής στις προηγμένες κοινωνίες οδηγεί όλο και μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με καρδιακή νόσο στις χειρουργικές αίθουσες. Η προϋπάρχουσα καρδιακή νόσος αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα περιεγχειρητικού κινδύνου σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση.

Ο περιεγχειρητικός χειρισμός ασθενών στους οποίους απαιτείται προσωρινή διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής, εξαιτίας χειρουργικής ή άλλης αιματηρής παρέμβασης, είναι ένα συχνό κλινικό πρόβλημα. Μεγάλος αριθμός ασθενών λαμβάνει αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, λόγω χρόνιας σταθερής στεφανιαίας νόσου, προσφάτου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή τοποθέτησης ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent). Εκτιμάται ότι περίπου 10% των ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα θα χρειασθεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή σε άλλη παρεμβατική ιατρική πράξη.<sup>1,2</sup>

Η περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με καρδιοπάθεια που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις αυξάνει δραματικά. Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να στηρίζουν την αλλαγή της παραδοσιακής προσέγγισης της διακοπής της αντιθρομβωτικής α-

γωγής μία εβδομάδα πριν τη χειρουργική επέμβαση.<sup>2-4</sup> Η σωστή προεγχειρητική αξιολόγηση και προετοιμασία των ασθενών σε συνδυασμό με τον κατάλληλο σχεδιασμό τόσο του είδους της αναισθησίας όσο και της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να μειώσει σημαντικά τον περιεγχειρητικό κίνδυνο. Για τον ανωτέρω λόγο είναι αναγκαία η στενή συνεργασία καρδιολόγου, χειρουργού και αναισθησιολόγου.

## 2. Εκτίμηση περιεγχειρητικού κινδύνου

Ο περιεγχειρητικός κίνδυνος αναφέρεται στην προεγχειρητική, τη διεγχειρητική και τη μετεγχειρητική περίοδο (άμεση και απώτερη). Από τις τρεις αυτές περιόδους η πλέον επικίνδυνη για την ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα (έμφραγμα, καρδιακή ανεπάρκεια ή επικίνδυνες αρρυθμίες) θεωρείται η μετεγχειρητική περίοδος.<sup>5,6</sup>

Ο περιεγχειρητικός κίνδυνος εξαρτάται από τρεις κυρίως παράγοντες:

- α. Τη βαρύτητα και το είδος της υποκείμενης καρδιολογικής νόσου.
- β. Τη βαρύτητα και το είδος της χειρουργικής επέμβασης.
- γ. Τις συνυπάρχουσες νόσους ή καταστάσεις εκτός από την καρδιακή νόσο (προχωρημένη ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, νεφρική,

ηπατική ανεπάρκεια ή χρόνια αποφρακτική ή περιοριστική πνευμονοπάθεια).

Οι επείγουσες επεμβάσεις αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου γιατί κατά κανόνα δεν υπάρχει χρόνος για λεπτομερή εκτίμηση και κατάλληλη φαρμακευτική ή παρεμβατική προετοιμασία του ασθενούς. Ιδιαίτερα στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή τα πρακτικά ερωτήματα που τίθενται είναι τρία:

1. Μπορεί η επέμβαση να γίνει χωρίς διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής και ποιος είναι ο αιμορραγικός κίνδυνος σε αυτή την περίπτωση;
2. Μπορεί να διακοπεί η αντιθρομβωτική αγωγή και ποιος είναι ο κίνδυνος θρόμβωσης σε περίπτωση διακοπής της;
3. Υπάρχει κατάλληλη «γεφυρική» αγωγή;

Σκοπός του προεγχειρητικού καρδιολογικού ελέγχου δεν είναι η απόλυτη διευκρίνιση του καρδιολογικού προβλήματος αλλά η διευκρίνισή του στον βαθμό που αυτό εξυπηρετεί τις ανάγκες της χειρουργικής επέμβασης, σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο (εκτίμηση περιεγχειρητικού κινδύνου και ενημέρωση του ασθενούς, αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής αν κριθεί αναγκαίο, επιλογή κατάλληλου είδους αναισθησίας ή χειρουργικής επέμβασης, επιλογή μετεγχειρητικής νοσηλείας του ασθενούς σε κοινό θάλαμο, σε ΜΑΦ ή ΜΕΘ).<sup>7-11</sup>

### 3. Αξιολόγηση κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης

Η αξιολόγηση του περιεγχειρητικού κινδύνου για μείζονες καρδιαγγειακές επιπλοκές έχει βασισθεί σε πολλές κλινικές μελέτες.<sup>11-17</sup> Μείζονες επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις οι οποίες συνδυάζονται με σοβαρή αιμορραγία ή μεγάλες διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών, πόνο κατά τη μετεγχειρητική περίοδο ή διαταραχές πηκτικότητας, θέτουν τους ασθενείς στον υψηλότερο κίνδυνο.

Οι μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ανάλογα με τον κίνδυνο για μείζονες καρδιαγγειακές

επιπλοκές χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες. Τις επεμβάσεις υψηλού κινδύνου (επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα >5%), τις επεμβάσεις ενδιάμεσου κινδύνου (επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα <5%) και τέλος επεμβάσεις χαμηλού κινδύνου (επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα <1%). Στον πίνακα 1 αναφέρεται η διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζεται με το είδος της χειρουργικής επέμβασης.<sup>6</sup>

Ο αλγόριθμος για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις<sup>4</sup> περιλαμβάνει 8 βήματα:

**Βήμα 1:** Σε περίπτωση που κινδυνεύει η ζωή του ασθενούς και η επέμβαση κρίνεται υπερπείγουσα από τους θεράποντες (π.χ. αθρόα αιμορραγία), ο ασθενής οδηγείται στη χειρουργική αίθουσα χωρίς καμία καθυστέρηση. Ο καρδιολογικός έλεγχος εφόσον υπάρχουν παράγοντες κινδύνου καθυστερεί μέχρι τη σταθεροποίηση του ασθενούς.

**Βήμα 2:** Έχει υποβληθεί ο ασθενής σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη την τελευταία πενταετία ή έχει υποβληθεί σε αγγειοπλαστική σε

**Πίνακας 1.** Διαστρωμάτωση καρδιακού κινδύνου (καρδιακός θάνατος ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου) σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Υψηλού κινδύνου καρδιακός κίνδυνος >5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Επείγουσες μείζονες επεμβάσεις ειδικά σε ηλικιωμένους</li> <li>- Μείζονες επεμβάσεις αγγείων, ειδικά της αορτής</li> <li>- Επεμβάσεις σε περιφερικά αγγεία</li> <li>- Παρατεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις με μεγάλες διακυμάνσεις υγρών ή σοβαρή αιμορραγία</li> </ul>
Ενδιάμεσου κινδύνου κίνδυνος <5% και >1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή</li> <li>- Χειρουργική κεφαλής και τραχήλου</li> <li>- Ενδοπεριτοναική και ενδοθωρακική χειρουργική</li> <li>- Ορθοπαιδική χειρουργική</li> <li>- Χειρουργική προσάτη</li> </ul>
Χαμηλού κινδύνου καρδιακός κίνδυνος <1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ενδοσκοπικές επεμβάσεις</li> <li>- Επιφανειακές επεμβάσεις</li> <li>- Χειρουργική καταρράκτη</li> <li>- Χειρουργική μαστού</li> </ul>

χρονικό διάστημα μεταξύ 6 μηνών και 5 ετών; Παραμένει ασυμπτωματικός αυτό το διάστημα; Εξειδικευμένος καρδιακός έλεγχος δεν είναι αναγκαίος, διότι υπάρχει μικρή πιθανότητα να υποστεί περιεγχειρητικό καρδιακό έμφραγμα ή αιφνίδιο θάνατο.<sup>18</sup> Αντίθετα εάν ο ασθενής εμφανίζει συμπτώματα προχωρούμε στο 3ο βήμα.

**Βήμα 3:** Έχει υποβληθεί ο ασθενής σε εξειδικευμένο καρδιολογικό έλεγχο επεμβατικό ή μη επεμβατικό την τελευταία διατροφή; Αν ο καρδιολογικός έλεγχος έχει δείξει ότι δεν υπάρχει ένδειξη καρδιοπάθειας προχωρούμε στην επέμβαση χωρίς περαιτέρω έλεγχο. Εξαιρέση αποτελεί η εμφάνιση νέων συμπτωμάτων (ιδιαίτερα στηθάγχης) μετά τον εξειδικευμένο έλεγχο.

**Βήμα 4:** Εμφανίζει ο ασθενής ένα από τα ασταθή στεφανιαία σύνδρομα ή κάποιον από τους παράγοντες κινδύνου; Στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, η παρουσία ασταθούς στεφανιαίας νόσου, μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμίας που να επηρεάζει την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς ή σοβαρής βαλβιδοπάθειας επιβάλλει την αναβολή της επέμβασης μέχρι να διευκρινιστεί το πρόβλημα και ο ασθενής να λάβει την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή (φαρμακευτική ή επεμβατική).

**Βήμα 5:** Εμφανίζει ο ασθενής ενδιάμεσους παράγοντες κινδύνου; Η παρουσία στεφανιαίας νόσου, προηγηθέντος εμφράγματος βάσει του ιστορικού ή των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων, προεγχειρητικής τιμής κρεατινίνης >2 mg/dL ή σακχαρώδη διαβήτη βοηθά τον κλινικό να αξιολογήσει τον πιθανό καρδιακό κίνδυνο. Σε περίπτωση ύπαρξης ενδιάμεσων παραγόντων καρδιακού κινδύνου λαμβάνεται υπόψη η λειτουργική ικανότητα του ασθενούς και το επίπεδο του περιεγχειρητικού κινδύνου. Η λειτουργική κατάσταση του ασθενούς έχει αποδειχθεί αξιόπιστος δείκτης για την πρόβλεψη του περιεγχειρητικού κινδύνου αλλά και του προσδόκιμου της ζωής του ασθενούς μετά την επέμβαση.<sup>18-21</sup> Εάν οι ασθενείς δεν έχουν πρόσφατη δοκιμασία κοπώσεως, η λειτουργική τους κατάσταση εκτι-

μάται από την καθημερινή τους δραστηριότητα. Η λειτουργική κατάσταση εκφράζεται σε μεταβολικά ισοδύναμα (METs). Η κατανάλωση O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) ενός ατόμου ηλικίας 40 ετών και βάρους 70 kg σε κατάσταση ανάπαυσης είναι 3,5 mL/kg/min ή 1 MET. Η λειτουργική κατάσταση ενός ατόμου κατηγοριοποιείται ως εξής: εξαιρετική όταν είναι >10 METs, καλή όταν είναι 7-10 METs, μέτρια όταν είναι 4-7 METs και κακή όταν είναι μικρότερη από 4 METs.

**Βήμα 6:** Ασθενείς με ενδιάμεσους παράγοντες κινδύνου και μέτρια έως εξαιρετική λειτουργική ικανότητα (>4 METs) μπορούν να υποβληθούν σε ενδιάμεσου κινδύνου επεμβάσεις με χαμηλά ποσοστά περιεγχειρητικών καρδιακών επιπλοκών. Αντίθετα, ασθενείς με ενδιάμεσους παράγοντες κινδύνου και κακή λειτουργική ικανότητα (<4 METs) ή συνδυασμό μέτριας λειτουργικής ικανότητας και υψηλού κινδύνου χειρουργικής επέμβασης είναι πιθανό να χρειάζονται εξειδικευμένο καρδιολογικό έλεγχο.

**Βήμα 7:** Οι μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι συνήθως ασφαλείς σε ασθενείς με απουσία παραγόντων καρδιακού κινδύνου ή με ελάχιστονες παράγοντες κινδύνου και με μέτρια έως εξαιρετική λειτουργική ικανότητα (>4 METs) ανεξάρτητα από το είδος της επέμβασης. Ασθενείς με χαμηλή λειτουργική ικανότητα (<4 METs) που πρόκειται να υποβληθούν σε υψηλού κινδύνου επεμβάσεις, καλό είναι να υποβάλλονται σε εξειδικευμένο καρδιακό έλεγχο. Ο έλεγχος αυτός εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες κάθε ασθενούς. Ακολούθως, ο καρδιολόγος μπορεί να κάνει υποδείξεις για τεχνικές πρόληψης του κινδύνου (π.χ. περιεγχειρητική χορήγηση β-αποκλειστών). Άλλοτε ο καρδιολόγος μπορεί να συστήσει θεραπευτική αγωγή για τη μετέπειτα ζωή του ασθενούς, ανεξάρτητα από τη χειρουργική επέμβαση.

**Βήμα 8:** Εάν τα αποτελέσματα του μη επεμβατικού εξειδικευμένου ελέγχου δείξουν ότι υπάρχει υψηλός καρδιολογικός κίνδυνος, ο θεράπων καρδιολόγος μπορεί να συστήσει συντηρητική αγωγή ή καρδιακό καθετηριασμό και ακόλουθη αγγειοπλαστική ή καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Η εκλεκτική χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να αναβληθεί ή και να ματαιωθεί.

Η σύσταση για επεμβατική επαναιμάτωση του μυοκαρδίου (αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αγγειοπλαστική) δεν γίνεται ποτέ με γνώμονα τη χειρουργική επέμβαση, όσο υψηλού κινδύνου και αν είναι αυτή. Αν όμως, ούτως ή άλλως, ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε μία από αυτές τις επεμβάσεις λόγω σοβαρών ενδείξεων, τότε η εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αναβάλλεται μέχρι την αποκατάσταση του καρδιολογικού προβλήματος. Εξαιρεση αποτελούν οι επεμβάσεις για αφαίρεση κακοήθους όγκου.

Στις περιπτώσεις εκείνες που ο κίνδυνος της αγγειοπλαστικής ή της καρδιοχειρουργικής επέμβασης μπορεί να προσεγγίζει ή και να υπερβαίνει ακόμη τον κίνδυνο της προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το μακροπρόθεσμο όφελος του ασθενούς.<sup>5</sup>

#### 4. Είδος χειρουργικής επέμβασης

Οι καρδιακές επιπλοκές κατά την περιεγχειρητική περίοδο προέρχονται από τον συνδυασμό τριών παραγόντων: του ασθενούς, της χειρουργικής επέμβασης και των συνθηκών διεξαγωγής της. Η κατάλληλη προεγχειρητική αξιολόγηση οδηγεί σε παρεμβάσεις που ελαττώνουν την περιεγχειρητική και απώτερη θνησιμότητα των ασθενών. Μια τέτοια παρέμβαση είναι η επιλογή μιας ενδοσκοπικής επέμβασης έναντι μιας ανοικτής επέμβασης ή η επιλογή μιας μη χειρουργικής μεθόδου για την αντιμετώπιση του προβλήματος.

Το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη. Αν παραδείγματος χάριν ο ασθενής έχει χαμηλό προσδόκιμο λόγω μιας κακοήθους νόσου, επεμβάσεις τύπου εκλεκτικής διόρθωσης ενός ανευρύσματος αορτής για πρόληψη μελλοντικής ρήξεως αορτής ή καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής για πρόληψη μελλοντικού εγκεφαλικού επεισοδίου θέτουν τον

ασθενή σε κίνδυνο χωρίς κανένα μελλοντικό όφελος.<sup>17-19</sup>

Είναι γνωστό ότι παρόμοιες χειρουργικές επεμβάσεις έχουν παρόμοια ποσοστά κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών. Πολλές φορές όμως ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται αν οι συνθήκες της χειρουργικής επέμβασης είναι ακατάλληλες (π.χ. ανεπαρκής προεγχειρητική προετοιμασία, ανεπαρκές ή ακατάλληλο περιεγχειρητικό monitoring, κακές συνθήκες κατά τη διάρκεια της αναισθησίας που αυξάνουν το περιεγχειρητικό stress, λανθασμένη χειρουργική τεχνική, ανεπαρκής αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, ακατάλληλη μετεγχειρητική παρακολούθηση και φροντίδα).

#### 5. Αντιαιμοπεταλιακή- Αντιθρομβωτική αγωγή

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία προστατεύει τον ασθενή από τον κίνδυνο της περιεγχειρητικής θρόμβωσης ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τον κίνδυνο της περιεγχειρητικής αιμορραγίας. Αυτό συμβαίνει κυρίως όταν ο ασθενής λαμβάνει ταυτόχρονα δύο αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, όπως στην περίπτωση της θεραπείας με λήψη κλοπιδογρέλης σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Οι συνηθέστερες ενδείξεις για χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη ή συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ή άλλης θειενοπυριδίνης) είναι η πρωτογενής ή η δευτερογενής πρόληψη για έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και η πρόληψη θρόμβωσης ενδοστεφανιαίου stent, είτε γυμνού (bare metal stent, BMS) είτε φαρμακοεκκλύοντος (drug eluting stent, DES). Σημειώνεται ιδιαίτερα ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης ενός stent στην πρώιμη περίοδο μετά την εμφύτευση (που για τα DES είναι ίσως και πέραν του έτους) είναι ιδιαίτερα υψηλός και σχετίζεται με εξαιρετικά αυξημένη πιθανότητα εμφράγματος ή θανάτου. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε 40 ασθενείς με πρόσφατη εμφύτευση stent, οι οποίοι χειρουργήθηκαν για εξωκαρδιακή αιτία, καταγράφηκαν στη μετεγχειρητική περίοδο 8 θάνατοι, οι οποίοι σχετίστηκαν με τη διακοπή της κλοπιδογρέλης.<sup>18-19</sup> Αν διακοπεί η χορήγηση της

αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας προεγχειρητικά ο κίνδυνος της αιμορραγίας ελαττώνεται, αλλά αυτό αυξάνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επιπλοκών λόγω θρόμβωσης.

Δεν υπάρχουν πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες που να αναφέρονται στον χειρισμό ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργικές παρεμβάσεις και λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Αλλά η μελέτη PRAGUE 14 ρίχνει φως στο δίλημμα των χειρουργών σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής, σε καρδιολογικούς ασθενείς, πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Συμπεριέλαβε 1200 καρδιολογικούς ασθενείς, μέσης ηλικίας 74 ετών, οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση μη καρδιακής αιτιολογίας τα έτη 2011 έως 2013. Η πλειονότητα των ασθενών (83,7%) λάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή εντός του μήνα πριν τη χειρουργική επέμβαση, με το πιο συνηθισμένο φάρμακο να είναι η ασπιρίνη (53,3%), ακολουθούμενη από τη βαρφαρίνη (23,4%), τα θειενοπυριδινικά ανάλογα (τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη, 1,7%) τη δαμπιγιατράνη (0,3%) και τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (5%)

Η ασπιρίνη διακόπηκε για 7 ημέρες, κατά μέσον όρο, πριν τη χειρουργική επέμβαση, ενώ η βαρφαρίνη και οι θειενοπυριδίνες για 8 και 4 ημέρες, αντίστοιχα. Η μελέτη δεν επέβαλε συγκεκριμένης διάρκειας διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής. Ήταν απόφαση του εκάστοτε θεράποντος ιατρού, γι' αυτό και υπήρχε ένα ευρύ φάσμα διακοπής από 0 έως 10 ημέρες διακοπής προ της επέμβασης.<sup>20-22</sup> Η μελέτη έδειξε ότι περιεγχειρητικές καρδιαγγειακές επιπλοκές συνέβησαν στο 7,6% των ασθενών ενώ περιεγχειρητική αιμορραγία στο 13,3%. Τριάντα πέντε από τους ενενήντα ασθενείς (37,4%) με περιεγχειρητικές καρδιαγγειακές επιπλοκές κατέληξαν, σε αντίθεση με μόλις δύο απ' τους 159 ασθενείς (ποσοστό 1,26%) με περιεγχειρητικές αιμορραγικές επιπλοκές.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση αποκάλυψε ότι, παραδόξως, η διάρκεια διακοπής της ασπιρίνης πριν τη χειρουργική επέμβαση δεν προδίκασε ούτε τις καρδιαγγειακές ούτε τις αιμορραγικές

περιεγχειρητικές επιπλοκές. Αντίθετα, ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για περιεγχειρητικές αιμορραγικές επιπλοκές ήταν ο υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων και η παρουσία προσθετικής βαλβίδας, ενώ ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για περιεγχειρητικές καρδιαγγειακές επιπλοκές ήταν η ηλικία, η προεγχειρητική αναιμία, το ιστορικό προηγούμενης αγγειοπλαστικής, το ιστορικό χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, η γενική έναντι άλλου τύπου αναισθησία και η επείγουσα έναντι της προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης.<sup>22-25</sup>

Η υποδόρια ηπαρίνη θα μπορούσε να προφυλάξει τους καρδιαγγειακούς ασθενείς από την πιθανότητα θρόμβωσης των στεφανιαίων αγγείων. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής έδειξε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης προφύλαξε τους ασθενείς από την εκδήλωση θανατηφόρου περιεγχειρητικού εμφράγματος.

## 6. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι η διακοπή της προεγχειρητικής αντιθρομβωτικής αγωγής θα πρέπει να παραμείνει στη διάρκεια της μίας εβδομάδας, όπως συστήνεται ήδη. Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να στηρίζουν την αλλαγή της παραδοσιακής προσέγγισης της διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής μία εβδομάδα πριν τη χειρουργική επέμβαση. Πριν διακοπεί η αντιθρομβωτική αγωγή ελέγχουμε σε ποια ομάδα κινδύνου ανήκει ο ασθενής.

- Εάν ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου χορηγούμε «γεφυρική» αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
- Δεν διακόπτουμε τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενή με πρόσφατη τοποθέτηση stent (12 μήνες για DES)
- Ο χρόνος επανέναρξης της αντιθρομβωτικής αγωγής εξαρτάται από την αιμόσταση αλλά και από τον κίνδυνο θρόμβωσης

## Βιβλιογραφία

1. Aken HV. The cardiac risk patient. *Anesthesiol Intensivment Notfallmed Schmerzther* 2006, 41:313–314
2. Priebe HA. Perioperative myocardial infarction-etiology and prevention. Review article. *BJA* 2005, 95:3–19
3. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990, 72:153–184
4. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for non cardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. *Circulation* 1996, 93: 1278–1317
5. Eagle KA. ACC/AHA guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:543–552
6. *Εξελίξεις στην καρδιολογία: Δημήτριος Θ Κρεμαστινός Τόμος III Κεφάλαιο 58. Εκδοτικός Οίκος Πασχαλίδη, Αθήνα, 2010*
7. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. ACC/AHA 2007 guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force Guidelines. *JACC* 2007, 50:161–241
8. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. American College of Chest Surgeons. Perioperative management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [erratum appears in: *Chest* 2012, 141:1129, *Chest* 2012, 141(Suppl 2):326–350. doi: 10.1378/chest.11-2298]
9. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest* 2012, 133
10. Goldenberg AL, O' Kanski M. Utility of the routine electrocardiogram before surgery and on general hospital admission. Critical review and new guidelines. *Ann Intern Med* 1986, 105:552
11. O' Donnell M, Kearon C. Perioperative management of oral anticoagulation. *Cardiol Clin* 2008, 26:299–309
12. Thakur NA, Czerwein JK, Butera JN et al. Perioperative management of chronic anticoagulation in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2010, 18:729–738
13. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):419–494
14. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg* 2011, 112:292–318
15. Grines CL, Bonow RO, Casey DE et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007, 115:813–818
16. Price MJ. Monitoring platelet function to reduce the risk of ischemic and bleeding complications. *Am J Cardiol* 2009, 103(Suppl 3):35A–39A
17. Ceppa DP, Welsby IJ, Wang TY et al. Perioperative management of patients on clopidogrel (Plavix) undergoing major lung resection. *Ann Thorac Surg* 2011, 92:1971–1976
18. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of "bridging" antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010, 104:285–291
19. Mahar LJ, Steen PA, Tinker JH et al. Perioperative myocardial infarction in patients with coronary artery disease with and without aortocoronary bypass grafts. *J Thor Cardiovascular Surg* 1978, 76:533–537
20. Myers J, Herbert W, Ribisl P et al. A monogram to predict exercise capacity from a specific activity questionnaire and clinical data. *Am J Cardiol* 1994, 73:591–596
21. Tafur AJ, McBane IIR, Wysokinski WE et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. *J Thromb Haemost* 2012, 10:261–267
22. Older P, Hall A, Hader R. Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest* 1999, 116:355–362
23. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S et al. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging rEgistRy (BORDER). *Thromb Haemost* 2012, 108:65–73
24. Thiele T, Sumnig A, Hron G et al. Platelet transfusion for reversal of dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent surgery: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2012, 10:968–971
25. Greenburg AG, Saik RP, Pridham D. The influence of age on mortality of colon surgery. *Am J Surg* 1995, 150:65–70

## Περιεγχειρητική χορήγηση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους για πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου

Π.Α. Κληρίδης

Καρδιολογικό Τμήμα, Αντικαρκινικό-Ογκολογικό Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) είναι συχνή επιπλοκή για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις. Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου αυτών των ασθενών η οποία μπορεί να προληφθεί. Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΦΘΝ στους χειρουργικούς ασθενείς καθορίζεται από τον συνδυασμό ενδογενών προδιαθεσικών παραγόντων του ασθενούς και από το είδος της επέμβασης. Συχνά, η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων (ΕΒΦΘ) μετεγχειρητικά είναι ασυμπτωματική και ως πρώτη εκδήλωση μπορεί να είναι η θανατηφόρος ΠΕ. Για τον λόγο αυτόν δεν μπορεί η αντιμετώπιση του προβλήματος να στηριχθεί στην πρόωμη διάγνωση και θεραπεία της ΕΒΦΘ. Η πιο κατάλληλη στρατηγική θεωρείται η συστηματική προφύλαξη των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο εκδήλωσης ΕΒΦΘ. Για τον λόγο αυτόν εκδίδονται κατευθυντήριες οδηγίες από επιστημονικές ιατρικές εταιρείες και αναθεωρούνται περιοδικά με στόχο τη σωστή διαχείριση των ασθενών αυτών. Υπάρχουν πολλά φαρμακευτικά και μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης για τους χειρουργικούς ασθενείς. Η χορήγηση ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους αποτελεί τη θεραπεία εκλογής έναντι όλων των άλλων αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Σοβαρή επιπλοκή της χορήγησης η-

## Perioperative use of low molecular weight heparins to prevent venous thromboembolism

P.A. Kliridis

Cardiology Department, Regional Cancer Hospital, “Agios Savvas”, Athens, Greece

**ABSTRACT** Venous thromboembolism (VTE) is a common complication in patients undergoing surgery. Pulmonary embolism (PE) is the most frequent cause of death in these patients, which can be prevented. The risk of developing VTE in surgical patients is determined by the combination of individual predisposing factors and features of the specific type of surgery. The postoperative DVT is often asymptomatic and fatal PE is the first clinical manifestation. For this reason it is unable to address the problem relying on the early diagnosis and treatment of DVT. The most appropriate strategy is the routine and systematic prophylaxis of patients who are at risk of developing postoperative DVT. Therefore guidelines are issued by relevant medical societies and revised periodically. There are available chemical and mechanical prophylactic methods for the patients undergoing surgical procedures. The administration of low molecular weight heparins (LMWH) is the treatment of choice over all other antithrombotic drugs. Severe complication of heparin administration is the immune-mediated thrombocytopenia (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT type II) which is associated with high morbidity and mortality. Early diagnosis of HIT seems to contribute to a better result, so platelet counts should

παρίνης αποτελεί η ανοσολογικής αιτιολογίας θρομβοπενία (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT type II) η οποία σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Η πρόωμη διάγνωση της HIT τύπου II φαίνεται ότι συμβάλλει σε καλύτερη έκβαση, γι' αυτό σε όλους τους ασθενείς υπό ηπαρίνη πρέπει να ελέγχεται τακτικά ο αριθμός των αιμοπεταλίων.

**Λέξεις ευρετηρίου** Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, πνευμονική εμβολή, κατευθυντήριες οδηγίες, θρομβοπροφύλαξη, ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους.

*Αλληλογραφία:* Π.Α. Κληρίδης, Μυριοφύτου 52, 171 23 Ν. Σμύρνη  
e-mail: pkliridis@gmail.com

*be performed regularly in all patients treated with heparins.*

**Key words** Venous thromboembolism, pulmonary embolism, guidelines, thromboprophylaxis, low molecular weight heparins.

*Corresponding author:* P.A. Kliridis, 52 Myriofytou street, GR-171 23 N. Smyrni, Athens, Greece  
e-mail: pkliridis@gmail.com

## 1. Εισαγωγή

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) είναι συχνή επιπλοκή για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις.<sup>1</sup> Η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου αυτών των ασθενών η οποία μπορεί να προληφθεί.<sup>2</sup> Η κλασική τριάδα των προδιαθεσικών παραγόντων για ΦΘΝ, όπως περιγράφηκαν τον 19ο αιώνα από τον Virchow, η φλεβική στάση, οι μεταβολές στην πήκτικότητα του αίματος και ο τραυματισμός/δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων, παραμένει σε ισχύ.<sup>3</sup> Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΦΘΝ στους χειρουργικούς ασθενείς καθορίζεται από τον συνδυασμό ενδογενών προδιαθεσικών παραγόντων του ασθενούς (πίν. 1) και του είδους της επέμβασης (πίν. 2).<sup>4</sup> Στους ασθενείς με καρκίνο, ο κίνδυνος θανατηφόρου ΠΕ είναι διπλάσιος σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς καρκίνο που υποβάλλονται στις ίδιες χειρουργικές επεμβάσεις.<sup>5-7</sup> Παραδείγματα επεμβάσεων χαμηλού κινδύνου για εκδήλωση ΦΘΝ είναι η σκωληκοειδεκτομή, η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή, η διουρηθρική προστατεκτομή, η χειρουργική θεραπεία για βουβωνοκήλη και η μαστεκτομή, μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη. Αντίθετα οι ανοικτές επεμβάσεις στην κοιλιά και στην πύελο θεωρούνται υψηλού κινδύνου.<sup>8</sup> Γενικότερα χαμηλού

**Πίνακας 1.** Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου ΦΘΝ<sup>4</sup>

Ηλικία	Μείζον τραύμα ή χειρουργική επέμβαση
Παχυσαρκία	Χειρουργική επέμβαση σε ισχίο, πύελο, κάτω άκρα
Προηγούμενη ΦΘΝ	Φλεβική ανεπάρκεια
Μυελούπερπλαστικά σύνδρομα	Εγκυμοσύνη
Θρομβοφιλία	Αντισυλληπτικά
Κακοήθεια	Καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια
Θεραπεία καρκίνου (ορμονική, χημειοθεραπεία, ακτινοβολία)	Οξεία παθολογική νόσος
Παράλυση κάτω άκρων	Καθετηριασμός κεντρικής φλέβας
Ακίνησια	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Νεφρωσικό σύνδρομο	Λοίμωξη
	Κάπνισμα

The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004, 126(Suppl 3):340<sup>4</sup>

κινδύνου θεωρούνται όλες οι μη ενδοκοιλιακές επεμβάσεις (μη ορθοπαιδικές) διάρκειας μικρότερης των 45 min.<sup>3</sup> Χωρίς προφύλαξη το ποσοστό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των κάτω άκρων (ΕΒΦΘ) κυμαίνεται μεταξύ 10–40% σε ασθενείς γενικής χειρουργικής και 40–60% σε μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις.<sup>1,4,9</sup> Η ΠΕ μπορεί να ευθύνεται για το 10% των θανάτων που συμβαίνουν ενδοσκοπομειικά.<sup>4,10,11</sup>

**Πίνακας 2.** Ποιοι χειρουργικοί ασθενείς χωρίς προφύλαξη βρίσκονται σε κίνδυνο ΦΘΝ<sup>4</sup>

Χαμηλού κινδύνου	Μέτριου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου
Ελάχισσα χειρουργική επέμβαση σε ασθενή <40 ετών χωρίς κλινικούς παράγοντες κινδύνου	Χειρουργική επέμβαση σε ασθενή 40–60 ετών χωρίς κλινικούς παράγοντες κινδύνου	Χειρουργική επέμβαση σε ασθενή 40–60 ετών με επιπλέον παράγοντες κινδύνου (προηγηθείσα ΦΘΝ, καρκίνος, υπερπηκτική κατάσταση)	Μείζονα χειρουργική επέμβαση σε ασθενή με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου (>40 ετών, προηγηθείσα ΦΘΝ, καρκίνος)
	Μείζονα χειρουργική επέμβαση σε ασθενή <40 ετών χωρίς παράγοντες κινδύνου	Χειρουργική επέμβαση σε ασθενή >60 ετών με ή χωρίς παράγοντες κινδύνου	Εκλεκτική μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση, κάταγμα ισχίου, κάκωση σπονδυλικής στήλης, πολλαπλό τραύμα
	Ελάχισσα χειρουργική επέμβαση σε ασθενή με παράγοντες κινδύνου		

The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004, 126(Suppl 3):341<sup>4</sup>

Συχνά, η ΕΒΦΘ μετεγχειρητικά είναι ασυμπτωματική και ως πρώτη εκδήλωση μπορεί να είναι η θανατηφόρος ΠΕ. Στη γενική χειρουργική ο κίνδυνος σιωπηλής ΕΒΦΘ χωρίς θρομβοπροφύλαξη είναι 25%, η κλινική εκδήλωση ΠΕ 1,6% και η θανατηφόρος ΠΕ 0,8%.<sup>3</sup> Για τον λόγο αυτόν δεν μπορεί η αντιμετώπιση του προβλήματος να στηριχθεί στην πρώιμη διάγνωση και θεραπεία της ΕΒΦΘ. Επίσης ο προληπτικός έλεγχος με υπερηχογράφημα Doppler αγγείων των κάτω άκρων ως ρουτίνα έχει χαμηλή ευαισθησία και δεν είναι πρακτική η εφαρμογή του.<sup>2</sup> Η πιο κατάλληλη στρατηγική θεωρείται η συστηματική προφύλαξη των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο εκδήλωσης ΕΒΦΘ. Για τον λόγο αυτόν εκδίδονται κατευθυντήριες οδηγίες από επιστημονικές ιατρικές εταιρείες και αναθεωρούνται περιοδικά με στόχο τη σωστή διαχείριση των ασθενών αυτών.

## 2. Τα μέσα προφύλαξης από ΦΘΝ

Τα διαθέσιμα αντιθρομβωτικά φάρμακα είναι η κλασική ηπαρίνη (μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ΜΚΗ), χορηγούμενη σε χαμηλές δόσεις 5000 IU κάθε 8 ή 12 ώρες υποδόρια, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) (bemiparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, tinzaparin), οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (acenocumarol, warfarin), οι εκλεκτικοί αναστολείς του παράγοντα Χα (Fondaparinux, Rivaroxaban, Apixaban) και οι εκλεκτικοί αναστολείς της θρομβίνης (Dabigatran). Οι αντενδείξεις χορήγησης αντιθρομβωτικών φαρμάκων φαίνονται στον πίνακα 3.<sup>12</sup>

Τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης είναι οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης των κάτω άκρων (Graduated Elastic Compression Stockings, GEC), οι αεροθάλαμοι συμπίεσης των κάτω άκρων (FIT) και οι συσκευές διαλείπουσας συ-

**Πίνακας 3.** Απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις χορήγησης αντιθρομβωτικών φαρμάκων<sup>12</sup>

- Ενεργός αιμορραγία\*
- Οσφουονωτιαία παρακέντηση, επισκληρίδιος ή ραχιαία αναισθησία εντός των προηγούμενων 4 ωρών ή αναμενόμενη να γίνει το επόμενο 12ωρο\*
- Ταυτόχρονη λήψη αντιπηκτικών που έχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία\*
- Επίκτητη αιμορραγική διαταραχή
- Βλάβες βλενογόνων (π.χ. ενεργό πεπτικό έλκος, βρογχεκτασίες)
- Οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο τις προηγούμενες 24 ώρες
- Θρομβοπενία (αιμοπετάλια <75×10<sup>9</sup>/L)
- Αρρύθμιστη αρτηριακή πίεση (≥230/120 mmHg)
- Κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές (π.χ. αιμορροφιλία, νόσος von Willebrand)

\*Απόλυτες αντενδείξεις

μπίεσης με αέρα των κάτω άκρων (Intermittent Pneumatic Compression, IPC). Οι συσκευές ηλεκτρικής διέγερσης των μυών των κάτω άκρων προς το παρόν δεν αναφέρονται στις κατευθυντήριες οδηγίες μέχρι να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητά τους.<sup>3</sup> Τα μηχανικά μέσα μειώνουν τη φλεβική στάση και αυξάνουν την ταχύτητα ροής στο εν τω βάθει φλεβικό σύστημα χωρίς να δημιουργούν κίνδυνο αιμορραγίας. Μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονές και εξελκώσεις του δέρματος.<sup>13</sup> Αντενδείκνυνται σε περιπτώσεις περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας, περιφερικής νευροπάθειας και αισθητικών διαταραχών, δερματίτιδας, γάγγραινας, καρδιακής ανεπάρκειας, οιδημάτων και σε αλλεργία του ασθενούς στο υλικό κατασκευής.<sup>12,14</sup>

Η χορήγηση ΗΧΜΒ αποτελεί τη θεραπεία εκλογής έναντι όλων των άλλων αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Υπερέχει έναντι των αντιαιμοπεταλιακών και των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ τόσο για την ασφάλεια όσο και για την ευκολία χορήγησής τους. Για τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά παραμένει άλυτο το πρόβλημα της αντιστροφής της δράσης τους.<sup>5</sup>

### 3. Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) και Fondaparinux

Οι ΗΧΜΒ παρασκευάζονται με διαφορετική μέθοδο απο-πολυμερισμού της κλασικής ηπαρίνης και διαφέρουν ως προς τη χημική σύσταση, το μοριακό βάρος, τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητές τους και τον λόγο anti-*Xa*/anti-*IIa* δραστηριότητας. Η αποτελεσματική και ασφαλής δόση των ΗΧΜΒ για την προφύλαξη και τη θεραπεία από τη ΦΘΝ και η διάρκεια χορήγησής τους προσδιορίζονται από κλινικές μελέτες και για την κάθε μία από αυτές ξεχωριστά. Για τον λόγο αυτόν οι ΗΧΜΒ δεν θεωρούνται «ανταλλάξιμες» μεταξύ τους. Οι δόσεις και η διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης σε κάθε περίπτωση είναι αυτές που προτείνονται από τους κατασκευαστές και για τις οποίες υπάρχει έγκριση από τις αρχές δημόσιας υγείας για τη συγκεκριμένη ένδειξη.<sup>3</sup> Σε 51 τυχαίοποιημένες μελέτες σε ασθενείς γενικής χει-

ρουργικής οι ΗΧΜΒ συγκρίθηκαν με τη ΜΚΗ. Στην ομάδα των ΗΧΜΒ φάνηκε ότι ο κίνδυνος ΦΘΝ ήταν κατά 30% χαμηλότερος. Η διαφορά όμως αυτή εξαλείφθηκε όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις διπλές-τυφλές μελέτες με ομάδα ελέγχου placebo. Επιπρόσθετα δεν βρέθηκε διαφορά στην κλινική εκδήλωση πνευμονικής εμβολής, στους θανάτους ανεξαρτήτως αιτιολογίας και στην εκδήλωση σημαντικής αιμορραγίας και αιματώματος του τραύματος. Σε μελέτες επί ασθενών που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική ισχίου, αρθροπλαστική γόνατος και επέμβαση για κάταγμα ισχίου, ο σχετικός κίνδυνος ασυμπτωματικής ΕΒΦΘ ήταν κατά 20% μικρότερος στην ομάδα με ΗΧΜΒ χωρίς να υπάρχει αύξηση στη συχνότητα σημαντικής αιμορραγίας.<sup>8</sup>

Ο συνθετικός πεντασακχαρίτης fondaparinux είναι ένα συνθετικό μεθοξυ-παράγωγο του φυσικού πεντασακχαρίτη και δρα ως εκλεκτικός αναστολέας του παράγοντα *Xa* χορηγούμενος παρεντερικά (υποδόρια). Δεν εξουδετερώνεται από τον παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων και είναι σχετικά απίθανο να προκαλέσει θρομβοπενία.<sup>15</sup> Ο fondaparinux συγκρίθηκε με την ΗΧΜΒ dalteparin σε χειρουργικές επεμβάσεις, κυρίως του πεπτικού σωλήνα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη μείωση των μη θανατηφόρων συμπτωματικών ΕΒΦΘ και θανατηφόρων ΠΕ. Υπήρξε μια πιθανή αύξηση του κινδύνου μη θανατηφόρου αιμορραγίας στην ομάδα του fondaparinux, ενώ δεν υπήρξε διαφορά στον κίνδυνο θανατηφόρου αιμορραγίας ή αιμορραγίας η οποία οδήγησε σε επανεπέμβαση.<sup>8,16</sup> Σε μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις (ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος και κάταγμα ισχίου), το fondaparinux, συγκρινόμενο με ΗΧΜΒ, αν και μείωσε τις ασυμπτωματικές ΕΒΦΘ δεν παρουσίασε διαφορά στη μείωση της συμπτωματικής ΕΒΦΘ και ΠΕ. Υπήρξαν περισσότερα επεισόδια αιμορραγίας τα οποία οδήγησαν σε επανεπέμβαση, ενώ δεν υπήρξε διαφορά στις μη θανατηφόρες αιμορραγίες.<sup>17,18</sup> Τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο fondaparinux συγκρινόμενος με ΗΧΜΒ δεν φαίνεται να υπερτερεί στη μείωση των σημαντικών για τον ασθενή επεισοδίων ΦΘΝ, ενώ μπορεί να

προκαλέσει περισσότερα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια.<sup>17</sup>

#### 4. Θρομβοπενία λόγω χορήγησης ηπαρίνης

Η χορήγηση ηπαρίνης, κλασικής ή ΗΧΜΒ, μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή επιπλοκή, την ανοσολογικής αιτιολογίας θρομβοπενία (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT type II) σε ποσοστό 0,5–2%. Σε αντίθεση με άλλες θρομβοπενίες φαρμακευτικής αιτιολογίας, δεν προκαλεί αιμορραγία, αλλά αντίθετα προκαλεί θρόμβωση και πρέπει να διακρίνεται από αυτές. Σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Η HIT οφείλεται στη δημιουργία αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος της ηπαρίνης με τον παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (platelet factor 4, PF4). Ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε μορφή θεραπείας με ηπαρίνη και παρουσιάζουν μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, ανεξήγητες θρομβώσεις ή αντιπηκτική αντίσταση στη χορήγηση ηπαρίνης θα πρέπει να εξετάζονται για πιθανή ύπαρξη αυτών των αντισωμάτων. Σε περίπτωση ύπαρξης των αντισωμάτων αυτών, πρέπει να γίνεται άμεσα διακοπή της χορήγησης κάθε είδους ηπαρίνης και έναρξη χορήγησης εναλλακτικών αντιπηκτικών φαρμάκων, όπως είναι οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (direct thrombin inhibitors, DTIs). Η πρώιμη διάγνωση της HIT τύπου II φαίνεται ότι συμβάλλει σε καλύτερο αποτέλεσμα, γι' αυτό σε όλους τους ασθενείς υπό ηπαρίνη πρέπει να ελέγχεται τακτικά ο αριθμός των αιμοπεταλίων.<sup>19</sup> Η διάγνωση στηρίζεται στον συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Η ύπαρξη αντισωμάτων στον ορό χωρίς θρομβοπενία ή άλλων κλινικών στοιχείων δεν στοιχειοθετεί HIT. Έτσι η διάγνωση απαιτεί τον συνδυασμό ύπαρξης αντισωμάτων με ανεξήγητη πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων  $\geq 50\%$  (ακόμα και αν ο ολικός αριθμός τους είναι  $> 150 \times 10^9/L$ ) ή με δερματικές βλάβες στα σημεία των ενέσεων της ηπαρίνης ή με οξεία εμφάνιση συμπτωμάτων (π.χ. ρίγος, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση βώλου ηπαρίνης.<sup>20</sup> Σε όλους τους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ενδοφλέβια ή υποδόρια ηπαρίνη (ΜΚΗ ή ΗΧΜΒ) πρέπει να

γίνεται μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη χορήγησης της. Στους ασθενείς που έχουν λάβει ηπαρίνη τις τελευταίες 100 ημέρες ή δεν είναι βέβαιο το ιστορικό τους συνιστάται να γίνεται η επόμενη μέτρηση μετά από 24 ώρες. Για τις πρώτες 14 ημέρες χορήγησης ηπαρίνης, η μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων θα πρέπει να γίνεται κάθε δεύτερη ημέρα για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική δόση και κάθε δεύτερη ημέρα από την 4η έως τη 14η αν λαμβάνουν προφυλακτική δόση.<sup>20</sup> Στην πράξη αυτό δεν συμβαίνει και οι περισσότεροι συγγραφείς συνιστούν μέτρηση των αιμοπεταλίων τουλάχιστον μία φορά μετά την 1η εβδομάδα χορήγησης ηπαρίνης και χορήγηση fondaparinux σε ασθενείς με ιστορικό HIT που πρέπει να λάβουν θρομβοπροφύλαξη.<sup>12,14,21</sup>

#### 5. Κατευθυντήριες οδηγίες

##### 5.1. Μη ορθοπαιδικές επεμβάσεις

5.1.1. *American College of Chest Physicians.*<sup>8</sup> Η 9η αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών που εκδόθηκε το 2012 από την American College of Chest Physicians ισχύει για επεμβάσεις που γίνονται στην κοιλιά και στην πύελο γενικής χειρουργικής, χειρουργικής πεπτικού σωλήνα, ουρολογικές επεμβάσεις, γυναικολογικές επεμβάσεις, βαριατρικής χειρουργικής, αγγειοχειρουργικής και πλαστικής-επανορθωτικής χειρουργικής:

Για τους ασθενείς πολύ χαμηλού κινδύνου για ΦΘΝ (<0,5%) δεν συνιστάται η χρήση φαρμακευτικών (επίπεδο σύστασης 1B) ή μηχανικών (επίπεδο σύστασης 2C) μέσων προφύλαξης παρά μόνον η γρήγορη κινητοποίηση, ενώ προτείνεται η χρήση μηχανικών μέσων (κατά προτίμηση IPC) όταν ο κίνδυνος είναι χαμηλός ~1,5% (επίπεδο σύστασης 2C).

Για τους ασθενείς που βρίσκονται σε μέτριο κίνδυνο για ΦΘΝ ~3% και δεν έχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών, συνιστάται η χρήση ΗΧΜΒ (επίπεδο σύστασης 2B), χαμηλές δόσεις ΜΚΗ (επίπεδο σύστασης 2B) ή μηχανική προφύλαξη κατά προτίμηση με IPC (επίπεδο σύστασης 2C).

Για τους ασθενείς που βρίσκονται σε μέτριο κίνδυνο ΦΘΝ και υπάρχει υψηλός κίνδυνος σο-

βαρών αιμορραγικών επιπλοκών, συνιστάται η χρήση μηχανικής προφύλαξης, κατά προτίμηση με IPC (επίπεδο σύστασης 2C).

Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΦΘΝ ~6% χωρίς υψηλό κίνδυνο σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών, συνιστάται η χρήση ΗΧΜΒ (επίπεδο σύστασης 1B) ή χαμηλών δόσεων ΜΚΗ (επίπεδο σύστασης 1B). Σε αυτήν την κατηγορία συνιστάται να προστίθενται στα φαρμακευτικά μέτρα και μέτρα μηχανικής προφύλαξης με IPC ή ελαστικές κάλτσες (επίπεδο σύστασης 2C).

Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου ΦΘΝ που υποβάλλονται σε επεμβάσεις στην κοιλιά ή στην πύελο λόγω καρκίνου και δεν έχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών, συνιστάται η παρατεταμένη μετεγχειρητική χορήγηση ΗΧΜΒ για 4 εβδομάδες (επίπεδο σύστασης 1B).

Για τους ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ΦΘΝ και υπάρχει υψηλός κίνδυνος σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών, συνιστάται η χρήση μηχανικής προφύλαξης, κατά προτίμηση με IPC, μέχρι ο κίνδυνος αιμορραγίας να μειωθεί και να γίνει προσθήκη φαρμακευτικών μέσων (επίπεδο σύστασης 2C).

Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΦΘΝ στους οποίους υπάρχει αντένδειξη χορήγησης ΗΧΜΒ και ΜΚΗ και δεν υπάρχει υψηλός κίνδυνος σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών, συνιστάται η χορήγηση χαμηλών δόσεων ασπιρίνης, fondaparinux ή μηχανικής προφύλαξης, κατά προτίμηση με IPC (επίπεδο σύστασης 2C).

Δεν συνιστάται η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα για προληπτικούς λόγους (επίπεδο σύστασης 2C) ούτε ο προληπτικός έλεγχος με υπερηχογράφημα Doppler αγγείων (επίπεδο σύστασης 2C).

*5.1.2. International consensus statement.*<sup>3</sup> Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και θεραπεία της ΦΘΝ, για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής, αγγειοχειρουργικής, βαριατρικής χειρουργικής και πλαστικής χειρουργικής, εκδόθηκαν το 2013 και προβλέπουν τα ακόλουθα:

Για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (ασθενείς χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες οι οποίοι υποβάλλονται σε ελάχιστες επεμβάσεις) δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την έκδοση οδηγίας. Συνήθης πρακτική είναι η πρόωμη κινητοποίηση, η καλή ενυδάτωση και οι κάλτσες GEC (επίπεδο σύστασης: χαμηλό).

Για τους μετρίου κινδύνου ασθενείς (ηλικίας >40 ετών χωρίς επιπρόσθετους προδιαθεσικούς παράγοντες που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση για καλοήγη πάθηση), συνιστάται η χορήγηση ΗΧΜΒ ή χαμηλές δόσεις ΜΚΗ (επίπεδο σύστασης: υψηλό). Πρώτη επιλογή είναι οι ΗΧΜΒ διότι χορηγούνται μία φορά την ημέρα και έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοπενίας από χορήγηση ηπαρίνης (HIT). Για τους ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή με ενεργό αιμορραγία συνιστάται η χρήση GEC με IPC μέχρι την πλήρη κινητοποίησή τους (επίπεδο σύστασης: υψηλό). Μπορεί να γίνει προσθήκη ΗΧΜΒ όταν ο κίνδυνος αιμορραγίας ελαχιστοποιηθεί.

Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (ηλικίας >60 ετών που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση για καλοήγη πάθηση ή κάθε ασθενής με επιπλέον προδιαθεσικούς παράγοντες), συνιστάται η χορήγηση ΗΧΜΒ ή fondaparinux (επίπεδο σύστασης: υψηλό). Αν δεν είναι διαθέσιμα συνιστάται η χορήγηση 5000 IU ΜΚΗ προεγχειρητικά και συνέχιση μετεγχειρητικά δύο ή τρεις φορές την ημέρα (επίπεδο σύστασης: υψηλό). Και τα τρία ανωτέρω φάρμακα μπορούν να συνδυασθούν με μηχανικά μέσα (GEC ή/και IPC) ιδιαίτερα αν υπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου (επίπεδο σύστασης: υψηλό).

Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις και δεν έχουν επιπρόσθετους προδιαθεσικούς παράγοντες συνιστάται η χρήση GEC (επίπεδο σύστασης: χαμηλό). Σε παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων συνιστάται η χρήση ΜΚΗ, ΗΧΜΒ, fondaparinux ή GEC με IPC (επίπεδο σύστασης: χαμηλό).

Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις στην κοιλιά ή στην πύελο για καρκίνο και δεν έχουν αντένδειξη να λάβουν παρατεταμέ-

νη θρομβοπροφύλαξη, συνιστάται η χορήγηση ΗΧΜΒ μέχρι έναν μήνα μετά την επέμβαση (επίπεδο σύστασης: υψηλό).

Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις συνιστάται η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων ΗΧΜΒ ως μονοθεραπεία ή και σε συνδυασμό με GEC και IPC (επίπεδο σύστασης: μέτριο).

Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις συνιστάται η χορήγηση ΗΧΜΒ ή fondaparinux (επίπεδο σύστασης: χαμηλό). Αν δεν είναι διαθέσιμα συνιστάται η χορήγηση 5000 IU ΜΚΗ προεγχειρητικά και η συνέχιση μετεγχειρητικά δύο ή τρεις φορές την ημέρα (επίπεδο σύστασης: χαμηλό).

Για τους υψηλού κινδύνου ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις πλαστικής χειρουργικής συνιστάται η χορήγηση ΗΧΜΒ ή fondaparinux 24 ώρες μετά την επέμβαση ή συνδυασμός ΗΧΜΒ με GEC και IPC (επίπεδο σύστασης: χαμηλό). Αν δεν είναι διαθέσιμα τα ανωτέρω φάρμακα συνιστάται η χορήγηση 5000 IU ΜΚΗ προεγχειρητικά και η συνέχιση μετεγχειρητικά δύο ή τρεις φορές την ημέρα (επίπεδο σύστασης: χαμηλό).

Σύμφωνα με τους Γεροτζιάφα ΓΘ και συν (Θεραπευτικό πρωτόκολλο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ): «Για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου», 2009), οι δόσεις των ΗΧΜΒ για τις επεμβάσεις υψηλού κινδύνου για ΦΘΝ είναι: Enoxaparin 40 mg (4000 anti-Xa IU)/ημέρα, Dalteparin 5000 anti-Xa IU/mg/ημέρα, Tinzaparin 4500 anti-Xa IU/mg ημέρα, Nadroparin 2850 anti-Xa IU (0.3 mL)/ημέρα, Bemiparin 3500 anti-Xa IU/ημέρα, Fondaparinux 2,5 mg/ημέρα. Για τις επεμβάσεις μετρίου κινδύνου οι δόσεις είναι: Enoxaparin 20 mg (2000 anti-Xa IU)/ημέρα, Dalteparin 2500 anti-Xa IU/mg ημέρα, Tinzaparin 3500 anti-Xa IU/mg ημέρα, Nadroparin 2850 anti-Xa IU (0,3 mL)/ημέρα, Bemiparin 2500 anti-Xa IU/ημέρα.

## 5.2. Ορθοπαιδικές επεμβάσεις

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις, όπως η ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος και το κάταγμα ισχί-

ου, βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ΦΘΝ. Παρά τη χρήση προφύλαξης, η συχνότητα κλινικά εμφανούς ΦΘΝ παραμένει περίπου 3%. Η ΦΘΝ είναι η συχνότερη αιτία επανεισαγωγής στο νοσοκομείο μετά από αρθροπλαστική του ισχίου.<sup>2</sup> Ο χρόνος χορήγησης των αντιπηκτικών φαρμάκων σε σχέση με την επέμβαση είναι καθοριστικής σημασίας. Η χορήγησή τους πολύ κοντά στην επέμβαση προσφέρει μεγαλύτερη προστασία έναντι των θρομβώσεων αλλά συνοδεύεται από μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας. Στην Ευρώπη υπάρχει η τάση να χορηγούνται ΗΧΜΒ σε χαμηλότερες δόσεις προεγχειρητικά ώστε να δημιουργήσουν μια ασπίδα αντιπηκτικής προστασίας κατά της ενεργοποίησης των παραγόντων πήξης και της φλεβικής στάσης κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Εντούτοις, αν η χορήγηση γίνει πολύ πριν από την επέμβαση τότε η αντιπηκτική δράση κατά τη διάρκεια της επέμβασης θα είναι ανεπαρκής, ενώ αν χορηγηθεί πολύ κοντά στην επέμβαση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Στη Β. Αμερική αντίθετα χορηγούνται ΗΧΜΒ μετά την επέμβαση σε μεγαλύτερες δόσεις και πιο συχνά. Ο κίνδυνος της διεγχειρητικής αιμορραγίας με αυτό τον τρόπο είναι μειωμένος, όμως δεν αποτρέπεται η δημιουργία θρόμβων κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Τα αντιπηκτικά σε αυτή την περίπτωση πρέπει να δράσουν θεραπευτικά και όχι προφυλακτικά.<sup>3,22,23</sup>

5.2.1. *Νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες από την American College of Chest Physicians (9η αναθεώρηση 2012).*<sup>17</sup> Ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος: Συνιστάται η χορήγηση για ελάχιστο διάστημα 10–14 ημερών ΗΧΜΒ, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, χαμηλών δόσεων ΜΚΗ, ανταγωνιστών βιταμίνης Κ, ασπιρίνης (επίπεδο σύστασης 1B) ή η χρήση συσκευών IPC (επίπεδο σύστασης 1C). Σε αυτήν την κατηγορία ασθενών ανεξάρτητα από τη χρήση ή όχι IPC και τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται να προτιμούνται οι ΗΧΜΒ έναντι των υπόλοιπων εναλλακτικών θεραπειών.

*Κάταγμα ισχίου:* Συνιστάται η χορήγηση για ελάχιστο διάστημα 10–14 ημερών ΗΧΜΒ, fondaparinux, χαμηλών δόσεων ΜΚΗ, ανταγωνιστών

βιταμίνης Κ, ασπιρίνης (επίπεδο σύστασης 1B) ή η χρήση συσκευών IPC (επίπεδο σύστασης 1C). Σε αυτήν την κατηγορία ασθενών ανεξάρτητα από τη χρήση ή όχι IPC και τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται να προτιμώνται οι ΗΧΜΒ έναντι των υπολοίπων εναλλακτικών θεραπειών.

Σε μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις (ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος και κάταγμα ισχίου) όταν χορηγούνται ΗΧΜΒ συνιστάται να αρχίζει η χορήγηση 12 ή περισσότερες ώρες προεγχειρητικά ή 12 ή περισσότερες ώρες μετεγχειρητικά (επίπεδο σύστασης 1B).

Σε μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις συνιστάται παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη μέχρι και 35 ημέρες μετά την επέμβαση αντί για 10–14 ημέρες (επίπεδο σύστασης 2B). Κατά τη διάρκεια της ενδοοσοκομειακής νοσηλείας συνιστάται η χρήση διπλής προφύλαξης με αντιθρομβωτικό παράγοντα και IPC (επίπεδο σύστασης 2C).

Σε μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις, όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, συνιστάται η χρήση IPC ή καθόλου προφύλαξη παρά να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή (επίπεδο σύστασης 2C).

Σε μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις, όταν ο ασθενής δεν συνεργάζεται για τη χρήση IPC ή τη χορήγηση υποδόριων ενέσεων, συνιστάται η χορήγηση apixaban ή dabigatran, (εναλλακτικά rivaroxaban ή ανταγωνιστών βιταμίνης Κ) έναντι εναλλακτικών μορφών προφύλαξης (επίπεδο σύστασης 1B).

Δεν συνιστάται η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα για προληπτικούς λόγους σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή με αντένδειξη στη χορήγηση αντιθρομβωτικού παράγοντα και μηχανικών μέσων προφύλαξης (επίπεδο σύστασης 2C).

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν συνιστάται ως ρουτίνα ο έλεγχος με υπερηχογράφημα Doppler αγγείων πριν από το εξιτήριο (επίπεδο σύστασης 1B).

Δεν συνιστάται θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με τραυματισμούς του άκρου ποδός όπου απαιτείται ακινητοποίηση (επίπεδο σύστασης 2C) ού-

τε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αρθροσκόπηση χωρίς ιστορικό προηγηθείσας ΦΘΝ (επίπεδο σύστασης 2C).<sup>8</sup>

*5.2.2. International consensus statement 2013.*<sup>3</sup>  
Ολική αρθροπλαστική ισχίου: Συνιστάται η χορήγηση ΗΧΜΒ, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, ανταγωνιστών βιταμίνης Κ, ασπιρίνης (επίπεδο σύστασης υψηλό). Σε περιπτώσεις μεγάλου κινδύνου αιμορραγίας συνιστάται η χρήση IPC ή FIT σε συνδυασμό με GEC (επίπεδο σύστασης υψηλό) μέχρι ο κίνδυνος αιμορραγίας να μειωθεί και να γίνει προσθήκη φαρμακευτικών μέσων. Στις ΗΠΑ και σε 20 ευρωπαϊκές χώρες έχει εγκριθεί για βραχυχρόνια χρήση σε ασθενείς με θρομβοπενία από χορήγηση ηπαρίνης (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT) η φαρμακευτική ουσία desirudin (επίπεδο σύστασης υψηλό).

Ο συνδυασμός IPC με ΗΧΜΒ έχει συνεργική προστατευτική δράση και πρέπει να προτιμάται (επίπεδο σύστασης υψηλό).

Όταν χορηγούνται ΗΧΜΒ συνιστάται να αρχίζει η χορήγηση προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά ανάλογα με τις οδηγίες χρήσης κάθε παράγοντα (επίπεδο σύστασης υψηλό). Η χορήγηση fondaparinux να αρχίζει 6–8 ώρες μετεγχειρητικά. Η προφύλαξη πρέπει να συνεχίζεται για 4–6 εβδομάδες με ΗΧΜΒ (επίπεδο σύστασης υψηλό) ή με fondaparinux (επίπεδο σύστασης χαμηλό).

*Ολική αρθροπλαστική γόνατος:* Συνιστάται η χορήγηση ΗΧΜΒ, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, ανταγωνιστών βιταμίνης Κ, ασπιρίνης (επίπεδο σύστασης υψηλό). Εναλλακτικά IPC (επίπεδο σύστασης: μέτριο λόγω του μικρού μεγέθους της κλινικής μελέτης αναφοράς). Ο συνδυασμός IPC με ΗΧΜΒ έχει συνεργική προστατευτική δράση και πρέπει να προτιμάται (επίπεδο σύστασης υψηλό).

*Κάταγμα ισχίου:* Συνιστάται η χορήγηση ΗΧΜΒ, fondaparinux, ανταγωνιστών βιταμίνης Κ (INR 2–3) ή χαμηλών δόσεων ΜΚΗ (επίπεδο σύστασης υψηλό). Σε περιπτώσεις αντένδειξης για χορήγηση φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης συνιστώνται IPC ή FIT σε συνδυασμό με GEC (επίπε-

δο σύστασης χαμηλό). Αν η επέμβαση πρόκειται να καθυστερήσει πρέπει να αρχίζει η χορήγηση προφύλαξης με ΗΧΜΒ ή με μηχανικά μέσα IPC ή FIT σε συνδυασμό με GEC το συντομότερο δυνατό, μετά το κάταγμα (επίπεδο σύστασης χαμηλό). Η προφύλαξη πρέπει να συνεχίζεται για 4–5 εβδομάδες μετά την επέμβαση (επίπεδο σύστασης υψηλό).

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε απλή διαγνωστική αρθροσκόπηση και δεν έχουν παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση δεν συνιστάται η χορήγηση προφύλαξης (επίπεδο σύστασης: χαμηλό). Σε περιπτώσεις αρθροσκοπικής χειρουργικής επέμβασης για θεραπευτικούς λόγους (π.χ. διόρθωση συνδέσμων), συνιστάται η χορήγηση ΗΧΜΒ πριν ή μετά την επέμβαση (επίπεδο σύστασης: μέτριο) ή IPC αν υπάρχει αντένδειξη στις ΗΧΜΒ (επίπεδο σύστασης χαμηλό).

Σε τραυματισμούς κάτω από το γόνατο και εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση ΗΧΜΒ (επίπεδο σύστασης μέτριο).

Σύμφωνα με τους Γεροτζιάφα ΓΘ και συν (Θεραπευτικό πρωτόκολλο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) «Για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου», 2009), οι δόσεις των ΗΧΜΒ για τις επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής του ισχίου και γόνατος και για την αποκατάσταση κατάγματος είναι: Enoxaparin 40 mg (4000 anti-Xa IU)/ημέρα ή 30 mg (3000 anti-Xa IU)/2 φορές την ημέρα (έναρξη 12 ώρες πριν την επέμβαση ή 12–24 ώρες μετά την επέμβαση), Dalteparin 5000 anti-Xa IU/mg/ημέρα (έναρξη 12 ώρες πριν την επέμβαση και η επόμενη δόση μετά από 24 ώρες), Tinzaparin 4500 anti-Xa IU/mg ημέρα (έναρξη 12 ώρες πριν την επέμβαση), Nadroparin 57 anti-Xa IU/kg ημερησίως (38 anti-Xa IU/kg 12 ώρες πριν την επέμβαση και η επόμενη δόση χορηγείται 12 ώρες μετά την επέμβαση και συνεχίζεται 2 φορές την ημέρα μέχρι την 3η μετεγχειρητική ημέρα. Από την 4η ημέρα χορηγούνται 57 anti-Xa IU/kg ημερησίως), Bemiparin 3500 anti-Xa IU/ημέρα, Fondaparinux 2,5 mg/ημέρα (6–8 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης).

### 5.3. Νευροχειρουργικές επεμβάσεις

5.3.1. *Μετά από κρανιοτομή.* Οι ασθενείς μετά από επεμβάσεις κρανιοτομής παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ΦΘΝ λόγω καρκίνου, ιδιαίτερα γλοιώματος, προχωρημένης ηλικίας, μεγάλης διάρκειας της επέμβασης και πάρεσης των κάτω άκρων.<sup>3,8,24–26</sup> Το πρόβλημα για αυτούς τους ασθενείς είναι ο κίνδυνος ενδοκρανιακής αιμορραγίας, ο οποίος αυξάνεται αν χορηγηθούν αντιθρομβωτικά φάρμακα, με καταστροφικές συνέπειες. Επειδή ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλός τις πρώτες 12–24 ώρες μετά την επέμβαση, ενώ τα μισά επεισόδια ΦΘΝ συμβαίνουν μετά την 1η εβδομάδα,<sup>26</sup> είναι εφικτή η καθυστέρηση στην προσθήκη αντιθρομβωτικού φαρμάκου.

Για τους ασθενείς αυτούς προτείνεται η χρήση μηχανικής προφύλαξης, προτιμότερο με IPC, έναντι καθόλου προφύλαξης ή φαρμακευτικής προφύλαξης (επίπεδο ένδειξης: 2C). Όταν ο κίνδυνος είναι πολύ υψηλός, όπως όταν η επέμβαση γίνεται λόγω καρκίνου, συνιστάται να προστίθεται στα μηχανικά μέσα φαρμακευτική προφύλαξη μόλις επιτευχθεί ικανοποιητική αιμόσταση και ο κίνδυνος αιμορραγίας μειωθεί (επίπεδο ένδειξης: 2C).<sup>8</sup>

5.3.2. *Επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη.* Οι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΝ σε αυτές τις επεμβάσεις είναι η συνδυασμένη πρόσθια-οπίσθια προσπέλαση και σε πολλαπλά επίπεδα, η μεγάλη ηλικία, το ιστορικό προηγούμενης ΦΘΝ και ο καρκίνος.<sup>8</sup> Ο κίνδυνος για ΦΘΝ κυμαίνεται μεταξύ 0,5–2% ανάλογα με την απουσία ή την παρουσία κακοήθους νεοπλασίας<sup>27</sup> και θεωρείται χαμηλός ή μέτριος αντίστοιχα.

Για τους ασθενείς αυτής της κατηγορίας συνιστάται η χρήση μηχανικής προφύλαξης, προτιμότερο με IPC, έναντι καθόλου προφύλαξης ή φαρμακευτικής προφύλαξης (επίπεδο ένδειξης: 2C). Όταν ο κίνδυνος είναι υψηλός, όπως όταν η επέμβαση γίνεται λόγω καρκίνου ή με συνδυασμένη πρόσθια-οπίσθια προσπέλαση, συνιστάται να προστίθεται στα μηχανικά μέσα φαρμακευτική προφύλαξη μόλις επιτευχθεί ικανοποιητική αιμόσταση και ο κίνδυνος αιμορραγίας μειωθεί (επίπεδο ένδειξης: 2C).<sup>8</sup>

#### 5.4. Πολυτραυματίες

Ο κίνδυνος για ΦΘΝ κυμαίνεται από 1–7,6% και εξαρτάται από την εντόπιση και την έκταση των τραυμάτων. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε τραυματισμούς της σπονδυλικής στήλης και του εγκεφάλου, σε μεγαλύτερες ηλικίες, μετά από μεταγγίσεις αίματος, μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, κατάγματα κάτω άκρων, παραμονή σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής πάνω από 3 ημέρες, παραπληγία και πολλαπλές παθήσεις. Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας υπάρχει σε σοβαρούς κρανιοεγκεφαλικούς τραυματισμούς, σε τραυματισμούς ήπατος και σπληνός που δεν αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, σε νεφρική ανεπάρκεια, σε ύπαρξη επισκληρίδιου αιματώματος, σε θρομβοπενία και διαταραχές αιμόστασης.

Για τους ασθενείς με σοβαρό τραυματισμό συνιστάται η χορήγηση χαμηλών δόσεων ΜΚΗ, ΗΧΜΒ ή η χρήση μηχανικής προφύλαξης, κατά προτίμηση IPC (επίπεδο ένδειξης: 2C).

Όταν ο κίνδυνος για ΦΘΝ είναι υψηλός (συμπεριλαμβάνονται τραυματισμοί στη σπονδυλική στήλη, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, χειρουργική επέμβαση στη σπονδυλική στήλη) συνιστάται η προσθήκη μηχανικών μέσων στη φαρμακευτική προφύλαξη (επίπεδο ένδειξης: 2C), εφόσον δεν αντενδείκνυται από τραυματισμό στα κάτω άκρα.

Σε περίπτωση που υπάρχει αντένδειξη στη χορήγηση ΗΧΜΒ και ΜΚΗ, συνιστάται η χρήση μηχανικής προφύλαξης, κατά προτίμηση IPC (επίπεδο ένδειξης: 2C) και εφόσον δεν αντενδείκνυται από τραυματισμό στα κάτω άκρα. Μόλις ο κίνδυνος αιμορραγίας μειωθεί συνιστάται η προσθήκη ΗΧΜΒ ή χαμηλών δόσεων ΜΚΗ (επίπεδο ένδειξης: 2C).

Δεν συνιστάται η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα για προληπτικούς λόγους (επίπεδο σύστασης 2C) ούτε ο προληπτικός έλεγχος με υπερηχογράφημα Doppler αγγείων (επίπεδο σύστασης 2C).<sup>8</sup>

#### 5.5. Θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις

Οι περισσότερες επεμβάσεις αυτής της κατηγορίας θεωρούνται ως μετρίου κινδύνου για ΦΘΝ. Υψηλότερος κίνδυνος υπάρχει σε εκτετα-

μένες τμηματικές και ολικές πνευμονεκτομές και οισοφαγεκτομές. Αυξημένος είναι ο κίνδυνος όταν η επέμβαση γίνεται λόγω καρκίνου (7,4%), σε μεγάλο μέγεθος όγκου και στην περίπτωση μακροχρόνιας καπνιστικής συνήθειας.<sup>8,28</sup> Σε ποσοστό περίπου 5% των ασθενών που υποβάλλονται σε πνευμονεκτομές παρουσιάζεται αιμορραγία η οποία οδηγεί σε εκ νέου επέμβαση.

Για τους ασθενείς μετρίου κινδύνου για ΦΘΝ οι οποίοι δεν έχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας συνιστάται η χορήγηση χαμηλών δόσεων ΜΚΗ ή ΗΧΜΒ ή η χρήση μηχανικής προφύλαξης, κατά προτίμηση IPC (επίπεδο ένδειξης: 2C).

Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΦΘΝ οι οποίοι δεν έχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας συνιστάται η χορήγηση χαμηλών δόσεων ΜΚΗ ή ΗΧΜΒ (επίπεδο ένδειξης: 1B). Επιπρόσθετα συνιστάται η προσθήκη μηχανικής προφύλαξης με GEC ή IPC (επίπεδο ένδειξης: 2C).

Για τους ασθενείς οι οποίοι έχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας συνιστάται η χρήση μηχανικής προφύλαξης, κατά προτίμηση IPC και μόλις ο κίνδυνος της αιμορραγίας μειωθεί να γίνει προσθήκη φαρμακευτικής προφύλαξης (επίπεδο ένδειξης: 2C).<sup>8</sup>

#### 5.6. Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Ο κίνδυνος για ΦΘΝ σε αυτές τις επεμβάσεις δεν μπορεί να προσδιορισθεί επαρκώς. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η φλεβική στάση, η φλεγμονή και η ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξεως, μετριάζονται όμως με την πρώιμη κινητοποίηση και τη χρήση αντιπηκτικών, ασπιρίνης και άλλων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων.<sup>8</sup> Ο κίνδυνος ΦΘΝ στο πρώτο τρίμηνο μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) και αντικατάσταση βαλβίδας είναι 1,1% και 0,5% αντίστοιχα.<sup>29</sup> Πιθανοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ΦΘΝ σε ασθενείς αυτής της κατηγορίας είναι η μεγάλη ηλικία, οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, η παρατεταμένη νοσηλεία, η CABG σε συνδυασμό με αντικατάσταση βαλβίδας και η επέμβαση χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία. Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας είναι η λήψη ασπιρίνης ή κλοπιδογρέλης, η

προχωρημένη ηλικία, το αυξημένο BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>, οι επείγουσες επεμβάσεις και η τοποθέτηση πολλαπλών μοσχευμάτων.<sup>8</sup>

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ACCP<sup>8</sup> είναι οι ακόλουθες:

Για τους ασθενείς με ανεπίπλεκτα μετεγχειρητική πορεία συνιστάται η χρήση μηχανικής προφύλαξης, προτιμότερο με IPC, έναντι καθόλου προφύλαξης ή φαρμακευτικής προφύλαξης (επίπεδο ένδειξης: 2C).

Για τους ασθενείς που παρατείνεται η νοσηλεία τους λόγω μη αιμορραγικών επιπλοκών συνιστάται η προσθήκη χαμηλών δόσεων ΜΚΗ ή ΗΧΜΒ (επίπεδο ένδειξης: 2C).

## 6. Περιοχική (ραχιαία, επισκληρίδιος ή συνδυασμένη) αναισθησία/αναλγησία και θρομβοπροφύλαξη

Η εφαρμογή περιοχικής αναισθησίας/αναλγησίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα απαιτεί ειδικούς χειρισμούς. Οι ασθενείς με μειωμένη πηκτικότητα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για επισκληρίδιο αιμάτωμα. Παρόλ' αυτά, όταν γίνει χωρίς τραυματική εισαγωγή του καθετήρα είναι ασφαλής, εφόσον λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα προφύλαξης. Πρέπει να τηρούνται ασφαλή διαστήματα από τη χορήγηση του αντιθρομβωτικού φαρμάκου έως τη διενέργεια της περιοχικής αναισθητικής τεχνικής και των δόσεων που θα ακολουθήσουν μετά το πέρας της, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου (πίν. 4).<sup>30</sup>

Οι παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία επισκληρίδιου αιματώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ΗΧΜΒ έχουν σχέση με τον ασθενή (θήλυ φύλο, αυξημένη ηλικία, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, στένωση του σπονδυλικού σωλήνα, νεφρική ανεπάρκεια), την αναισθητική τεχνική (τραυματική εισαγωγή της ενδορραχιαίας βελόνας ή του επισκληρίδιου καθετήρα, η επισκληρίδια τεχνική συγκριτικά με τη ραχιαία, παραμονή του επισκληρίδιου καθετήρα κατά τη διάρκεια χορήγησης ΗΧΜΒ) και τη χορήγηση του φαρμάκου (άμεση χορήγηση προεγχειρητικά, διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά, ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών ή αντιθρομβωτικών φαρμάκων, χορήγηση ΗΧΜΒ 2 φορές ημερησίως).<sup>31</sup>

## 7. Επίλογος

Είναι σημαντική η αξιολόγηση του κινδύνου εκδήλωσης ΦΘΝ και η εφαρμογή μέτρων θρομβοπροφύλαξης στους χειρουργικούς ασθενείς, όπου αυτά είναι απαραίτητα. Προς το παρόν η χρήση των ΗΧΜΒ φαίνεται ότι αποτελεί τη χρυσή τομή στη λύση του προβλήματος της επίτευξης επαρκούς θρομβοπροφύλαξης με τον μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο. Πολλές από τις συστάσεις στηρίζονται σε χαμηλής ποιότητας στοιχεία τα οποία προκύπτουν από κλινικές μελέτες μικρού μεγέθους και ανεπαρκούς τυχαίοποίησης. Μελλοντικά πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω κλινικές μελέτες οι οποίες να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα των μεθόδων προφύλαξης ώστε να μπορέσουν να δοθούν συστάσεις ισχυρότερου επιπέδου.

**Πίνακας 4.** Χειρισμός ασθενών που λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή και χορηγείται περιοχική αναισθησία<sup>30</sup>

Τύπος αντιθρομβωτικής αγωγής	Τελευταία δόση πριν την αναισθησία	Πρώτη δόση μετά την αναισθησία	Τελευταία δόση πριν αφαιρεθεί ο επισκληρίδιος καθετήρας	Πρώτη δόση αφού αφαιρεθεί ο επισκληρίδιος καθετήρας
Προφυλακτική δόση ΗΧΜΒ#	12 ώρες	4 ώρες	12 ώρες	4 ώρες
Θεραπευτική δόση ΗΧΜΒ	24 ώρες	4 ώρες	24 ώρες	4 ώρες
Fondaparinux	36-42 ώρες	6-12 ώρες	36-42 ώρες	6-12 ώρες
ΜΚΗ*	4-6 ώρες	1 ώρα	4-6 ώρες	1 ώρα
Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ	3-5 ημέρες και INR<1,4	Δεν συνιστάται η χρησιμοποίησή τους κατά την περιεγχειρητική περίοδο		

#Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους, \*Μη Κλασματική Ηπαρίνη

## Βιβλιογραφία

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001, 119(Suppl 1):132–175
2. Agnelli G. Prevention of Venous Thromboembolism in Surgical Patients. *Circulation* 2004, 110:IV-4–IV-12
3. Nioalides AN, Fareed J, Kakkar AK et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. (Guidelines according to scientific evidence). *Internat Angiol* 2013, 32:111–260
4. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004, 126(Suppl 3):338–400
5. Πανουσόπουλος ΣΓ, Στάμου ΚΜ, Ζάχαρη Φ και συν. Θρομβοπροφύλαξη στον χειρουργικό ασθενή με καρκίνο. *Ιατρική* 2013, 102:180–187
6. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al for the ENOXACAN II investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002, 346:975–980
7. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in cancer patients: implications for improving quality. *Ann Surg Oncol* 2006, 14: 929–936
8. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention VTE in non-orthopedic surgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):227–277
9. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. 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
10. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1968. *Br J Surg* 1991, 78:849–852
11. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989, 82:203–205
12. Γρουζή ΕΙ. Θρομβοπροφύλαξη στην τρίτη ηλικία. *Ιατρική* 2013, 102:11–25
13. Τσιάρρα Σ. Πρόληψη της θρομβοεμβολής. *Καρδιολογ Γνώμη* 2012, 7:193–203
14. Dobromirski M, Cohen AT. How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. *Blood* 2012, 120:1562–1569
15. Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001, 344:619–625
16. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005, 92:1212–1220
17. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):278–325
18. Eikelboom JW, Quinlan DJ, O'Donnell M. Major bleeding mortality and efficacy of fondaparinux in VTE prevention trials. *Circulation* 2009, 120:2006–2011
19. Κουκουμπάνη Τ, Παπανικολάου Ι, Προβατά Α. Θρομβοκυτταροπενία λόγω χορήγησης ηπαρίνης. *Πνεύμων* 2005, 18:184–189
20. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004, 126(Suppl 3):311–337
21. Warkentin TE, Pai M, Sheppard JI et al. Fondaparinux treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia confirmed by the serotonin-release assay: a 30-month, 16-patient case series. *J Thromb Haemost* 2011, 9:2389–2396
22. Strebler N, Prins M, Agnelli G et al. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002, 162:1451–1456
23. Hull RD, Pineo GF, Stein PD et al. Timing of initial administration of low molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2001, 161:1952–1960
24. Ruff RL, Posner JB. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* 1983, 13:334–336
25. Simanek R, Vormittag R, Hassler M et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro-oncol* 2007, 9:89–95
26. Khaldi A, Helo N, Schneck MJ et al. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg* 2011, 114:40–46
27. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003, 90:446–455
28. Mason DP, Quader MA, Blackstone EH et al. Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy: an independent marker of poor outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006, 131:711–718
29. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003, 90:446–455
30. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010, 27:999–1015
31. Horlocker T. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesthesia* 2011, 107:96–106

## Κάλυψη από τις υπηρεσίες αιμοδοσίας των ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση

**E.I. Γρουζή**

*ΝΥ Αιμοδοσίας, Γενικό Αντικαρκινικό-Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών, «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα*

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα έχουν ανάγκη άμεσης αναστροφής της δράσης αυτών επί αιμορραγίας ή επείγουσας επεμβατικής διαδικασίας. Στις περιπτώσεις αυτές, πρωταρχική σημασία έχει η διακοπή του φαρμάκου, ο χρόνος λήψης της τελευταίας δόσης, η γνώση του χρόνου υποδιπλασιασμού του, ενώ σημαντικές πληροφορίες παρέχονται από το ιστορικό του ασθενούς σχετικά με την υπερδοσολογία, τη νεφρική λειτουργία, τα συγχρηγούμενα φάρμακα, τη συννοσηρότητα, και τη θέση της αιμορραγίας. Τέλος ο εργαστηριακός έλεγχος είναι απαραίτητος για τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής που θα ακολουθηθεί. Για την αναστροφή της δράσης των αντιθρομβωτικών φαρμάκων έχουμε στη διάθεσή μας πλάσμα και παράγωγά του [έγκαιρα κατεψυγμένο πλάσμα (FFP), κρυοίζημα, προθρομβινικό σύμπλεγμα (PCC), ενεργοποιημένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (aPCC), συμπυκνωμένο ινωδογόνο], καθώς και συμπυκνωμένα αιμοπετάλια που παρέχονται από τις Αιμοδοσίες, αλλά και φαρμακευτικούς παράγοντες όπως πρωταμίνη, βιταμίνη K, δεσμοπρεσίνη, τρανεξαμικό οξύ και ανασυνδυασμένο ενεργοποιημένο παράγοντα VII (r-FVIIa). Βασικές θεραπευτικές επιλογές επί μείζονος αιμορραγίας είναι η μετάγγιση ερυθρών για τη διατήρηση της αιμοσφαιρίνης, ενώ για την αναστροφή της

## Transfusion support in patients who are receiving anticoagulant therapy and require surgical procedure

**E.I. Grouzi**

*Transfusion Service, “Agios Savvas” Regional Cancer Hospital, Athens, Greece*

**ABSTRACT** Patients receiving anticoagulants need immediate reversal of their action on major bleeding or urgent invasive procedures. For the treatment and prevention of hemorrhagic complications of anticoagulant or antiplatelet drugs, it is essential that the drug is discontinued. Furthermore, it is important to know the timing and amount of the last drug dose, the drug half-life, the concomitant medications, the comorbidities, the presence of pre-existing renal or hepatic impairment, and the location of the bleeding. Laboratory testing is needed to determine the therapeutic strategy to be followed. Specific antidotes are not always available to reverse antithrombotic drugs in emergencies. However, general prohaemostatic agents such as fresh frozen plasma (FFP), cryoprecipitate, prothrombin complex concentrate (PCC), activated prothrombin complex concentrate (aPCC), fibrinogen concentrate, protamine, vitamin K, desmopressin, tranexamic acid and recombinant activated factor VII (r-FVIIa) may be useful. Basic treatment options for major bleeding are the red cells transfusion to maintain hemoglobin, while protamine fully reverses heparin. Emergency reversal of vitamin K antagonist should be with PCC and vitamin K, while in situations with life-threatening bleeding from new anticoagulants PCC, aPCC and r-FVIIa should be considered. Finally, for critical bleeding from

δράσης της ηπαρίνης χορηγείται πρωταμίνη, και των αντιβιταμινών Κ βιταμίνη Κ και PCC. Επί μείζονος αιμορραγίας από τα νέα αντιπηκτικά ενδεχομένως έχει θέση η χορήγηση PCC, aPCC και r-FVIIa. Τέλος επί αιμορραγίας από τη δράση αιμοπεταλιακών φαρμάκων χορηγείται μετάγγιση αιμοπεταλίων.

**Λέξεις ευρετηρίου** Αντιπηκτικά φάρμακα, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, αναστροφή δράσης, αιμορραγία.

*Αλληλογραφία:* Ε.Ι. Γρουζή, Δουκίσσης Πλακεντίας 30, 115 23 Αθήνα  
e-mail: egrouzi@otenet.gr, egrouzi@yahoo.gr

*the action of antiplatelet drugs platelet transfusion should be considered.*

**Key words** Anticoagulant drug, antiplatelet drug, reversal, bleeding.

*Corresponding author:* E.I. Grouzi, 30 Doukissis Plakentias street, GR-115 23 Athens, Greece  
e-mail: egrouzi@otenet.gr, egrouzi@yahoo.gr

## 1. Εισαγωγή

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα έχουν ανάγκη άμεσης αναστροφής της αντιπηκτικής τους δράσης όταν εμφανίσουν αιμορραγική επιπλοκή ή όταν πρόκειται να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική ή διαγνωστική επέμβαση (π.χ. καρδιακός καθετηριασμός) για να μην προκληθεί αιμορραγία. Οι αιμορραγικές επιπλοκές ταξινομούνται ως προς τη βαρύτητα σε χαμηλής βαρύτητας, μέσης, υψηλής και απειλητικής για τη ζωή (πίν. 1). Στις περιπτώσεις που η αιμορραγία είναι χαμηλής ή μέσης βαρύτητας ή όταν η διενέργεια της επέμβασης μπορεί να περιμένει, συνήθως η διακοπή των αντιθρομβωτικών φαρμάκων και η εφαρμοζόμενη υποστηρικτική θεραπεία αποτελούν την κατάλληλη προσέγγιση, και είναι επαρκείς. Αντίθετα στις περιπτώσεις αιμορραγίας υψηλής βαρύτητας ή απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας ή όταν η επέμβαση είναι επείγουσα απαιτείται ειδική αναστροφή της δράσης τους, ενώ είναι απαραίτητη η συμβολή της Αιμοδοσίας τόσο για τη χορήγηση των ενδεικνυόμενων παραγώγων αίματος, όσο και συμβουλευτικά. Από την άλλη μεριά είναι γνωστό ότι οι διάφορες επεμβάσεις, όπως και για τη θρόμβωση, έτσι και για την αιμορραγία, ταξινομούνται σε χαμηλού, μέτριου και υψηλού κινδύνου (πίν. 2), παράγων που επίσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

## Πίνακας 1. Ταξινόμηση αιμορραγικής επιπλοκής ανάλογα με τη βαρύτητα

Χαμηλής βαρύτητας: Ρινορραγία, ουλορραγία
Μέσης βαρύτητας
Υψηλής βαρύτητας:
- Πτώση Hb $\geq$ 2 g/L
- Μετάγγιση $\geq$ 2 μονάδες ΣΕ
- Θέση αιμορραγίας: Ενδοφθalmική, ενδοαρθρική, περικαρδιακή, ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος
Απειλητική για τη ζωή
- Πτώση Hb $\geq$ 5 g/L
- Μετάγγιση $\geq$ 4 μονάδες ΣΕ
- Θέση Αιμορραγίας: Ενδοκρανιακή

Στα γενικά μέτρα αντιμετώπισης και πρόληψης της αιμορραγικής επιπλοκής από αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, ανεξαρτήτως σκευάσματος, πρωταρχική σημασία έχει η διακοπή του φαρμάκου (πίν. 3).<sup>1</sup> Επιπλέον μεγάλη σημασία έχει ο χρόνος λήψης της τελευταίας δόσης, ειδικά στα νέα αντιπηκτικά, και οπωσδήποτε η γνώση του χρόνου ημισείας ζωής του φαρμάκου. Σημαντικές πληροφορίες δίνονται από το ιστορικό του ασθενούς σχετικά με την υπερδοσολογία, τη νεφρική λειτουργία, τα συγχρηγούμενα φάρμακα τα οποία ενδεχομένως παρουσιάζουν αλληλεπίδραση με τα αντιπηκτικά, τα συνοδά νοσήματα, ενώ η διερεύνηση της αιτίας της αιμορραγίας είναι επίσης σημαντική γιατί σε μεγάλο ποσοστό ασθενών υπάρχει υποκείμενη βλάβη στη θέση της αιμορραγίας. Τέλος ο εργαστηριακός έλεγχος είναι απαραίτητος και θα καθορίσει

**Πίνακας 2.** Ταξινόμηση των επεμβάσεων βάσει του αιμορραγικού κινδύνου που εμφανίζουν

Κίνδυνος αιμορραγίας	Τύπος επέμβασης	Παράδειγμα
Χαμηλός	Επέμβαση σε μη ζωτικά όργανα Περιορισμένες εκτεθειμένες χειρουργικές επιφάνειες Περιορισμένη χειρουργική εκτομή	Βιοψία λεμφαδένων Εξαγωγή δοντιού Δερματολογικές επεμβάσεις
Μέτριος	Επέμβαση σε ζωτικά όργανα Εκτεταμένη και βαθιά χειρουργική εκτομή	Λαπαροτομή Θωρακοτομή Μαστεκτομή Ορθοπαιδικές επεμβάσεις
Υψηλός	Η αιμορραγία έχει μεγάλη πιθανότητα να επηρεάσει δυσμενώς το χειρουργικό αποτέλεσμα	Νευροχειρουργικές και οφθαλμολογικές επεμβάσεις Επέμβαση προστάτη Καρδιοπνευμονική παράκαμψη Άλλες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις Ηπατεκτομή

**Πίνακας 3.** Γενικά αιμοστατικά μη φαρμακολογικά μέτρα

- Διακοπή του αντιθρομβωτικού φαρμάκου
- Καταγραφή της ώρας λήψης του φαρμάκου και της τελευταίας δοσολογίας
- Εκτίμηση της υπολειπόμενης αντιπηκτικής δράσης του φαρμάκου βάσει του χρόνου ημισείας ζωής και του χρόνου λήψης του φαρμάκου
- Εκτίμηση προϋπάρχουσας ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας, άλλων συνοδών νοσημάτων, υπερδοσολογίας, αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα
- Ταυτοποίηση της θέσης της αιμορραγίας
- Διερεύνηση για πιθανή χειρουργική αιμορραγία
- Διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων (γενική αίματος, PT, APTT, TT, ινωδογόνο, ουρία, κρεατινίνη, ηπατική βιοχημεία)
- Εάν είναι δυνατόν, διενέργεια ειδικής δοκιμασίας για την εκτίμηση της αντιπηκτικής δράσης του φαρμάκου (αντι-Χα, χρόνος εκαρίνης, χρόνος θρομβίνης, θρομβοελαστογραφία)
- Διατήρηση της αιμοδυναμικής ισορροπίας με χορήγηση υγρών και μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Εάν χρειάζεται, εφαρμογή μηχανικής πίεσης αγγείου
- Χρήση ενδοσκοπικών, ακτινολογικών ή χειρουργικών μέσων για έλεγχο αιμορραγίας

τη θεραπευτική στρατηγική που θα ακολουθηθεί. Θα πρέπει να περιλαμβάνει απαραίτητως τη γενική αίματος, κυρίως για την εκτίμηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης (Hb) και των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ), τον βιοχημικό έλεγχο για την εκτίμηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, καθώς και τις δοκιμασίες αιμόστασης. Αυτές περιλαμβάνουν τις δοκιμασίες ανίχνευσης που είναι ο χρόνος προθρομβίνης-INR (PT-INR), ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT) και το ινωδογόνο, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να χρειασθούν πιο εξειδικευμένες εξετάσεις όπως μέτρηση της αντι-Χα δραστηριότητας (για τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες, το Fondaparinux, ή το Rivaroxaban) ή του χρόνου θρομβίνης (TT) και του χρόνου εκαρίνης για το Dabigatran.

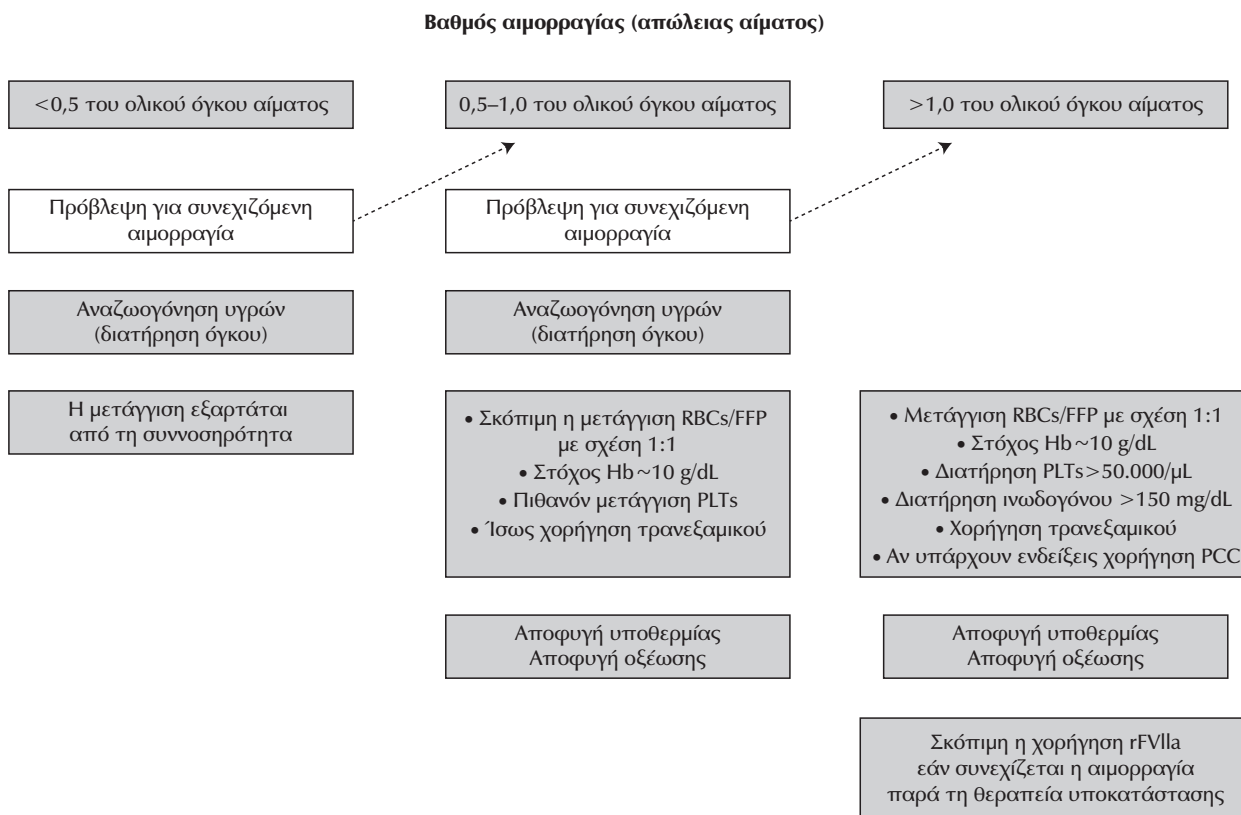
Στην περίπτωση μαζικής αιμορραγίας είναι απαραίτητη η εφαρμογή «πρωτοκόλλου μαζικής

αιμορραγίας» με στόχο την αποκατάσταση της αιμοδυναμικής ισορροπίας με τη χορήγηση υγρών (κρυσταλλοειδών ή/και κολλοειδών), τη διόρθωση της υποθερμίας και της οξέωσης, και τέλος με τη μετάγγιση παραγώγων αίματος ώστε να διατηρείται η Hb πάνω από 8 g/dL, τα ΑΜΠ πάνω από 50–75.000/μL και για ορισμένες επεμβάσεις επάνω από 100.000/μL (επεμβάσεις εγκεφάλου ή οφθαλμού), ο PT και aPTT να μην είναι παρατεταμένοι περισσότερο από 1,5 φορά επάνω από τις φυσιολογικές τιμές, και τα επίπεδα του ινωδογόνου να είναι πάνω από 1–1,5 g/dL (εικ. 1).<sup>2</sup>

## 2. Μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών

Για τη διατήρηση και αύξηση της αιμοσφαιρίνης είναι απαραίτητη η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών (ΣΕ), που αποτελούν και το κατ'

Αλγόριθμος απόφασης μετάγγισης που στηρίζεται στον βαθμό της πραγματικής και της αναμενόμενης αιμορραγίας (Consensus Summary)



Εικόνα 1. Πρωτόκολλο αντιμετώπισης μαζικής αιμορραγίας (τροποποιημένο από Meißner A & Schlenke P)<sup>2</sup>

εξοχόν παράγωγο που εννοούμε όταν λέμε μετάγγιση αίματος. Παράγονται από το ολικό αίμα μετά την αφαίρεση μέρους του πλάσματος, ο όγκος μίας μονάδας είναι περίπου  $280 \pm 50$  mL, ο αιματοκρίτης (Hct) 65–75%, ενώ η ολική Hb της μονάδας πρέπει να είναι τουλάχιστον 45 g. Περιέχουν διαφορετικό αριθμό λευκών ανάλογα με τον τρόπο παρασκευής τους. Υπενθυμίζεται ότι λευκαφαιρεμένα θεωρούνται τα ΣΕ όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων που περιέχεται στη μονάδα είναι μικρότερος από  $1 \times 10^6$ , αριθμός που επιτυγχάνεται με τα ειδικά φίλτρα τελευταίας γενιάς. Η λευκαφαίρεση μπορεί να γίνει με δύο τρόπους. Είτε μερικές ώρες μετά την αιμοληψία και πριν τον διαχωρισμό του ολικού αίματος σε ερυθρά, πλάσμα και αιμοπετάλια (λευκαφαίρεση πριν την αποθήκευση, pre-storage leucodepletion), είτε πριν από τη μετάγγιση με ειδικά εργαστηριακά φίλτρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι τουλάχιστον 10 δυτικές χώρες έχουν ήδη εισαγάγει τη λευκα-

φαίρεση σε όλη την ποσότητα του αίματος που συλλέγεται (καθολική λευκαφαίρεση). Τέλος είναι γνωστό ότι η μετάγγιση μιας μονάδας ΣΕ στον ενήλικα προκαλεί αύξηση της Hb κατά 1 g/dL. Επειδή η μετάγγιση δεν έχει μόνο οφέλη αλλά συνδέεται και με κινδύνους, διάφορες επιστημονικές ομάδες και ενώσεις ανά τον κόσμο έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων του, συμπεριλαμβανομένης και της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.<sup>3–5</sup>

Για πολλά χρόνια το όριο για μετάγγιση ερυθρών ήταν η τιμή Hb=10 g/dL. Όμως μελέτες σε μάρτυρες του Ιεχωβά έδειξαν ότι αύξηση της θνητότητας παρατηρήθηκε σε τιμές Hb <5 g/dL, ενώ σε εθελοντές με οξεία ισοογκαιμική αναιμία δεν παρατηρήθηκε ανεπαρκής οξυγόνωση σε τιμές Hb περίπου 5 g/dL. Σημαντικός σταθμός στον καθορισμό του ουδού μετάγγισης ήταν η μελέτη TRICC (Transfusion Requirement in Critical Care) κατά την οποία δείχθηκε ότι στους ασθενείς ΜΕΘ

κατά τη διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7–9 g/dL, σε σχέση με 10–12 g/dL, δεν υπήρχαν διαφορές στη μακροχρόνια θνησιμότητα, τις λοιμώξεις ή τον χρόνο παραμονής σε μηχανική υποστήριξη, ενώ η συγκεκριμένη πολιτική ήταν ασφαλής σε ασθενείς με στηθάγχη και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>6,7</sup> Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και πρόσφατη μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2012, στην οποία αναλύονται 19 μελέτες που περιλαμβάνουν 6264 ασθενείς στους οποίους ακολουθήθηκαν διάφορες στρατηγικές μετάγγισης.<sup>8</sup> Οι περισσότερες στρατηγικές μετάγγισης δεν φαίνεται να επιδρούν στη συχνότητα εμφάνισης δυσμενών επιπτώσεων όπως: θνητότητα, έμφραγμα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), πνευμονία, εμβολή. Οι περιοριστικές στρατηγικές μετάγγισης μείωσαν την πιθανότητα μετάγγισης κατά 39%, μείωσαν στατιστικά σημαντικά τη νοσοκομειακή θνητότητα, αλλά όχι και τη θνητότητα στις 30 ημέρες.

Ωστόσο στους ασθενείς με οξεία απώλεια αίματος δεν υπάρχει ένα γενικό όριο για μετάγγιση που να αφορά στο σύνολο των ασθενών, γι' αυτό η κλινική εκτίμηση είναι απαραίτητη. Ως εκ τούτου, η απόφαση για μετάγγιση πρέπει να βασίζεται εκτός από τη συγκέντρωση της Hb, στην ποσότητα του απολεσθέντος αίματος, στην κλινική κατάσταση του ασθενούς και στην πιθανότητα για περαιτέρω απώλεια αίματος.<sup>2,3,5</sup> Επιπλέον, συχνά, ασθενείς με οξεία αιμορραγία μπορεί να έχουν πλασματικά υψηλές τιμές αιματοκρίτη λόγω αιμοσυμπύκνωσης. Πάντως σχεδόν όλες οι οδηγίες που έχουν εκδοθεί συμφωνούν ότι:

- Σε Hb > 10 g/dL σπάνια χρειάζεται μετάγγιση
- Σε Hb 7–10 g/dL εξατομικεύεται η αντιμετώπιση
- Σε Hb < 7 g/dL σχεδόν πάντα χρειάζεται μετάγγιση.

Σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν τη χαμηλή τιμή Hb λόγω μεγάλης ηλικίας ή συνυπαρχόντων καρδιακών και αναπνευστικών νοσημάτων, το όριο μετάγγισης θα πρέπει να τεθεί σε τιμές Hb περί τα 8 g/dL. Τέλος οι πολύ πρόσφατες οδηγίες που εκδόθηκαν από τη Βρετανική Αιματολογική Εταιρεία (British Society for Haematology, BSH) αναφέρουν ότι σε τραύμα εγκεφάλου με ενδείξεις εγκεφαλικής ισχαιμίας κα-

λόν είναι να διατηρείται η Hb > 9,0 g/dL, ενώ σε υπαραχνοειδή αιμορραγία, επιπλοκή που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή, ο στόχος Hb είναι 8,0–10,0 g/dL (Grade 2D).<sup>9</sup>

### 3. Θεραπεία της διαταραχής της αιμόστασης

Για να προλάβουμε ή να αντιμετωπίσουμε τις αιμορραγικές επιπλοκές από τα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα με την αναστροφή της δράσης τους, έχουμε στη διάθεσή μας το πλάσμα και τα παράγωγά του [έγκαιρα κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma, FFP), κρυσταλλικό πλάσμα (Cryoprecipitate, PCC), ενεργοποιημένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (Activated Prothrombin Complex Concentrate, aPCC), συμπυκνωμένο ινωδογόνο], καθώς και τα συμπυκνωμένα αιμοπετάλια που παρέχονται από τις αιμοδοσίες, αλλά και φαρμακευτικούς παράγοντες όπως η πρωταμίνη, η βιταμίνη K, η δεσμοπρεσσίνη (DDAVP), το τρανεξαμικό οξύ και ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγων VII (r-FVIIa).<sup>7</sup>

Το FFP παρασκευάζεται από το ολικό αίμα μετά από φυγοκέντρηση και πρέπει να καταψυχθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη συλλογή του με σύστημα που εξασφαλίζει την πλήρη κατάψυξη του παραγώγου σε θερμοκρασία μικρότερη των -30 °C μέσα σε μία ώρα, για να διατηρηθούν επαρκώς και οι ασταθείς παράγοντες της πήξης [παράγοντας V και παράγοντας VIII, (FV και FVIII)].<sup>3</sup> Περιέχει φυσιολογικά επίπεδα όλων των σταθερών παραγόντων πήξης, λευκωματίνη, ανοσοσφαιρίνες και τουλάχιστον το 70% της αρχικής ποσότητας του FVIII. Η χορήγηση του FFP ενδείκνυται σε πολλαπλή έλλειψη παραγόντων πήξης που συνοδεύεται από σοβαρή αιμορραγία ή και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), σε έλλειψη μεμονωμένων παραγόντων πήξης όταν δεν υπάρχει προϊόν που είναι ασφαλές για τη μετάδοση ιών (όπως ο FV), καθώς και σε αντικατάσταση πλάσματος σε ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Ως εκ τούτου μπορεί να χορηγηθεί για την αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων, δεδομένου ότι αυτά ανάλογα με το είδος προκαλούν ανεπάρκεια παραγόντων πήξης. Για τη χορήγηση

του πρέπει να είναι γνωστή η ομάδα αίματος του ασθενούς, απαιτείται απόψυξη του παραγώγου, ο χρόνος χορήγησής του ανέρχεται σε 30–40 min, ενώ η συνήθως χορηγούμενη δόση είναι από 10–15 έως 30 mL/kg. Σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του FFP είναι η μετάδοση λοιμώξεων, οξεία πνευμονική βλάβη που συνδέεται με τη μετάγγιση (ή σύνδρομο TRALI, Transfusion Related Acute Lung Injury), και η υπερφόρτωση κυκλοφορίας (TACO, Transfusion Associated Circulatory Overload) ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα, που εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά στους οποίους χορηγείται FFP για αναστροφή της δράσης τους. Αντίθετα, οι προαιμοστατικοί παράγοντες (PCC, aPCC, r-FVIIa) που έχουν στόχο την αύξηση παραγωγής θρομβίνης, περιέχουν μεγάλη ποσότητα παραγόντων πήξης σε μικρό όγκο, οπότε αποφεύγεται ο κίνδυνος υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας που υπάρχει με το FFP. Όμως συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χορηγούνται για την αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων.<sup>1,10</sup>

Το PCC (BERIPLEX και OCTAPLEX) παράγεται από τη βιομηχανική κλασματοποίηση του ανθρώπινου πλάσματος και περιέχει τους εξαρτώμενους από τη βιταμίνη K παράγοντες πήξης II, VII, IX, και X (FII, FVII, FIX και FX), καθώς και τους ανασταλτές της πήξης πρωτεΐνη C και S (PC, PS).<sup>2</sup> Το PCC έχει έγκριση μόνο για τη θεραπεία συγγενούς ανεπάρκειας παραγόντων πήξης και για την αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών (Grade 1B).<sup>11–13</sup> Η απαιτούμενη δόση υπολογίζεται σύμφωνα με αλγόριθμο που βασίζεται στο βάρος του ασθενούς, τη μετρούμενη τιμή INR και την τιμή στόχο του INR για τον συγκεκριμένο ασθενή. Ο αλγόριθμος ποικίλει ανάλογα με το σκεύασμα. Διάλυμα περίπου 60 mL PCC ισοδυναμεί με 1500 mL FFP. Εκτός από το PCC υπάρχει και το aPCC (FEIBA και Autoplex-T) το οποίο περιέχει ενεργοποιημένο FVII (FVIIa), γι' αυτό και συνδέεται με μεγαλύτερη συχνότητα θρομβωτικών επιπλοκών και δεν χορηγείται για την αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών.

Ο r-FVIIa οδηγεί στην αύξηση παραγωγής θρομβίνης πιθανότατα με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς. Αφενός μέσω του ιστικού παράγοντα (TF)

και της εξωγενούς οδού της πήξης, και αφετέρου με ανεξάρτητο μηχανισμό από τον TF κατά τον οποίο συνδεόμενος στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων επιτυγχάνει παραγωγή FXa).<sup>2</sup> Ο ανεξάρτητος από τον TF αυτός μηχανισμός είναι και ο σημαντικότερος γιατί η οδός αυτή δεν αναστέλλεται από τον ανασταλτή της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI) ή από αντισώματα έναντι FVIII ή FIX, επιτυγχάνεται η παραγωγή ικανής ποσότητας θρομβίνης χωρίς την ανάγκη συμμετοχής της ενδογενούς οδού (FVIII, FIX, FXI), ενώ η εντοπισμένη δράση του στην επιφάνεια των ΑΜΠ ελαττώνει τον κίνδυνο συστηματικής παραγωγής θρομβίνης. Οι εγκεκριμένες ενδείξεις του r-FVIIa είναι η συγγενής και επίκτητη αιμορροφιλία A και B με ανασταλτές, η συγγενής έκπτωση FVII και η θρομβασθένεια Glanzmann. Επιπλέον είναι συχνή η μη εγκεκριμένη χρήση του (off-label) σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες όπως σε: καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, μεταμόσχευση ήπατος, νευροχειρουργικές επεμβάσεις, τραύμα, καθώς και στην αναστροφή δράσης αντιπηκτικών. Στις περιπτώσεις αυτές η χρήση του πρέπει να αποτελεί την τελευταία επιλογή όταν όλα τα άλλα μέσα έχουν αποτύχει, ενώ συνδέεται με αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικών αρτηριακών επεισοδίων (5,5% vs 3,2%, P=0,03) ειδικότερα σε ηλικιωμένους >65 ετών ή/και σε ασθενείς που έλαβαν μεγάλη δόση >120 mcg/kg.<sup>13,14</sup>

#### **4. Αναστροφή της δράσης των αντιπηκτικών φαρμάκων επί αιμορραγίας**

##### *4.1. Κλασική ηπαρίνη*

Για την αναστροφή της δράσης θεραπευτικών δόσεων κλασικής ηπαρίνης (Unfractionated Heparin, UFH) που χορηγείται σε συνεχή ενδοφλέβια (iv) έγχυση, στις περισσότερες περιπτώσεις αρκεί η διακοπή της χορήγησης, λόγω του μικρού χρόνου υποδιπλασιασμού της που ανέρχεται σε 45–90 min, λόγω ταχείας κυτταρικής αποβολής.<sup>2,15</sup> Ωστόσο σε υψηλότερες δόσεις αποβάλλεται από τους νεφρούς, λόγω κορεσμού του μηχανισμού αυτού, με αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο υποδιπλασιασμού. Επιπλέον, ενίοτε, ο χρόνος υποδιπλασιασμού ενδέχεται να παρα-

ταθεί λόγω ιδιοσυστασιακών διαφορών στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Σε επείγουσες καταστάσεις χορηγείται θειική πρωταμίνη, που αναστέλλει τη δράση της UFH σχηματίζοντας ανενεργό άλας. Δόση 1 mg πρωταμίνης αναστέλλει 80–100 IU ηπαρίνης. Η δόση της πρωταμίνης υπολογίζεται από την ποσότητα της ηπαρίνης που χορηγήθηκε το τελευταίο 2ωρο. Η πρωταμίνη έχει χρόνο υποδιπλασιασμού 7 min, ενώ μπορεί να χρειασθεί να παραταθεί η χορήγησή της, ιδιαίτερα στην υποδόρια χορήγηση της ηπαρίνης. Η δραστηριότητά της όπως και η αναστολή της δράσης της UFH εκτιμάται με τον aAPTT.<sup>15,16</sup> Σε περίπου 10% των ασθενών η πρωταμίνη μπορεί να προκαλέσει από σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις έως και αναφυλαξία, υπόταση, βρογχόσπασμο ή δερματικές αντιδράσεις, γι' αυτό πρέπει να εγχέεται βραδέως και με ρυθμό έγχυσης <5 mg/min. Παράγοντες κινδύνου για τις αντιδράσεις αυτές είναι η προηγούμενη έκθεση στην πρωταμίνη (συμπεριλαμβανομένης και της πρωταμίνης που περιέχεται στα σκευάσματα ινσουλίνης), ο ρυθμός έγχυσης, καθώς και η αλλεργία στο ψάρι.<sup>2</sup> Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αντιδράσεων πρέπει να χορηγούνται κορτικοειδή και αντιισταμινικά πριν τη χορήγηση της πρωταμίνης. Τέλος σε υψηλότερες δόσεις η πρωταμίνη φαίνεται ότι έχει σημαντική αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλική δράση.<sup>17</sup>

#### 4.2. Χαμηλού μοριακού

##### βάρους ηπαρίνη (LMWH)

Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (Low Molecular Weight Heparins, LMWHs), οι οποίες παράγονται από τη UFH με χημικό ή ενζυματικό αποπολυμερισμό, διαφέρουν μεταξύ τους ως προς

την αντι-Χα/αντι-II δραστηριότητα και λιγότερο ως προς τον χρόνο ημιζωής ( $t_{1/2}$ ), ο οποίος γενικώς είναι περίπου 4 ώρες (πίν. 4). Το αντιπηκτικό τους αποτέλεσμα εκτιμάται με τη δοκιμασία μέτρησης της αντι-Χα δραστηριότητας. Παρότι ενδέχεται να παρατείνουν τον aPTT, η δοκιμασία αυτή δεν είναι κατάλληλη για την εκτίμηση της δράσης τους.

Η πρωταμίνη αναστέλλει το 60% των LMWHs. Αν η χορήγηση της LMWH έγινε το τελευταίο 8ωρο και απαιτείται επείγουσα αναστολή της δράσης της δίνεται 1 mg πρωταμίνης ανά 100 μονάδες αντι-Χα δραστηριότητας.<sup>2,15,16</sup> Αν δεν έχει αποτέλεσμα μπορεί να χορηγηθούν επιπλέον 0,5 mg ανά 100 μονάδες αντι-Χα. Αν η τελευταία χορήγηση έγινε σε χρόνο μεγαλύτερο από 8 ώρες, μειώνεται η δόση της πρωταμίνης. Επισημαίνεται ότι η μέγιστη εφάπαξ δόση πρωταμίνης που μπορεί να χορηγηθεί είναι 50 mg.<sup>15</sup>

Αναφορικά με τη χορήγηση r-FVIIa για την αναστροφή της δράσης των LMWHs, τα δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα είναι αντιφατικά. Αντίθετα, δεδομένα από αρχείο καταγραφής ασθενών (registry) δείχνουν ότι 6 ασθενείς με μείζονα αιμορραγία αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με r-FVIIa, 2 από τους οποίους έλαβαν και PCC, ενώ σε κανέναν δεν χορηγήθηκε πρωταμίνη. Η χορηγηθείσα δόση κυμάνθηκε από 20–120 mg/kg.<sup>17</sup> Ωστόσο επειδή η αποτελεσματικότητά του δεν είναι τεκμηριωμένη, όπως προτείνεται και από τις πρόσφατες Βρετανικές Οδηγίες, με ασθενή όμως ένταση σύστασης (Grade 2C), η χορήγηση του r-FVIIa μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή μόνο σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, η οποία συνεχίζεται παρά τη χορήγηση πρωταμίνης και εντός του χρόνου όπου θεωρείται ότι υφίσταται ακόμη δράση της LMWH.<sup>2</sup>

**Πίνακας 4.** Χαρακτηριστικά και εμπορική ονομασία των LMWHs

LMWH	MB (D)	Μέθοδος παρασκευής	Σχέση αντι-Χα/IIa	$T_{1/2}$ αντι-Χα (ώρες)
Δαλτεπαρίνη νατριούχος (Fragmin)	6000	Αποπολυμερισμός με νιτρώδες οξύ	2,7	3–5
Ενοξαπαρίνη νατριούχος (Clexane)	4200	Βενζυλίωση και αλκαλική υδρόλυση	3,8	4
Ναδροπαρίνη ασβεστούχος (Fraxiparine)	4500	Αποπολυμερισμός με νιτρώδες οξύ	3,6	3,8
Τινζαπαρίνη νατριούχος (Innohep)	4500	Διάσπαση με ηπαρινάση	1,9	3,3
Ρεβιπαρίνη (Clivarine)	3900	Αποπολυμερισμός με νιτρώδες οξύ	4,4	3–5
Βεμιπαρίνη νατριούχος (Ivor)	3600	Αλκαλικός αποπολυμερισμός	8	4,4

### 4.3. Πεντασακχαρίτης Fondaparinux

Το fondaparinux είναι συνθετικός πεντασακχαρίτης, έμμεσος αναστολέας του FXa, για τον οποίο δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού του ανέρχεται σε 17–21 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, που μπορεί να φθάσει έως και 72 ώρες επί νεφρικής ανεπάρκειας με κάθαρση κρεατινίνης  $<30 \text{ mL/min}$ .<sup>2,15,16,18,19</sup> Παρότι η παρακολούθηση της αντιπηκτικής του δράσης δεν είναι απαραίτητη στην καθημερινή κλινική πρακτική, υπάρχουν περιπτώσεις όπου είναι χρήσιμη. Μπορεί να μετρηθεί με ειδική αντι-Χα δοκιμασία, χωρίς ωστόσο να έχει καθορισθεί με ακρίβεια το θεραπευτικό εύρος. Πάντως όταν δίνεται σε προφυλακτική δόση 2,5 mg άπαξ ημερησίως η σταθερή του συγκέντρωση στο πλάσμα ανέρχεται κατά μέσον όρο σε 0,39 έως 0,50 mg/L και επιτυγχάνεται περίπου 3 ώρες μετά τη χορήγησή του, ενώ όταν χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις 7,5 mg σε ενήλικα ασθενή μέσου σωματικού βάρους ανέρχεται σε 1,20 έως 1,26 mg/L.

Η πρωταμίνη δεν αποτελεί αντίδοτο για το fondaparinux, ενώ ο r-FVIIa φαίνεται ότι μπορεί να διορθώσει μερικώς την αιμόσταση και να χορηγηθεί σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, σύμφωνα με τα αποτελέσματα σφαιρικών δοκιμασιών αιμόστασης όπως η παραγωγή ενδογενούς θρομβίνης ή η θρομβοελαστογραφία.<sup>20,21</sup> Ελεγχόμενη μελέτη με σκέλος και εικονικού φαρμάκου, σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν θεραπευτικές δόσεις fondaparinux και 90 μg/kg r-FVIIa, έδειξε διόρθωση των παρατεταμένων χρόνων πήξης και μερική αποκατάσταση της παραγωγής θρομβίνης.<sup>22</sup> Τέλος μερική κλινική αποτελεσματικότητα του r-FVIIa έχει δειχθεί σε μικρές σειρές ασθενών.<sup>23,24</sup> Ως εκ τούτου η χορήγηση του r-FVIIa θα πρέπει να επιλέγεται όταν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με τη διακοπή του φαρμάκου και την εφαρμογή των γενικών αιμοστατικών μέτρων (πίν. 3).<sup>2,15</sup>

### 4.4. Αντιβιταμίνες K

Η κύρια επιπλοκή των κουμαρινικών παραγώγων ή αντιβιταμινών K (ABK) είναι η αιμορραγία. Η επίπτωση της μείζονος αιμορραγίας κυμαίνεται από 0,5 έως 4,2%/έτος. Η εμφάνισή της εξαρτάται από την ένταση της αντιπηκτικής αγωγής, έτσι ώστε σε τιμές INR  $>4-5$  να αυξάνει δραματι-

κά ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας, ενώ μείζονα αιμορραγία παρατηρείται περίπου στο 4% των ασθενών με INR  $>6$  που αντιμετωπίζονται μόνο με διακοπή του φαρμάκου.<sup>24-27</sup> Επιπλέον παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας είναι η ηλικία (ιδιαίτερα  $>75$  ετών), το ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας (ιδιαίτερα από το γαστρεντερικό), η σοβαρή καρδιακή νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια, ο αλκοολισμός και η ηπατική νόσος, ενώ η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης και εγκεφαλικής αγγειακής νόσου αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας. Σημαντική θεωρείται επίσης η ύπαρξη των πολυμορφισμών CYP2C9\*2 και CYP3C9\*3 του ενζύμου CYP2C9, ενώ επιπρόσθετα αιμορραγικές επιπλοκές εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών της θεραπείας ή που λαμβάνουν συγχρόνως και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ή φάρμακα που παρεμβαίνουν στη φαρμακοκινητική των ABK.<sup>24,28-30</sup>

Αναστροφή της δράσης των ABK μπορεί να χρειασθεί σε ασθενείς που πρέπει να υποβληθούν επείγοντως σε επεμβατικές διαδικασίες, σε ασθενείς που έχουν τιμές INR πολύ υψηλότερες των θεραπευτικών ορίων, καθώς και σε ασθενείς που αιμορραγούν.<sup>24</sup> Ως σοβαρές ή/και απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες θεωρούνται η εγκεφαλική, η ενδοφθάλμια, η ενδοπνευμονική, και η περικαρδιακή αιμορραγία, καθώς και τα σύνδρομα διαμερίσματος, η αιμορραγία πεπτικού, η σοβαρή περιεγχειρητική αιμορραγία και το αιμορραγικό shock. Κατά την αντιμετώπιση των ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή που αιμορραγούν ή αυτών που υποβάλλονται σε χειρουργικούς χειρισμούς, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ότι οι ABK έχουν μακρύ χρόνο ζωής και όταν το INR είναι εντός θεραπευτικών επιπέδων (2–3) χρειάζεται 2–5 ημέρες διακοπή των αντιπηκτικών, ανάλογα με το είδος της ABK. Παγκοσμίως υπάρχουν διαθέσιμα διάφορα τέτοια σκευάσματα ABK από τα οποία συχνότερα χρησιμοποιούνται η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη. Η βαρφαρίνη χρησιμοποιείται συχνότερα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και στο Ηνωμένο Βασίλειο. Στη χώρα μας τουλάχιστον στο 90% των περιπτώσεων χρησιμοποιείται η ασενοκουμαρόλη και στο υπό-

λοιπο η βαρφαρίνη. Οι ABK είναι υδατοδιαλυτές ουσίες, απορροφώνται ταχέως από το πεπτικό (60–90 min) και έχουν μέγιστη διάρκεια δράσης 36–72 ώρες. Η ασενοκουμαρόλη έχει τον βραχύτερο χρόνο υποδιπλασιασμού που φθάνει τις 10 ώρες σε σχέση με τη βαρφαρίνη (χρόνος υποδιπλασιασμού 35–45 ώρες) και τη φενοπροκουρόνη (χρόνος υποδιπλασιασμού 3–5 ημέρες).<sup>24,31,32</sup>

Η θεραπευτική τακτική είναι συνάρτηση της κλινικής εικόνας και του INR, και περιλαμβάνει τη διακοπή της χορήγησης των ABK, καθώς και τη χορήγηση βιταμίνης K, FFP, PCC και r-FVIIa.<sup>31,32</sup> Η διακοπή των ABK μόνον, μπορεί να είναι επαρκής για ασθενείς οι οποίοι θα υποβληθούν σε προγραμματισμένη επέμβαση, ή για ασυμπτωματικούς ασθενείς που έχουν υψηλό INR με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Στην τελευταία περίπτωση θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι, όταν ο ασθενής λαμβάνει βαρφαρίνη και το INR είναι 6–10, απαιτούνται περίπου 2,5 ημέρες για να μειωθεί σε <4,24. Εάν ο ασθενής λαμβάνει ασενοκουμαρόλη, λόγω του μικρότερου χρόνου υποδιπλασιασμού του φαρμάκου, ο χρόνος που απαιτείται πιθανότατα δεν είναι μεγαλύτερος από μία ημέρα για τους περισσότερους ασθενείς. Αντίθετα, στην περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει φενοπροκουρόνη, η οποία χρησιμοποιείται σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες όπως η Γερμανία, πιθανότατα η πτώση του INR είναι πιο αργή. Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε επεμβατική διαδικασία, η τακτική που θα ακολουθηθεί εξαρτάται από το επείγον της επέμβασης, ενώ επί αιμορραγίας εξαρτάται από τη σοβαρότητα και την εντόπισή της. Η χορήγηση βιταμίνης K από το στόμα διορθώνει το INR σε 24 ώρες ενώ η *iv* χορήγηση σε 4–6 ώρες.

Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα οι τελευταίες βρετανικές οδηγίες για την αναστροφή της δράσης των ABK συνοψίζονται παρακάτω.<sup>1</sup>

- Σε μεγάλη αιμορραγία καθώς και σε υπερεπείγον χειρουργείο που απαιτείται επείγουσα αναστροφή της δράσης της ABK, συνιστάται η χορήγηση PCC (που περιέχει και τους τέσσερις βιταμινοεξαρτώμενους παράγοντες) σε δόση 25–50 U/kg και βιταμίνης K, 5 mg *iv*, (Grade 1B)

- Το FFP είναι λιγότερο αποτελεσματικό (σε δόση 10–30 mL/kg) και χορηγείται μόνο στη περίπτωση έλλειψης PCC (Grade 1C)
- Ο r-FVIIa δεν συνιστάται για επείγουσα αναστροφή της δράσης των ABK (Grade 1B)
- Σε ελάσσονα αιμορραγία συνιστάται η χορήγηση βιταμίνης K, 1–3 mg *iv* (Grade 1B)
- Σε ασθενείς με INR >5,0 αλλά <8,0 που δεν αιμορραγούν συνιστάται η απόσυρση 1–2 δόσεων ABK και η συνέχιση της θεραπείας με χαμηλότερες δόσεις (Grade 1B), καθώς και διερεύνηση των αιτίων που οδήγησαν σε υψηλή τιμή INR (Grade 1C)
- Ασυμπτωματικοί ασθενείς με INR ≥8,0 πρέπει να λάβουν 1–5 mg βιταμίνης K από το στόμα (Grade 1B). Το INR πρέπει να επανελεγχθεί την επόμενη μέρα και αναλόγως της τιμής αν απαιτείται μπορεί να χορηγηθεί επιπρόσθετα βιταμίνη K.

Τέλος για την αναστροφή της δράσης των ABK παρόμοιες είναι και οι οδηγίες του 9ου ACCP (American College of Chest Physicians),<sup>11,24</sup> ενώ για την επείγουσα αναστροφή της δράσης τους σε επείγουσα επέμβαση, αιμορραγία ή τραύμα η χορήγηση του PCC συνιστάται τόσο από την Ευρωπαϊκή Αναισθησιολογική Εταιρεία όσο και από τις πρόσφατες Ευρωπαϊκές Οδηγίες για το τραύμα.<sup>12,13</sup> Η χορήγησή του PCC θεωρείται αποτελεσματική και ασφαλής. Η βασική ανεπιθύμητη ενέργειά του είναι η πρόκληση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ωστόσο σε μελέτη που δημοσιεύθηκε πολύ πρόσφατα και αφορούσε στα δεδομένα της φαρμακοεπαγρύπνισης από το 1996 έως το 2012, μετά από περίπου 647.250 χορηγήσεις PCC, για διάφορες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένης και της αναστροφής της δράσης ABK, εμφάνισθησαν 21 θρομβοεμβολικά επεισόδια (1 ανά περίπου 31.000 χορηγήσεις), επίπτωση που θεωρείται ιδιαίτερα χαμηλή.<sup>33</sup>

#### 4.5. Νέα από του στόματος αντιπηκτικά

Είναι γνωστό ότι τα νέα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά αναστέλλουν έναν μόνον παράγοντα πήξης σε αντίθεση με τα παλιότερα, ενώ το βασικό τους πλεονέκτημα είναι ότι δεν χρειάζεται εξατομίκευση της δοσολογίας ανά

ασθενή. Συγκεκριμένα το Dabigatran είναι άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, ενώ το Rivaroxaban και το Apixaban είναι άμεσοι αναστολείς του FXa.<sup>1,24,34,35</sup> Για την ειδική αναστολή της δράσης τους, η χορήγηση FFP δεν μπορεί να προσφέρει μεγάλη ποσότητα θρομβίνης και μάλλον δεν έχει θέση, αντίθετα η χορήγηση PCC πιθανότατα έχει ρόλο μέσω της χορήγησης υπερθεραπευτικών δόσεων παραγόντων.<sup>36</sup> Εάν η λήψη του αντιπηκτικού έχει γίνει τις τελευταίες 2 ώρες, οι πλύσεις στομάχου με ενεργό άνθρακα (30–50 g) μπορεί να επιφέρουν αναστολή της περαιτέρω απορρόφησης των παραγόντων αυτών (Grade 2C). Επί αιμορραγίας τα πρώτα μέτρα είναι η διακοπή του φαρμάκου, τα τοπικά αιμοστατικά μέτρα και η διατήρηση των ζωτικών σημείων. Επιπλέον, για το Dabigatran, επειδή συνδέεται σε σχετικά μικρό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου κατά 35%), φαίνεται ότι έχει θέση και η αιμοκάθαρση (Grade 2C).<sup>1,24</sup> Αντίθετα το Rivaroxaban και το Apixaban συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και έτσι η αιμοδιάλυση δεν έχει αποτέλεσμα.

Το Dabigatran είναι η ενεργός μορφή του προφαρμάκου dabigatran etexilate, που προκύπτει μετά την υδρόλυση του τελευταίου. Η μεγίστη συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρείται περίπου σε 2–3 ώρες μετά τη λήψη του, παρέχοντας ταχεία έναρξη αντιπηκτικής δράσης. Απεκκρίνεται σε ποσοστό 20% από τα κόπρανα και 80% από τους νεφρούς, γι' αυτό και επί νεφρικής ανεπάρκειας απαιτείται μείωση της δόσης. Αντενδείκνυται σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl < 30 mL/min), ενώ τροποποίηση της δόσης απαιτείται επί CrCl 30–50 mL/min. Ο χρόνος ημιζωής του είναι 13 ώρες (εύρος 11–22 ώρες), ενώ σε ασθενείς με CrCl < 30 mL/min μπορεί να φθάσει 22–35 ώρες.<sup>37</sup> Χρησιμοποιείται ως θρομβοπροφύλαξη σε ολική αθροπλαστική ισχίου και γόνατος σε δόση 150–220 mg άπαξ ημερησίως και σε κολπική μαρμαρυγή σε δόση 110–150 mg δύο φορές την ημέρα. Στη μελέτη RELY (φάσης III) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή δείχθηκε ότι ο ετήσιος κίνδυνος μεγάλης αιμορραγίας ήταν 2,71% και 3,11% στους ασθενείς που έλαβαν Dabigatran στα δοσολογικά σχήματα 110 mg και 150 mg αντίστοιχα, σε σύγκριση με 3,36% για τους ασθενείς που

έλαβαν βαρφαρίνη.<sup>38</sup> Ωστόσο, οι ασθενείς στην καθημερινή κλινική πρακτική δεν είναι οι ιδανικοί ασθενείς των κλινικών μελετών, διότι ενδέχεται να εμφανίζουν ακραίο σωματικό βάρος, νεφρική ανεπάρκεια, ή άλλες συννοσηρότητες. Έτσι το μείζον πλεονέκτημα του Dabigatran που είναι ότι δεν απαιτείται παρακολούθηση της αντιπηκτικής του δράσης, στις παραπάνω καταστάσεις καθώς και επί αιμορραγίας μετατρέπεται σε μειονέκτημα, δεδομένου ότι επί του παρόντος είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η συγκέντρωσή του στο πλάσμα με τις διαθέσιμες δοκιμασίες. Πάντως είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι από τον εργαστηριακό έλεγχο των δοκιμασιών της αιμόστασης για το Dabigatran, οι φυσιολογικοί aPTT και TT δηλώνουν απουσία φαρμάκου. Φυσιολογικός aPTT και αυξημένος TT δηλώνει παρουσία φαρμάκου, ενώ μεγάλη αύξηση τόσο του aPTT (πάνω από 2–3 φορές) όσο και του TT δηλώνουν αυξημένα επίπεδα φαρμάκου.<sup>1,24,38</sup>

Προς το παρόν δεν υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο για το Dabigatran, ωστόσο τα πρώτα αποτελέσματα από το υπό μελέτη μονοκλωνικό Dabi-Fab είναι ελπιδοφόρα.<sup>39</sup> Σε αιμορραγίες επικίνδυνες για τη ζωή μπορούν να χορηγηθούν οι αιμοστατικοί παράγοντες PCC, r-FVIIa και το aPCC (Grade 2C), με προτιμότερη τη χορήγηση του aPCC σε δόση 50–80 U/kg.<sup>12</sup> Σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις είναι πιο ασφαλής η αναβολή τους για 12–24 ώρες τουλάχιστον, εφόσον είναι δυνατόν, και αν όχι είναι προτιμότερο να γίνει η επέμβαση χωρίς χορήγηση αιμοστατικών, τα οποία θα χορηγηθούν επί αιμορραγίας.

Από τους από του στόματος χορηγούμενους αναστολείς του FXa, στη χώρα μας κυκλοφορεί επί του παρόντος το Rivaroxaban, το οποίο έχει ένδειξη για θρομβοπροφύλαξη και θεραπεία φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, καθώς και για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων επί κολπικής μαρμαρυγής. Το Rivaroxaban αναστέλλει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο τον FXa, παρατείνοντας τον PT και APTT.<sup>24,40</sup> Η παρατηρούμενη παράταση του PT αντιστοιχεί με τη συγκέντρωση του Rivaroxaban στο πλάσμα, άρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για εργαστηριακή παρακολούθηση όταν κριθεί αναγκαίο. Από δεδομένα μελετών φαίνεται ότι η παράταση του PT πάνω από 2–3

φορές δηλώνει αυξημένα επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα.<sup>41</sup> Δεν ασκεί άμεση δράση στα αιμοπετάλια και στη συσσώρευσή τους. Απορροφάται ταχύτατα από το πεπτικό και συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό πάνω από 90%. Η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα παρατηρείται 3 ώρες από τη λήψη του ανεξαρτήτως της δόσης χορήγησης, ενώ η τροφή καθυστερεί την απορρόφηση. Περίπου το ήμισυ της χορηγούμενης δόσης μεταβολίζεται στο ήπαρ, ενώ οι μεταβολίτες αλλά και το υπόλοιπο αυτούσιο φάρμακο απεκκρίνονται από τους νεφρούς σε ποσοστό περίπου 66%. Το υπόλοιπο αποβάλλεται από το γαστρεντερικό μέσω χολής-κοπράνων. Ο χρόνος ημιζωής του υπολογίζεται 7–9 ώρες, ενώ στους ηλικιωμένους ασθενείς εξαιτίας της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης είναι περίπου 12–13 ώρες.<sup>42,43</sup> Στη μελέτη ROCKET (φάσης III) σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή δείχθηκε ότι ο ετήσιος κίνδυνος μεγάλης αιμορραγίας ήταν 3,6% στους ασθενείς που έλαβαν Rivaroxaban σε δόση 20 mg άπαξ ημερησίως, σε σύγκριση με 3,4% για τους ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη.<sup>44</sup> Βεβαίως, όπως ήδη αναφέρθηκε, ο κίνδυνος αιμορραγίας στην καθημερινή κλινική πράξη είναι μεγαλύτερος, κυρίως στους ασθενείς με ακραίο σωματικό βάρος, νεφρική ανεπάρκεια, ή άλλες συννοσηρότητες.

Επειδή επί του παρόντος δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το Rivaroxaban, σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας προτείνεται η χορήγηση των αιμοστατικών παραγόντων PCC, r-FVIIa, aPCC, που αναστέλλουν μερικώς τη δράση του με προτιμότερη τη χορήγηση του PCC (2C).<sup>12,13</sup> Για επείγουσες επεμβάσεις η αναβολή της χειρουργικής επέμβασης για τουλάχιστον 12–24 ώρες είναι πιο ασφαλής.

## 5. Αναστροφή της δράσης των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων επί αιμορραγίας

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, παρότι έχουν μικρό χρόνο υποδιπλασιασμού στο πλάσμα, έχουν παρατεταμένο βιολογικό αποτέλεσμα διότι τα περισσότερα αναστέλλουν μη αναστρέψιμα τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων.<sup>1,45</sup> Επειδή δεν

υπάρχει ειδικός παράγοντας που να αναστρέφει τη δράση τους, η πρόληψη και η αντιμετώπιση της αιμορραγίας απαιτεί την εφαρμογή των γενικών αιμοστατικών μέτρων, διακοπή του φαρμάκου, καθώς και αναστροφή της δράσης άλλων αντιθρομβωτικών φαρμάκων που ενδεχομένως χορηγούνται παράλληλα. Ωστόσο αρκετοί ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αρτηριακής θρόμβωσης.<sup>1,45,46</sup> Ως εκ τούτου η διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, καθώς και η εφαρμοζόμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας θα πρέπει να μελετάται προσεκτικά και με τη συνεργασία των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων. Επί μείζονος αιμορραγίας πάντως, δεδομένου ότι τα περισσότερα αντιαιμοπεταλιακά που χορηγούνται από το στόμα προκαλούν μη αναστρέψιμη αναστολή της λειτουργικότητας των ΑΜΠ, ο μόνος τρόπος αντιμετώπισης είναι η μετάγγιση ΑΜΠ. Τα συμπυκνωμένα ΑΜΠ που παρέχονται από τις Υπηρεσίες Αιμοδοσίας, είναι τα ΑΜΠ ανάκτησης που προέρχονται από τυχαίους δότες ολικού αίματος (Random Donor Platelets) και περιέχουν  $45-85 \times 10^9$  ΑΜΠ σε 50–60 mL πλάσματος, και τα ΑΜΠ αφαίρεσης που προέρχονται από έναν δότη και λαμβάνονται με ειδικό μηχάνημα αιμοπεταλιοαφαίρεσης (Single Donor Platelets) και συνήθως κάθε ασκός περιέχει περίπου  $3 \times 10^{11}$  ΑΜΠ. Οι δύο αυτοί τύποι ΑΜΠ είναι λειτουργικά ισοδύναμοι και διαφέρουν ως προς τον αριθμό ΑΜΠ που περιέχουν (η «δόση ενήλικα» αντιστοιχεί σε 4–6 μονάδες RDP ή 1 μονάδα SDP).<sup>3,47,48</sup>

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιαιμοπεταλιακά είναι η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη. Η ασπιρίνη προκαλεί μη αναστρέψιμη μείωση της λειτουργικότητας των ΑΜΠ μέσω αναστολής της κυκλοξυγενάσης-1 (COX1). Τα ΑΜΠ αδυνατούν διά βίου να συνθέσουν θρομβοξάνη A2 λόγω μη αναστρέψιμης ακετυλίωσης της COX1, που αποτελεί κομβικό ένζυμο στον μεταβολικό δρόμο της δημιουργίας θρομβοξάνης από το αραχιδονικό οξύ. Έχει ταχεία έναρξη δράσης μετά την από του στόματος χορήγηση (<1 ώρα), που όμως φθάνει τις 3–4 ώρες μετά τη χορήγηση εντεροδιαλυτών δισκίων και χρόνο ημισείας ζωής 15–20 min. Η αναστολή της λειτουργικότητας των ΑΜΠ μπορεί να διαρκεί 5–7 ημέρες μετά τη διακοπή της, ενώ

5–6 ημέρες μετά, το 50% των αιμοπεταλίων παρουσιάζουν φυσιολογική λειτουργικότητα.<sup>49</sup> Από μελέτες έχει δειχθεί ότι η ασπιρίνη αυξάνει τον κίνδυνο χειρουργικής αιμορραγίας κατά 1,5 φορά, χωρίς να αυξάνει τη βαρύτητα της αιμορραγίας στις περισσότερες επεμβάσεις. Δεδομένου ότι το 10% των οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων συμβαίνει μετά τη διακοπή της ασπιρίνης, ενώ το μέσο διάστημα εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και οξέος στεφανιαίου συνδρόμου είναι 14,3 και 8,5 ημέρες μετά τη διακοπή της, αντίστοιχα, η ασπιρίνη συνήθως δεν διακόπτεται πριν από χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με μέτριο και υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου.<sup>1,11,45,50</sup> Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει πολύ χαμηλό έως μηδενικό κίνδυνο εμφάνισης αιματώματος μετά από επισκληρίδιο ή ραχιαία αναισθησία.<sup>50–52</sup>

Η κλοπιδογρέλη ανήκει στους ανταγωνιστές του P2Y<sub>12</sub>, που αποτελεί τον υποδοχέα του ADP. Στην ίδια ομάδα ανήκουν και τα νεότερα φάρμακα, η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη. Η κλοπιδογρέλη και η πρασουγρέλη είναι προφάρμακα που μεταβολίζονται σε δραστική ουσία, ενώ η τικαγρελόρη είναι ενεργό φάρμακο. Η κλοπιδογρέλη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη αναστολή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων 4–8 ώρες μετά τη χορήγησή της, λόγω μεταβολισμού της στον ενεργό μεταβολίτη της, ενώ η πρασουγρέλη και τικαγρελόρη σε 2–4 ώρες. Παρότι οι ενεργοί μεταβολίτες της κλοπιδογρέλης και της πρασουγρέλης έχουν βραχύ χρόνο ημισείας ζωής, προκαλούν μη αναστρέψιμη αναστολή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων που διαρκεί 5–7 ημέρες ή και περισσότερο.<sup>1,45,53</sup> Η τικαγρελόρη έχει χρόνο ημισείας ζωής στο πλάσμα 8–12 ώρες και προκαλεί πιο αναστρέψιμη αναστολή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη και την πρασουγρέλη. Παρόλ' αυτά η αντιαιμοπεταλιακή της δράση μπορεί να διαρκέσει 3–5 ημέρες. Τέλος, οι ανταγωνιστές του P2Y<sub>12</sub> αποβάλλονται διαμέσου του ήπατος, γεγονός που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.<sup>54</sup>

Σύμφωνα με όσα προαναφέρθηκαν, σε ασθενή που εμφανίζει μείζονα αιμορραγία και λαμβάνει ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρε-

λόρη ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, εκτός από τη διακοπή του αντιαιμοπεταλιακού συνιστάται η μετάγγιση ενός ασκού SDP ή 4–6 μονάδων RDP ( $>3 \times 10^{11}$  ΑΜΠ), που θα παρέχουν πάνω από  $50 \times 10^9$ /L λειτουργικά αιμοπετάλια.<sup>1,12,45</sup> Εναλλακτικά (σε Μάρτυρες του Ιεχωβά) ή επιπρόσθετα κυρίως σε μείζον τραύμα συνιστάται η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης (DDAVP) 0,3 mg/kg αργά ενδοφλέβια κάθε 12 ώρες, με μέγιστο τις 6 δόσεις λόγω κινδύνου ανάπτυξης ταχυφυλαξίας.<sup>13</sup> Το DDAVP βελτιώνει έμμεσα την αιμοπεταλιακή λειτουργία με την απελευθέρωση πολυμερών του FvW από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ωστόσο δεν πρέπει να διαφεύγει της προσοχής ότι η δεσμοπρεσσίνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, γι' αυτό και η χρήση της πρέπει να είναι λελογισμένη. Σε ασθενή που παρουσιάζει ενδοκράνια αιμορραγία συνιστάται η μετάγγιση δύο ασκών SDP ή 8–10 μονάδων RDP ( $>3 \times 10^{11}$  ΑΜΠ) που θα παρέχουν πάνω από  $100 \times 10^9$ /L λειτουργικά ΑΜΠ. Σε ασθενή με απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, εκτός από τη μετάγγιση ΑΜΠ, όταν έχουν αποτύχει όλες οι άλλες παρεμβάσεις, μπορεί να χορηγηθεί και r-FVIIa, που βελτιώνει την αιμοπεταλιακή λειτουργία με αύξηση της γένεσης θρομβίνης στην αιμοπεταλιακή επιφάνεια (σε δόση 10–15 mg/kg). Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επείγουσα επέμβαση και λαμβάνουν ασπιρίνη δεν απαιτείται προφυλακτική μετάγγιση ΑΜΠ, εκτός αν πρόκειται για επείγουσα νευροχειρουργική ή οφθαλμολογική επέμβαση, όπου χορηγείται μετάγγιση 1 μονάδας SDP. Σε επείγουσα επέμβαση με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη ή άλλους αναστολείς του ADP υποδοχέα χορηγείται 1 μονάδα SDP, ενώ για νευροχειρουργική, οφθαλμολογική επέμβαση ή ενδοκράνια αιμορραγία χορηγούνται 2 μονάδες SDP.

Ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομο που λαμβάνουν τους ενδοφλεβίως χορηγούμενους αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa, Abciximab, Eptifibatide και Tirofiban (πίν. 5), και υποβάλλονται σε στεφανιαία επέμβαση, σε περίπτωση αθρόας αιμορραγίας μετά την αναστροφή της δράσης της ηπαρίνης και τη χορήγηση πρωταμίνης, χορηγείται 1 μονάδα SDP.<sup>1,12</sup> Μετά

**Πίνακας 5.** Χαρακτηριστικά φαρμάκων με αντιαιμοπεταλιακή δράση

Φάρμακο	Μηχανισμός δράσης	Χρόνος αποκατάστασης της φυσιολογικής λειτουργίας των ΑΜΠ μετά τη διακοπή
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs)	Αναστολή COX-1 και COX-2, ή αναστολή COX-2	24 ώρες
Ασπιρίνη	Αναστολή COX-1	5–7 ημέρες
Κλοπιδογρέλη	Ανταγωνιστής P2Y <sub>12</sub>	5–7 ημέρες
Πρασουγρέλη	Ανταγωνιστής P2Y <sub>12</sub>	5–7 ημέρες
Τικαγρελόρη	Ανταγωνιστής P2Y <sub>12</sub>	3–5 ημέρες
Διπυριδαμόλη	Αναστολή της κυκλικής νουκλεοτιδικής φωσφοδιεστεράσης (PDE),	24 ώρες
Abciximab	Ανασταλτής GPIIb/IIIa (Χιμαιρικό αντίσωμα)	12–36 ώρες
Ertifibatide	Ανασταλτής GPIIb/IIIa (Κυκλικό επταπεπτιδίο)	4 ώρες
Tirofiban	Ανασταλτής GPIIb/IIIa (Συνθετικό ανάλογο της τυροσίνης)	4 ώρες

τη διακοπή του Abciximab η συσσώρευση των ΑΜΠ επιστρέφει στα αρχικά επίπεδα σε 12–36 ώρες, ενώ μικρή ποσότητα του φαρμάκου μπορεί να ανιχνευθεί μεταξύ των κυκλοφορούντων ΑΜΠ έως και 14 ημέρες μετά.<sup>55</sup> Μετά τη διακοπή του Ertifibatide και του Tirofiban η συσσώρευση επιστρέφει στα αρχικά επίπεδα σε 30 min έως 4 ώρες μετά. Και οι δύο τελευταίοι αυτοί παράγοντες αποβάλλονται από τους νεφρούς, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.<sup>56</sup>

Σε περίπτωση που υπάρχει βαριά θρομβοπενία και αιμορραγία απαιτείται μετάγγιση αιμοπεταλίων. Ο κίνδυνος θρομβοπενίας είναι μεγαλύτερος με το Abciximab. Η εμφάνισή της ποικίλει από μία ώρα έως και μερικές ημέρες μετά τη χορήγηση του ανταγωνιστή. Μέτρια θρομβοπενία (<50×10<sup>9</sup>/L) αναφέρεται στο 2,5–5,0% των

ασθενών και σοβαρή θρομβοπενία (<20×10<sup>9</sup>/L) στο 0,3–0,5% αυτών.<sup>57,58</sup> Συνιστάται παρακολούθηση του αριθμού των ΑΜΠ 2 ώρες μετά τη χορήγηση και στη συνέχεια καθημερινά. Ο αριθμός των ΑΜΠ πρέπει να ελέγχεται στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος γιατί υπάρχει κίνδυνος ψευδοθρομβοπενίας. Συνιστάται διακοπή του φαρμάκου και αν κρίνεται αναγκαίο μετάγγιση ΑΜΠ. Η θρομβοπενία αυτού του τύπου συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα κορτικοειδή, αποκαθίσταται 4–7 ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου, εμφανίζει όμως σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας. Γι' αυτό πολλοί συνιστούν προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων επί θρομβοπενίας με αριθμό αιμοπεταλίων <10×10<sup>9</sup>/L. Η επανέκθεση στο Abciximab συνδέεται με εμφάνιση σοβαρής θρομβοπενίας στο 2,4% των ασθενών.<sup>55</sup>

### Βιβλιογραφία

- Makris M, Van Veen JJ, Tait CR et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013, 160:35–46
- Meißner A, Schlenke P. Massive Bleeding and Massive Transfusion. *Transfus Med Hemother* 2012, 39:73–84
- Κατευθυντήριες Οδηγίες Μετάγγισης Αίματος και παραγών του. Τμήμα Αιμοδοσίας-Αφαίρεσης της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, Αθήνα 2010 (www.eae.gr)
- Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) Task Force. *Br J Haematol* 2001, 113:24–31
- Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus* 2009, 7:49–64
- Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S et al. Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med* 2012, 157:49–58
- Hibert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999, 340:409–417
- Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 4:CD002042
- Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of

- anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013, 160:445–464
10. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010, 363:1791–1800
  11. Guyatt GH, Aki EA, Crowther M et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):7–47
  12. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013, 30:270–382
  13. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Critical Care* 2013, 17:R76
  14. Sorour Y, Van Veen JJ, Makris M. Recombinant factor VIIa for unlicensed indications - a definite No or a cautious May be in selected patients? *Int J Clin Pract* 2010, 64:1468–1471
  15. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):24–43
  16. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et al. American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest* 2008, 133(Suppl 6):141–159
  17. Ingerslev J, Vanek T, Culic S. Use of recombinant factor VIIa for emergency reversal of anticoagulation. *J Postgrad Med* 2007, 53:17–22
  18. Donat F, Duret JP, Santoni A et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2002, 41(Suppl 2):1–9
  19. Samama MM, Gerotziakas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb Res* 2003, 109:1–11
  20. Gatt A, van Veen JJ, Woolley AM et al. Thrombin generation assays are superior to traditional tests in assessing anticoagulation reversal *in vitro*. *Thromb Haemost* 2008, 100:350–355
  21. Desmurs-Clavel H, Huchon C, Chatard B et al. Reversal of the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation by r-FVIIa, aPCC and PCC. *Thromb Res* 2009, 123:796–798
  22. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002, 106:2550–2554
  23. Luporsi P, Chopard R, Janin S et al. Use of recombinant factor VIIa NovoSeven(®) in 8 patients with ongoing life-threatening bleeding treated with fondaparinux. *Acute Card Care* 2011, 13:93–98
  24. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al. American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):44–88
  25. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993, 153:1557–1562
  26. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994, 120:897–902
  27. Hylek EM, Go AS, Chang Y et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003, 349:1019–1026
  28. Limdi NA, Arnett DK, Goldstein JA, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on warfarin dose, anticoagulation attainment and maintenance among European-Americans and African-Americans. *Pharmacogenomics* 2008, 9:511–526
  29. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005, 106:2329–2333
  30. Markatos CN, Grouzi E, Politou M et al. VKORC1 and CYP2C9 allelic variants influence acenocoumarol dose requirements in Greek patients. *Pharmacogenomics* 2008, 9:1631–1638
  31. Garcia D, Ageno W, Bussey H et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, Part 1: Prevention. *Am J Hematol* 2009, 84:579–583
  32. Ageno W, Garcia D, Aguilar MI et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: Treatment. *Am J Hematol* 2009, 84:584–588
  33. Hanke AA, Joch C, Görlinger K. Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): a pharmacovigilance study. *Br J Anaesth* 2013, 110:764–772
  34. Γρουζή ΕΙ. Θρομβοπροφύλαξη στην τρίτη ηλικία. *Ιατρική* 2013, 102:11–25
  35. Πανουσόπουλος ΣΓ, Στάμου ΚΜ, Ζάχαρη Φ και συν. Θρομβοπροφύλαξη στον χειρουργικό ασθενή με καρκίνο. *Ιατρική* 2013, 102:180–187
  36. Siegal DM, Cuker A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis* 2013, 35:391–398
  37. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010, 103:1116–1127
  38. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009, 361:1139–1151
  39. Felix Schiele F et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013, 121:3554–3562
  40. Samama MM, Contant G, Spiro TE et al. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thromb J* 2013, 11:11
  41. Tripodi A. The laboratory and the direct oral anticoagulants. *Blood* 2013, 121:4032–4035
  42. Perzborn E, Roehrig S, Straub A et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010, 30:376–381
  43. Turpie AG, Kreutz R, Llau J et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2012, 108:876–886
  44. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365:883–891

45. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):89–119
46. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011, 105:743–749
47. Guidelines for the use of platelet transfusions. British Committee for Standards in Haematology (BCSH). *Br J Haematol* 2003, 122:10–23
48. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A et al and the Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009, 7:132–150
49. Li C, Hirsh J, Xie C et al. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2012, 10:521–528
50. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention—cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation—review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005, 257:399–414
51. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):326–350
52. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003, 28:172–197
53. Price MJ, Walder JS, Baker BA et al. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease: the recovery trial. *J Am Coll Cardiol* 2012, 59:2338–2343
54. Giorgi MA, Cohen Arazi H, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Beyond efficacy: pharmacokinetic differences between clopidogrel, prasugrel and ticagrelor. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:1285–1295
55. Tcheng JE, Ellis SG, George BS et al. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 1994, 90:1757–1764
56. Smith BS, Gandhi PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-molecular-weight heparins and glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in renal failure. *J Thromb Thrombolysis* 2001, 11:39–48
57. Madan M, Berkowitz SD. Understanding thrombocytopenia and antigenicity with glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Am Heart J* 1999, 138:317–326
58. Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM et al. Acute profound thrombocytopenia after C7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 1997, 95:809–813

**2ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ  
ΛΕΜΦΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ**

**ΑΘΗΝΑ 9–10 ΜΑΪΟΥ 2014**

**251 ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΕΡΟΠΟΡΙΑΣ**

### 01. ΤΑ ΛΕΜΦΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑ ΚΑΙ Η ΛΕΜΦΟΣ ΣΤΑ ΕΝΤΥΠΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΒΙΒΛΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΕΠΑΝΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΕΠΟΧΗΣ (ΤΕΛΟΣ 18ου ΚΑΙ ΑΡΧΕΣ 19ου ΑΙΩΝΑ)

Καραμπερόπουλος Δ, Καραμάνου Μ, Ανδρούτσος Γ

*Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα*

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η διερεύνηση των έντυπων ελληνικών βιβλίων που εκδόθηκαν κατά το τέλος του 18ου αι. και τις αρχές του 19ου έδειξε ότι καταχωρίζονται αναφορές στα λεμφικά αγγεία και το περιεχόμενό τους, τη λέμφο.

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ:** Πρώτη αναφορά γίνεται από τον ιατρό Κωνσταντίνο Μιχαήλ το 1785, ο οποίος σημειώνει ότι η «λύμφα», όπως αποκαλεί τη λέμφο, είναι «έναν χυλός υδατώδης, πολλά δε θρεπτικός, όστις εμπεριέχεται εις λεπτά, και διαφανή δοχεία εν παντί μικρά μέρει του σώματος κείμενα, τα οποία και λυμφατικά σκεύη παρά των ανατόμων ονομάζονται». Λίγα χρόνια αργότερα, το 1794, ο ιατρός Ιωάννης Νικολίδης στο βιβλίο του για τη σύφιλη σημειώνει πως «αγγεία λυμφατικά λέγονται αι λεπταίς φλέβες, διαμέσου των οποίων δεν κυκλοφορεί κόκκινον αίμα αμή λύμφα, ήγουν ένα άσπρον υγρόν». Ο ιατρός Κήρυκος Χαιρέτης στο βιβλίο του το –1798– αποκαλεί τα λεμφικά αγγεία «υδροφόρα αγγεία». Μάλιστα ο ιατρός Δημήτριος Πούλος το 1806 σημειώνει ότι τα «λυμφατικά αγγεία» ανακαλύφθηκαν από τον Olof Rudbeck (1630–1702) και τον «Θωμά Βαρτολίνο» Thomas Bartolin (1616–1680). Τα ίδια αναφέρει και ο ιατρός Σέργιος Ιωάννου στην Ιστορία της Ιατρικής το 1818, προσθέτοντας ότι τα λεμφικά αγγεία βρίσκονται σε όλα τα σπλάγχνα και τις κοιλότητες του σώματος, ακόμη και στο δέρμα. Ο Κων. Κούμας στα 1807 αναφέρει τον «θωρακικό πόρο, ductus thoracicus», ο οποίος εισέρχεται στην αριστερά υποκλείδιο φλέβα. Προσθέτουμε ότι ο ιατροφιλόσοφος Διονύσιος Πύρρος, πρώτος πρόεδρος της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών, χρησιμοποίησε το 1818 τον όρο «λυμφατικό σύστημα», και ότι στο προεπαναστατικό ελληνικό περιοδικό «Ερμής ο Λόγιος» (1820, σελ. 237) χρησιμοποιήθηκε ο όρος «λυμφαγγείον».

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Στα ιατρικά κείμενα της προεπαναστατικής εποχής γίνεται συνοπτικά αναφορά στα λεμφικά αγγεία και τη λέμφο.

### 02. Η ΠΛΗΡΗΣ ΑΠΟΙΔΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΟ ΠΑΣΧΟΝ ΑΚΡΟ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Δημακάκος Ε,<sup>1,2</sup> Καλεμικεράκης Ι,<sup>3</sup>  
Κρουσανιωτάκη Κ,<sup>2</sup> Αντωνάτος Γ,<sup>2</sup>  
Ηλιακόπουλος Κ,<sup>4</sup> Συρίγος Κ<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Αγγειολογικό Ιατρείο, Ογκολογική Κλινική Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Η Σωτήρια», <sup>2</sup>Λεμφολογική Μονάδα Αγγειοϊατρικής, Κέντρο Αγγειακών Παθήσεων, <sup>3</sup>Νοσηλευτική Σχολή ΤΕΙ Αθηνών, <sup>4</sup>Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με λεμφοίδημα έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν λοίμωξη στο πάσχον άκρο. Καθώς αυξάνεται το οίδημα και η φλεγμονώδης αντίδραση στο πάσχον άκρο, σταδιακά μειώνεται η ικανότητα ανοσοαπάντησης και ο κίνδυνος του μικροβιακού αποικισμού και της λοίμωξης αυξάνεται.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η μελέτη της επίδρασης της πλήρους αποιδηματικής θεραπείας στην εμφάνιση λοιμώξεων σε ασθενείς με λεμφοίδημα.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Μελετήθηκαν 36 ασθενείς (19 ασθενείς με λεμφοίδημα των κάτω άκρων και 17 με λεμφοίδημα των άνω άκρων) που προσήλθαν στο ιατρείο κατά τη χρονική περίοδο 2009–2012. Όλοι οι ασθενείς είχαν εμφανίσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης στο πάσχον άκρο κατά τα προηγούμενα 2 έτη, αλλά κατά την έναρξη της μελέτης δεν εμφάνιζαν λοίμωξη. Σε όλους προτάθηκε να υποβληθούν σε πλήρη αποιδηματική θεραπεία. Οι 25 ασθενείς δέχθηκαν να ακολουθήσουν τη θεραπεία ενώ οι 11 αρνήθηκαν για διάφορους λόγους. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλήρη αποιδηματική θεραπεία αποτέλεσαν την ομάδα παρέμβασης, ενώ οι ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν στη θεραπεία την ομάδα ελέγχου. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS 19 for Windows.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Στην ομάδα παρέμβασης συμμετείχαν 25 ασθενείς εκ των οποίων 7 άνδρες και 18 γυναίκες ηλικίας 57,3±6,7 ετών και στην ομάδα ελέγχου 11 ασθενείς, εκ των οποίων 5 άνδρες και 6 γυναίκες ηλικίας 56,1±6,8 ετών. Πέντε ασθενείς της ομάδας παρέμβασης και 3 της ομάδας ελέγχου είχαν λάβει για μικρό χρονικό διάστημα, κατά

το παρελθόν, φαρμακευτική αγωγή για τη λεμφική στάση και την αντιμετώπιση του οιδήματος, αλλά είχαν διακόψει την αγωγή 3 μήνες τουλάχιστον πριν την έναρξη της μελέτης. Μετά από 4 εβδομάδες πλήρους αποιδηματικής θεραπείας οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εμφάνισαν λιγότερο οίδημα στο πάσχον άκρο με μέση μείωση του οιδήματος κατά  $50\% \pm 5$  έναντι της ομάδας ελέγχου  $3\% \pm 7$  ( $P=0,0000$  simplet-test, CI 95%). Από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλήρη αποιδηματική θεραπεία μόνο 3 ασθενείς εμφάνισαν, συνολικά, 4 επεισόδια λοίμωξης στο πάσχον άκρο, σε διάστημα 12 μηνών από την έναρξη της θεραπείας, έναντι της ομάδας ελέγχου, που την ίδια χρονική περίοδο οι 11 ασθενείς εμφάνισαν, συνολικά, 19 επεισόδια λοίμωξης ( $P=0,0000$   $\chi^2$  Yates's correction, CI 95%).

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ:** Το λεμφοίδημα είναι κακός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση της φλεγμονής. Όσο πιο γρήγορα αρχίζει η σωστή θεραπεία τόσο καλύτερη είναι η πρόγνωση του ασθενούς. Η πλήρης αποιδηματική θεραπεία του λεμφοιδήματος μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης στο πάσχον άκρο και βελτιώνει άμεσα την ποιότητα εμφάνισης της ζωής των ασθενών.

### 03. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ Ca ΜΑΣΤΟΥ

Τιγγινάγκας Χ, Κατσιμήτρου Α, Γκάζα Α, Τιγγινάγκα Ε

Τμήμα Φυσικοθεραπείας Νοσοκομείου «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός της έλλειψης μελετών που να μας δίνουν ασφαλείς πληροφορίες για την περισσότερο αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση στον έλεγχο του Δευτεροπαθούς Λεμφοιδήματος σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, επιλέξαμε ένα θεραπευτικό πρωτόκολλο και εκτιμήσαμε την αποτελεσματικότητά του.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Στη μελέτη συμμετείχαν 200 ασθενείς (193 γυναίκες – 7 άνδρες) 35–81 ετών. Το 50% είχε υποβληθεί σε Τροποποιημένη Ριζική Μαστεκτομή, το 36,7% σε Ογκεκτομή και το 13,3% σε Μερική Μαστεκτομή. Σε συνδυασμένη θεραπεία ακτινοβολίας και χημειοθεραπείας

είχε υποβληθεί το 91,7%, ενώ μόνο σε χημειοθεραπεία είχε υποβληθεί το 8,3 % των ασθενών. Η έναρξη του λεμφοιδήματος σε έτη μετά τη χειρουργική επέμβαση ήταν: (0–1 έτη) 56,7%, (1–2 έτη) 6,7%, (2–3 έτη) 11,7%, (3–4 έτη) 3,3%, (4–5 έτη) 6,7%, (5–6 έτη) 1,7%, (7–8 έτη) 1,7%, (9–10 έτη) 6,7%, (>10 ετών) 5,0%. Το στάδιο του λεμφοιδήματος κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν: (I) Στάδιο 1,7%, (II) Στάδιο 93,3%, και (III) Στάδιο 5,0%. Οι συμμετέχοντες ακολούθησαν ένα θεραπευτικό πρόγραμμα 15 συνεδριών. Πριν την έναρξη της θεραπείας μετρήθηκε η περίμετρος του άνω άκρου σε συγκεκριμένα σταθερά σημεία, τόσο στο πάσχον όσο και στο υγιές μέλος. Οι ίδιες μετρήσεις επαναλήφθηκαν στο τέλος των 15 συνεδριών. Η συχνότητα της θεραπείας ήταν για τις πρώτες 10 συνεδρίες καθημερινά, ενώ προοδευτικά μετεβλήθησαν. Όλοι ακολούθησαν το ίδιο θεραπευτικό πρωτόκολλο, που προτείνεται από το τμήμα Φυσικοθεραπείας του Νοσοκομείου «Ο Άγιος Σάββας», δηλαδή Παλμικά Μαγνητικά Πεδία (30 min), Κυκλοφορητή Άκρου (30 min), Ειδική Αποιδηματική Μάλαξη (MLD), (60 min), επίδεση του μέλους με επιδέσμους χαμηλής ή μεσαίας διάτασης, πρόγραμμα ασκήσεων και οδηγίες για τη φροντίδα και υγιεινή του μέλους (CDT).

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Σύμφωνα με τα ευρήματα η απόκλιση από το υγιές προ της θεραπείας ήταν 11,07 cm (15%>). Μετά τη θεραπεία η απόκλιση ήταν 3,74 cm (5%>). Η μέση αποτελεσματικότητα σε σχέση με το υγιές ήταν 7,33 cm ή 66,22%. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε σχέση με το στάδιο του λεμφοιδήματος κατά την έναρξη, είναι μεγαλύτερη στο (I) Στάδιο (93,3%). Οι ασθενείς κινδυνεύουν να εμφανίσουν λεμφοίδημα κυρίως τα πρώτα 3 έτη μετά τη χειρουργική επέμβαση, ενώ στη συνέχεια ο κίνδυνος μειώνεται. Οι ασθενείς ηλικίας >50 ετών κινδυνεύουν περισσότερο.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι με το προτεινόμενο πρωτόκολλο θεραπείας, ακόμα και όταν το Δευτεροπαθές Λεμφοίδημα δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί ολοκληρωτικά, μπορεί να ελεγχθεί επιτυχάνοντας ένα καλό αισθητικό και λειτουργικό αποτέλεσμα, ενώ απαλλάσσει τον ασθενή από πιθανούς μελλοντικούς κινδύνους. Απαιτείται να ακολουθήσουν και άλλες μελέτες, με διαφορετικά πρωτόκολλα θεραπειών, ακόμα και συγκριτικά, ώστε να έχουμε μια περισσότερο αντικειμενική άποψη.

#### 04. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ ΣΤΑΔΙΟΥ II: ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ Ή ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Διονυσίου Δ,<sup>1</sup> Μπάτσης Γ,<sup>1</sup> Γκομώλης Α,<sup>1</sup> Μυλωθρίδης Π,<sup>1</sup> Πανάγου Α,<sup>2</sup> Τατσίδου Γ,<sup>2</sup> Δεμίρη Ε<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Κλινική Πλαστικής Χειρουργικής ΑΠΘ, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, <sup>2</sup>Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Σκοπός της συγκριτικής τυχαιοποιημένης προοπτικής μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ελεύθερης μεταφοράς λεμφαδένων στη θεραπεία του λεμφοιδήματος σταδίου II.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Τα τελευταία τρία χρόνια, 41 ασθενείς διαγνώστηκαν με λεμφοίδημα σταδίου II (29 στο άνω άκρο και 12 στο κάτω άκρο). Η διάγνωση βασίστηκε στην κλινική εξέταση και στα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας και του λεμφοσπινθηρογραφήματος. Τυχαιοποιημένα οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Οι ασθενείς της Ομάδας-Α (N=21, ΜΟ ηλικίας 47 έτη) ακολούθησαν μικροχειρουργική μεταφορά λεμφαδένων. Οι ασθενείς της Ομάδας-Β (N=20, ΜΟ ηλικίας 49 έτη) αντιμετώπισθηκαν συντηρητικά με φυσικοθεραπείες για έξι μήνες. Μετεγχειρητικά οι ασθενείς της ομάδας-Α ακολούθησαν ίδιο πρόγραμμα φυσικοθεραπείας για έξι μήνες με την ομάδα-Β. Όλοι οι ασθενείς και των 2 ομάδων ολοκλήρωσαν και διέκοψαν το πρόγραμμα φυσικοθεραπείας και τις ελαστικές επιδέσεις στους 6 μήνες και ακολούθησε επανεξέταση στους 12 μήνες. Καταγράφηκαν ο όγκος του πάσχοντος μέλους, τα επεισόδια λοιμώξεων και τα υποκειμενικά συμπτώματα, όπως πόνος, αίσθημα βάρους και η συνολική λειτουργική ικανότητα.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Μείωση του όγκου των μελών παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες. Η μέση μείωση ήταν μεγαλύτερη στην Ομάδα-Α (57%) σε σχέση με την Ομάδα-Β (18%). Στην Ομάδα-Α καταγράφηκε 1 επεισόδιο λοίμωξης ανά ασθενή ενώ στην Ομάδα-Β, 3. Όλοι οι ασθενείς της Ομάδας-Α δήλωσαν εξαφάνιση του πόνου και της αίσθησης βάρους και βελτίωση της συνολικής λειτουργικής ικανότητας. Στην Ομάδα-Β, 5 ασθενείς ανέφεραν εξαφάνιση του πόνου και 13 μείωση, σε κάποιον βαθμό. Εννέα ασθενείς ανέφεραν μείωση του αισθήματος βάρους. Από τους 20 ασθενείς της Ομάδας-Β, 12 ανέφεραν βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας, ενώ 8 δεν εμφάνισαν καμία βελτίωση.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η ελεύθερη μεταφορά λεμφαδένων αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο στη θε-

ραπεία του σταδίου II λεμφοιδήματος, μειώνοντας σημαντικά τον όγκο των πασχόντων μελών και τα επεισόδια λοιμώξεων, βελτιώνοντας τη συνολική λειτουργική ικανότητα των ασθενών.

#### 05. ΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ Η ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥΣ

Χάμπας Γ, Κωστόπουλος Ε, Φραγκούλης Μ, Καρυπίδης Δ, Κονοφάος Π, Δριμούρας Γ, Δασκαλάκη ΜΑ, Καραντώνης Φ, Δούναβης Α, Παπαδόπουλος Ό

Κλινική Πλαστικής Χειρουργικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Ο κίνδυνος διήθησης του λεμφαγγειακού συστήματος από τα μελανοκύτταρα ενός δερματικού μελανώματος (ΔΜ) επιτείνεται όσο αυξάνεται το βάθος του ΔΜ. Η διήθηση αυτή του λεμφαγγειακού συστήματος μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά είτε σαν μακρομετάσταση (ψηλαφητή διόγκωση λεμφαδένα) είτε ως μικρομετάσταση (αποτέλεσμα βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού, ΒΛΦ). Στην κλινική μας προβαίνουμε σε λεμφαδενικούς καθαρισμούς επί κλινικά εμφανώς διηθημένων λεμφαδένων, επί θετικής βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού, όταν η απόσταση του μελανώματος από τον λεμφαδενικό σταθμό είναι μικρότερη από 10 cm, και όταν υπάρχουν intransit μεταστάσεις.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Μέχρι τον Οκτώβριο του 2000, πριν την εφαρμογή της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού (ΒΛΦ), η κλινική μας πραγματοποιούσε θεραπευτικούς λεμφαδενικούς καθαρισμούς επί εμφανώς διηθημένων λεμφαδενικών ομάδων. Μετά το 2000, όπου πλέον εφαρμόζουμε τη ΒΛΦ, αυξήθηκε ο αριθμός των λεμφαδενικών καθαρισμών λόγω της θετικότητας του ΛΦ. Στο διάστημα 1983–2012 πραγματοποιήθηκαν συνολικά σε 134 ασθενείς 143 λεμφαδενικοί καθαρισμοί στους οποίους υπερτερούσε η περιοχή της μασχάλης και ακολουθούσε η βουβωνική περιοχή και ο τράχηλος. Όσον αφορά στον λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης και βουβωνικής περιοχής πραγματοποιούνται οι κλασικές τεχνικές. Στα μελανώματα κεφαλής τα οποία μπορούν να προκαλέσουν παρωτιδικές μεταστάσεις πραγματοποιούμε συνήθως επιτολής παρωτιδεκτομή με παρασκευή και διατήρηση του προσωπικού νεύρου, σε συνδυασμό ανάλογα με την περίπτωση με ριζικό ή τροποποιημένο λεμφαδενικό καθαρισμό τραχήλου.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Επιβαρυντικοί παράγοντες στην ιστολογική έκθεση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό ήταν η εξέγκωση σε

56,4% των περιπτώσεων, οι μιτώσεις σε 17,9%, η υποστροφή και η παρουσία δορυφόρων βλαβών σε 8,5%. Θετική λεμφαδενεκτομή είχαμε σε ποσοστό 35%. Όσον αφορά στις επιπλοκές των προαναφερθεισών επεμβάσεων, παρουσιάστηκαν 19 λεμφόροιοι και 7 λεμφαγγειίτιδες που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και με τη χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Σε 9 περιπτώσεις παρουσιάστηκαν προβλήματα επούλωσης, ενώ 20 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η πρακτική της κλινικής μας να προβαίνει σε προληπτικό λεμφαδενικό καθαρισμό τραχήλου σε συνδυασμό ή μη με επιπολής παρωτιδεκτομή όταν η εντόπιση του μελανώματος είναι πολύ κοντά στον λεμφαδενικό σταθμό, δείχνει να προστατεύει τον ασθενή από μελλοντικές υποτροπές-μεταστάσεις, δίνοντάς του συνήθως επιβίωση μεγαλύτερη των 12 χρόνων. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τροποποιημένο λεμφαδενικό καθαρισμό τραχήλου παρουσίασαν καλύτερη μετεγχειρητική πορεία.

#### 06. Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ ΤΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡΟΥΡΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΜΙΚΡΟΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Χάμπας Γ, Κωστόπουλος Ε, Φραγκούλης Μ, Καρυσίδης Δ, Κονοφάος Π, Δριμούρας Γ, Δασκαλάκη ΜΑ, Καραντώνης Φ, Δούναβης Α, Παπαδόπουλος Ό

*Κλινική Πλαστικής Χειρουργικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Είναι γνωστό ότι σε έναν ασθενή με δερματικό μελάνωμα (ΔΜ) τα μελανοκύτταρα μπορεί να διηθήσουν το λεμφαγγειακό του σύστημα. Είναι σημαντικό για τη σταδιοποίηση του ασθενούς με ΔΜ να γνωρίζουμε την κατάσταση των λεμφαδένων του (παρουσία ή όχι μικρομετάστασης). Λύση σε αυτό το κρίσιμο ζήτημα έδωσε ο Morton με την εισαγωγή της τεχνικής της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού (ΒΛΦ). Στην κλινική μας, από τον 10/2000 οπότε και εισήχθη η χρήση της ΒΛΦ, χρησιμοποιούμε την τεχνική με χρωστική (Patentblue V) και ραδιενεργό ναυοκλλοειδές (Tc-99) προκειμένου να ανιχνεύσουμε τον πρώτο λεμφαδένα στον οποίο παροχετεύεται η λέμφος της πρωτοπαθούς εντόπισης του μελανώματος. Η ΒΛΦ ενδείκνυται σε περιπτώσεις ασθενών με βάθος μελανώματος >1,00 mm. Ωστόσο, η ΒΛΦ πραγματοποιείται –σύμφωνα με την 7η αναθεώρηση του AJCC– και σε ασθενείς με βάθος μελανώματος 0,5–1,00 mm εάν η ιστολογική έκθεση παρουσιάζει επιβαρυντικούς παράγοντες όπως εξέλκωση,

μιτωτικό δείκτη (μία μίτωση ανά mm<sup>2</sup>), εκτεταμένη υποστροφή >1,00 mm και λεμφαγγειακή διήθηση.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Από τον Οκτώβριο του 2000 μέχρι τον Δεκέμβριο του 2012 πραγματοποιήθηκε ΒΛΦ σε 493 ασθενείς (257 άνδρες και 236 γυναίκες).

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Όσον αφορά στην εντόπιση του ΛΦ, η περιοχή της μασχάλης ήταν η συχνότερη (280 ασθενείς), ακολουθούσε η βουβωνική περιοχή (166) και η κεφαλή και ο τράχηλος (77). Εβδομήντα δύο ασθενείς είχαν διπλή εντόπιση του ΛΦ, και 7 τριπλή. Το οζώδες μελάνωμα αποτελούσε τον πιο συχνό ιστολογικό τύπο (253 ή 51,73%), ενώ ακολουθούσε το επιπολής επεκτεινόμενο μελάνωμα (195 ή 39,87%). Στο 26,4% των περιπτώσεων ο ΛΦ βρέθηκε θετικός για μικρομετάσταση και οι ασθενείς χρειάστηκε να υποβληθούν σε ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό της αντίστοιχης περιοχής. Το ποσοστό επιτυχούς και ακριβούς ανεύρεσης του ΛΦ ανέρχεται σε 96,9%. Το αποτέλεσμα της ΒΛΦ, (θετικό ή αρνητικό) είναι σημαντικό για τη λεμφαδενική σταδιοποίηση του ασθενούς. Όσον αφορά στις επιπλοκές που παρουσιάστηκαν, αυτές αφορούσαν τοπικές φλεγμονές, τοπικό λεμφοίδημα, αίσθημα καυσalgίας και σχηματισμό ψευδοκύστης.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Το ΔΜ παρουσιάζει μια συνεχώς αυξανόμενη τάση. Η ΒΛΦ συμβάλλει καθοριστικά στην ανίχνευση της εξάπλωσης του μελανώματος στους λεμφαδένες. Με την τεχνική αυτή αποφεύγονται, πλέον, μη απαραίτητες χειρουργικές επεμβάσεις. Στον έλεγχο της νόσου του ΔΜ η πρόληψη, η έγκαιρη διάγνωση και η ενδεδειγμένη χειρουργική αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς εστίας είναι κεφαλαιώδους σημασίας.

#### 07. ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ – ΜΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σταμπολίδης Ν, Ζώτου Αικ, Καραγκούνης Γ, Κουράκος Π, Παλλαντζάς Α, Καρακάσης Δ, Αργυράκος Θ, Καστανά Ο

*<sup>1</sup>Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής, <sup>2</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα*

Το λέμφωμα στην κυριολεξία αποτελεί τον καρκίνο που προέρχεται από τα λεμφοκύτταρα. Όταν ένα λέμφωμα εντοπίζεται μόνο στο δέρμα και όχι σε άλλα όργανα και ιστούς, ονομάζεται Δερματικό Λέμφωμα, το οποίο μπορεί να είναι πρωτοπαθές ή να αποτελεί εκδήλωση συστηματικής νόσου. Τα δερματικά λέμφωματα είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή

των εξωλεμφαδενικών non-Hodgkin λεμφωμάτων. Συνιστούν ετερογενή ομάδα νεοπλασιών με πολύμορφη εικόνα κλινικών, ιστολογικών και ανοσοφαινοτυπικών γνωρισμάτων. Τα πρωτοπαθή δερματικά λεμφώματα διαφέρουν ως προς τη βιολογική τους συμπεριφορά και πρόγνωση από τα άλλα λεμφώματα. Τα πιο συχνά (65%) είναι τα δερματικά λεμφώματα που προέρχονται από τα Τ-Λεμφοκύτταρα (CTCL), τα δεύτερα σε συχνότητα (25%) είναι τα προερχόμενα από τα Β-Λεμφοκύτταρα (CBCL), και το 10% περιλαμβάνει σπάνιους υπότυπους της νόσου. Ο πιο κοινός τύπος δερματικών Τ-λεμφωμάτων είναι η σπογγοειδής μυκητίαση.

Παρουσιάζονται ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν στο Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής με δερματικά λεμφώματα, η ποικιλότητα της κλινικής τους εικόνας, οι κυτταρικοί πληθυσμοί που τους αποτελούσαν (από μικρού, μεσαίου και μεγάλου μεγέθους λεμφοκύτταρα στις λεμφικές διηθήσεις, με άλλοτε άλλου βαθμού ανωμαλίες στο περίγραμμα του πυρήνα), η χειρουργική τους αντιμετώπιση, η μελέτη για συστηματικές μεταστάσεις και η παρακολούθηση και θεραπεία τους.

Τα δερματικά λεμφώματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα λεμφοϋπερπλαστικών εξεργασιών, συνήθως χαμηλής κακοήθειας, που χρήζουν προσεκτικής κλινικής και ιστολογικής διάγνωσης και θεραπείας. Ένας όγκος που κάθε κλινικός γιατρός πρέπει να γνωρίζει και που πρέπει να μπαίνει πάντα στην κλινική διαφοροδιάγνωση των όγκων του δέρματος.

#### 08. ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟ ΜΑΣΧΑΛΗΣ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ: ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Καλλές Β,<sup>1</sup> Παπαπαναγιώτου Ι,<sup>2</sup> Μίγκλη Κ,<sup>1</sup> Ζουλάμογλου Μ,<sup>3</sup> Φλέσσας Ι,<sup>1</sup> Σκάρπας Γ,<sup>1</sup> Πιπέρος Θ,<sup>2</sup> Θεοδούλου Κ,<sup>4</sup> Κυριακού Κ,<sup>4</sup> Μαριόλης-Σαψάκος Θ<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Ανατομίας, Νοσηλευτική Σχολή ΕΚΠΑ, <sup>2</sup>Χειρουργικός Τομέας, «Ευγενίδειο» Θεραπευτήριο, <sup>3</sup>Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΟΝΚ «Άγιοι Ανάργυροι», <sup>4</sup>Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ», Αθήνα

**ΣΚΟΠΟΣ:** Το λεμφοίδημα του άνω άκρου αποτελεί μια συχνή κλινική οντότητα που διαγιγνώσκεται σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού οι οποίες έχουν υποβληθεί σε κάποια επέμβαση που περιλαμβάνει την αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της επίπτωσης του λεμφοιδήματος μετά από λεμφαδενικό καθαρι-

σμό της μασχάλης, καθώς και η ανάδειξη πιθανών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνισή του.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Στο χρονικό διάστημα 1985–2013, 582 ασθενείς με μέση ηλικία 54,8 έτη υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία για καρκίνο του μαστού που περιελάμβανε την αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων έως το II ή III επίπεδο. Μελετήθηκε η συχνότητα εμφάνισης λεμφοιδήματος, καθώς και η συσχέτιση της εμφάνισής του με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** 64/582 (10,9%) ασθενείς που υπεβλήθησαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης εμφάνισαν λεμφοίδημα. Τόσο η ηλικία όσο και ο Δείκτης Μάζας Σώματος δεν βρέθηκαν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση λεμφοιδήματος. Από τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία της περιοχής της μασχάλης και ο λεμφαδενικός καθαρισμός του επιπέδου III αναδείχθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση λεμφοιδήματος (RR=3,6, P<0,0001 και RR=1,87, P<0,05, αντίστοιχα).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Το λεμφοίδημα είναι μια από τις σημαντικότερες επιπλοκές του μασχαλιαίου λεμφαδενικού καθαρισμού, με γνωστή και σημαντική επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής της ασθενούς. Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία της περιοχής της μασχάλης και ο εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός έως το επίπεδο III συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση λεμφοιδήματος.

#### 09. ΕΞΕΛΚΩΜΕΝΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Παλλαντζάς Α,<sup>1</sup> Κουράκος Π,<sup>1</sup> Σταμπολίδης Ν,<sup>1</sup> Καραγκούνης Γ,<sup>1</sup> Στασινόπουλος Ι,<sup>1</sup> Ζώτου Αιμ,<sup>1</sup> Καλεμκεράκης Ι,<sup>1</sup> Αργυράκος Θ,<sup>2</sup> Καστανά Ο<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής, <sup>2</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Ο καρκίνος του δέρματος αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρκίνου, αλλά αν διαγνωστεί έγκαιρα είναι ιάσιμος. Στη παθογένεσή του, σημαντικό ρόλο παίζουν περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η ηλιακή ακτινοβολία. Τα καρκινώματα και οι προκαρκινικές αλλοιώσεις του δέρματος αποτελούν μια μεγάλη ομάδα όγκων, που στην πλειονότητά τους εμφανίζονται στο πρόσωπο, στα χέρια αλλά και σε άλλα σημεία του σώματος που δέχονται συνεχείς ερεθισμούς και κυρίως ηλιακή ακτινοβολία. Αν και συνήθως είναι όγκοι που δεν παρουσιάζουν δυσκολίες στη χειρουργική τους αποκατάσταση, όταν πα-

ραμεληθούν δημιουργούν δυσεπίλυτα χειρουργικά προβλήματα, λόγω του μεγέθους που αποκτούν, και ψυχολογικές επιπτώσεις στους ασθενείς οι οποίοι συχνά αποκρύπτουν το πρόβλημα από τους οικείους τους, ενώ έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Τα εξελκωμένα καρκινώματα (βασικοκυτταρικά – ακανθοκυτταρικά) παρατηρούνται κυρίως σε άτομα προχωρημένης ηλικίας, μοναχικά ή με αδιάφορο οικογενειακό περιβάλλον, τα οποία προσέρχονται για θεραπεία λόγω: της έντονης δυσμορφίας που προκαλούν, ιδίως στο πρόσωπο, της έντονης δυσσομίας που αναδίδουν, ιδίως τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα, και της αιμορραγίας όταν διηθούν κλάδους αγγείων.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται ασθενείς με εξελκωμένα καρκινώματα δέρματος, ο τρόπος χειρουργικής αντιμετώπισής τους, η συμπληρωματική τους θεραπεία –όταν χρειάζεται– και η παρακολούθησή τους. Η εργασία παρουσιάζεται για να τονιστεί πόσο απαραίτητη είναι η ενημέρωση του κοινού για την έγκαιρη διάγνωση και χειρουργική αντιμετώπιση των καρκινωμάτων του δέρματος ώστε να βελτιώνεται η πρόγνωση των ασθενών αυτών και να αποφεύγεται η περαιτέρω ταλαιπωρία, τόσο των ασθενών όσο και του περιβάλλοντός τους.

#### 10. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΑ ΜΕ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παπαργυροπούλου Ε

Φυσικοθεραπευτήριο *PHYSIOPOLIS*

**ΣΚΟΠΟΣ:** Το πρωτογενές λεμφοίδημα είναι μια παθολογία που επηρεάζει το λεμφικό σύστημα απευθείας στη μορφή μιας αναπτυσσόμενης ανωμαλίας που αφορά στα λεμφικά αγγεία και/ή στους λεμφαδένες. Συνολικά το εμφανίζουν 1,15 ανά 100.000 άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών. Για άγνωστους λόγους αυτή η κατάσταση επηρεάζει τις γυναίκες περίπου τρεις φορές συχνότερα από τους άνδρες. Ο σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση της εμπειρίας μας στη συντηρητική αντιμετώπιση του πρωτογενούς λεμφοιδήματος των κάτω άκρων με ειδική φυσικοθεραπεία.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Δέκα πέντε γυναίκες μέσης ηλικίας 50 ετών προσήλθαν για θεραπεία λεμφοιδήματος από τον Ιούνιο έως τον Σεπτέμβριο του 2011. Το πρόγραμμα αποκατάστασης περιελάμβανε λεμφική παροχέτευση το πρωί και περιίδεση του μέλους με ειδικούς συμπιεστικούς επιδέσμους. Το απόγευμα οι ασθενείς επανέρχονταν για συμπληρωματική συνεδρία παροχέτευσης, χωρίς την αφαίρεση

των επιδέσμων. Έπειτα οι ασθενείς έκαναν ομαδική άσκηση ή περπάτημα. Την επόμενη ημέρα επαναλαμβάνονταν το ίδιο. Ελήφθησαν μετρήσεις του εύρους κίνησης της άρθρωσης του ισχίου, του γόνατος και της ποδοκνημικής άρθρωσης, του μήκους του μέλους και της περιμέτρου, σε συγκεκριμένα σημεία του μέλους. Η μέτρηση γινόταν πριν την έναρξη της πρώτης συνεδρίας και μετά το πέρας της 15ης.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Το πρόγραμμα αποκατάστασης ολοκλήρωσαν και οι 15 γυναίκες. Και οι 15 παρουσίασαν βελτίωση του λεμφοιδήματος. Η μέση τιμή της διαφοράς της περιμέτρου του άκρου ήταν 1,5 cm. Καμία ασθενής δεν παρουσίασε υποτροπή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Το πρωτογενές λεμφοίδημα αποτελεί σπάνια αλλά όχι ανύπαρκτη πάθηση. Η τεχνική της ολοκληρωμένης αποσυμφορητικής θεραπείας (CDT) είναι ο χρυσός κανόνας στη θεραπεία του λεμφοιδήματος και έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική στην αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών.

#### 11. Η ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΗ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Παπαμχαήλ Δ, Λύρα Μ, Χαλιώτη Μ, Θεοφιλάτου Β, Θεοδορακόπουλος Β, Δημακάκος Ε, Μουλοπούλου Δ-Ε, Λιμούρης ΓΣ

Α' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η διερεύνηση μεθόδου χαρτογράφησης του λεμφικού συστήματος των κάτω άκρων με τη χρήση Tc-99m nanocolloid σε 32 ασθενείς (64 κάτω άκρα) με το ερώτημα της διάγνωσης ή του αποκλεισμού λεμφοιδήματος.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ & ΜΕΘΟΔΟΣ:** Σε 32 ασθενείς (11 άνδρες και 21 γυναίκες, ηλικίας 29–71 ετών) με ύποπτα κλινικά χαρακτηριστικά λεμφοιδήματος χορηγήθηκαν υποδορίως 40 MBq Tc-99m nanocolloid στη μεσοδακτύλια σχισμή, μεταξύ μεγάλου και 2ου δακτύλου των ποδιών, ταυτόχρονα, όγκου ~0,5 cc ανά σχισμή, με σύριγγα ινσουλίνης. Αμέσως μετά τη χορήγηση και προσεκτική μάλαξη του μεσοδακτυλίου διαστήματος, γίνονταν λήψεις με γ-κάμερα ανά 5 min μέχρι συμπληρώσεως 60 min ή εμφανίσεως των βουβωνο-λαγονίων λεμφαδένων των εξεταζόμενων ατόμων. Ακολούθησαν καθυστερημένες λήψεις μετά 2ωρο.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η ποιοτική (οπτική) αξιολόγηση των σπινθηρογραφημάτων ανέδειξε σε 19/32 ασθενείς (59%) φλεβικού χαρακτήρα οίδημα με άμεση και ευχερή ραδιενεργό πρόσληψη. Σε 11/32 ασθενείς (34%) παρατηρήθηκε λεμφοίδημα με δυσχερή πρόσληψη ή απουσία πρόσληψης από τους βουβωνο-λαγόνιους λεμφαδένες και απότομη διακοπή λεμφαγγειακής στήλης και εικόνα διατεταμένου λεμφαγγείου λόγω λεμφικής στάσης σε 9 ασθενείς. Σε 2/32 ασθενείς (6%) σημειώνεται λεμφική μικρο-διαρροή ως συνέπεια τραυματισμού. Τα αποτελέσματα των σπινθηρογραφημάτων εξακριβώθηκαν μετά από χειρουργική διερεύνηση.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Τα αποτελέσματα της ραδιοϊσοτοπικής λεμφαγγειογραφίας δείχνουν ότι η τεχνική αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια εξαιρετικά χρήσιμη, εύκολα εφαρμόσιμη και φθηνή διαγνωστική εξέταση στη κλινική διερεύνηση του χρόνιου οιδήματος των κάτω άκρων.

## 12. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΧΙΚΕΣ ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡΟΥΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΠΡΩΙΜΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

**Ζουλάμογλου Μ, Μαριόλης Σαβάκος Θ, Κακλαμάνος Π**

*Χειρουργική Κλινική, Τμήμα Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ. Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Αγ. Ανάργυροι», Αθήνα*

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η ανίχνευση του Λεμφαδένα Φρουρού (ΛΦ) αποτελεί σήμερα τη μέθοδο εκλογής για τη σταδιοποίηση της μασχάλης, με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή του ποσοστού των περιοχικών και συστηματικών υποτροπών σε ασθενείς με αρνητικό ΛΦ οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Η σειρά περιλαμβάνει 252 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία λεμφαδένα φρουρού σε μια περίοδο 10 ετών. Από αυτούς, 174 ασθενείς (69%) είχαν αρνητική βιοψία. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 54 μήνες.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Δύο ασθενείς (1,15%) παρουσίασαν υποτροπή στη μασχάλη και ένας (0,57%) εμφάνισε συστηματική υποτροπή. Και οι τρεις ασθενείς είχαν υποβληθεί σε επικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η εμφάνιση υποτροπών στη μασχάλη σε ασθενείς με αρνητική βιοψία λεμφαδένα φρουρού είναι σπάνιο φαινόμενο με αμφιλεγόμενη κλι-

νική σημασία. Το ποσοστό είναι σαφώς χαμηλότερο των αναμενόμενων ψευδώς αρνητικών της μεθόδου.

## 13. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΟΤΡΙΑΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ ΚΡΗΜΝΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΑΝΩ ΑΚΡΟΥ ΜΕΤΑ ΜΑΣΤΕΚΤΟΜΗ. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

**Διονυσίου Δ, Τσιφτσής Α, Δεμίρη Χ, Τσιμπώνης Α, Τριάντος Α, Κοκκόλη Ε, Δεμίρη Ε**

*Κλινική Πλαστικής Χειρουργικής ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Το λεμφοίδημα του άνω άκρου μετά τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού έχει επίπτωση που κυμαίνεται από 9–44%. Η μεταμόσχευση αυτόλογων λεμφαδένων της βουβωνικής περιοχής στην πάσχουσα μασχαλιαία χώρα αποτελεί αξιόπιστη θεραπευτική μέθοδο αποκατάστασης του λεμφοιδήματος. Εντούτοις, η νοσηρότητα της δότριας περιοχής του κρημνού, με σοβαρότερη επιπλοκή τη δημιουργία ιατρογενούς λεμφοιδήματος στο κάτω άκρο, δημιουργεί ερωτηματικά για την ασφάλεια της μεθόδου.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Να μελετήσουμε την υπάρχουσα βιβλιογραφία και να καταγράψουμε τις επιπλοκές της δότριας περιοχής του λεμφαδενικού κρημνού της βουβωνικής χώρας στην αποκατάσταση λεμφοιδήματος του άνω άκρου.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Αναζητήσαμε στη βάση δεδομένων PubMed άρθρα και ανασκοπήσεις αγγλικής βιβλιογραφίας που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1982–2014. Λέξεις κλειδιά ήταν: “lymph node transfer”, “lymph node transplantation”, “lymphoedema”. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν πειραματικές και ανατομικές μελέτες, μελέτες που αφορούσαν λεμφοίδημα στα κάτω άκρα ή πρωτοπαθές λεμφοίδημα και αναφορές περιστατικών. Από το σύνολο των 124 άρθρων, τα 10 άρθρα που πληρούσαν τις προϋποθέσεις των κριτηρίων είχαν «Επίπεδο Τεκμηρίωσης IV» (level IV evidence). Τα στοιχεία που μελετήσαμε ήταν ο αριθμός των ασθενών που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση λεμφαδένων, το στάδιο του λεμφοιδήματος, οι επιπλοκές της δότριας περιοχής του κρημνού, οι απεικονιστικές εξετάσεις πριν και μετά την επέμβαση και ο χρόνος επανελέγχων. Συγχρόνως μελετήσαμε αναδρομικά τα ίδια στοιχεία που αφορούσαν στους ασθενείς που αντιμετώπισθηκαν με την ίδια μέθοδο στην κλινική μας.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Στις 10 μελέτες καταγράφηκαν 1662 ασθενείς με στάδια λεμφοειδήματος I, II και III. Στις δότριες περιοχές των κρημνών παρατηρήθηκαν λεμφόρροια (N=12), λεμφοκήλη (N=3), πόνος (N=3) και λεμφοίδημα κάτω άκρου (N=3). Το λεμφοσπινθηρογράφημα των κάτω άκρων στους ασθενείς με οίδημα μετά την επέμβαση έδειξε μικρή διαφορά στην κάθαρση του ραδιοφαρμάκου σε σύγκριση με την υγιή πλευρά. Ο χρόνος επανελέγχων κυμαίνονταν από 8 μήνες έως και 10 έτη. Στην κλινική μας 17 ασθενείς με λεμφοίδημα άνω άκρου σταδίου II υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση λεμφαδένων. Λεμφόρροια παρατηρήθηκε σε δύο ασθενείς, που αντιμετωπίστηκαν με διατήρηση των παροχετεύσεων για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και αιμάτωμα σε μια ασθενή που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Η μεταμόσχευση αυτόλογων λεμφαδένων για τη θεραπεία του δευτεροπαθούς λεμφοειδήματος του άνω άκρου αποτελεί μια ασφαλή μέθοδο με χαμηλά ποσοστά επιπλοκών στη δότρια περιοχή του κρημνού. Ο σεβασμός των ανατομικών στοιχείων και η προσεκτική σύγκλιση των τραυμάτων στη δότρια περιοχή μειώνει τη νοσηρότητα.

#### 14. ΦΡΟΥΡΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣ: ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΒΗΜΑ ΣΤΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ

Κουράκος Π, Παλλαντζάς Α, Ζώτου Αικ,  
Καραγκούνης Γ, Σταμπολίδης Ν, Αργυράκος Θ,  
Καστανά Ο

Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής,  
ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η τεχνική της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα στο μελάνωμα προτάθηκε από τους Morton, Wen και Cochran το 1992 και στηρίχτηκε σε τρεις υποθέσεις: (α) η πρωτοπαθής βλάβη παροχετεύει αρχικά στον Φρουρό Λεμφαδένα και κατόπιν στους υπόλοιπους λεμφαδένες, (β) τα κύτταρα της εστίας του πρωτοπαθούς μελανώματος μεθίστανται λεμφογενώς, ακολουθώντας την πορεία της λεμφικής αποχέτευσης και (γ) η λεμφογενής διασπορά είναι ο κύριος τρόπος μετάστασης του μελανώματος. Η κλινική εμπειρία επιβεβαίωσε και τις τρεις αυτές υποθέσεις. Έκτοτε η αφαίρεση του φρουρού λεμφαδένα στο μελάνωμα θεωρείται σημαντικό βήμα στη σωστή σταδιοποίηση και θεραπευτική αντιμετώπιση του μελανώματος.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Να καταδειχθεί η σημασία της αφαίρεσης και ιστολογικής εξέτασης του φρουρού λεμφαδένα, δεδομένου ότι η κυριότερη οδός μεταστάσεων στο μελάνωμα είναι διαμέσου των λεμφαγγείων στους

περιοχικούς λεμφαδένες και η εκτίμηση των περιοχικών λεμφαδένων είναι αναπόσπαστο τμήμα της TNM σταδιοποίησης της νόσου, ενώ κάθε σημείο του δέρματός μας αντιστοιχεί σε έναν ή περισσότερους φρουρούς λεμφαδένες.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Περιγράφονται ασθενείς με μελάνωμα, που νοσηλεύθηκαν και αντιμετωπίστηκαν στο τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», στους οποίους εφαρμόστηκε η τεχνική αφαίρεσης του φρουρού λεμφαδένα. Η σημασία και η τεχνική της μεθόδου.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η σωστή ένδειξη για την εφαρμογή της μεθόδου και η ορθή αξιολόγησή της είναι πολύ σημαντικές για την περαιτέρω θεραπεία του ασθενούς.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η αφαίρεση του φρουρού λεμφαδένα αποτελεί σταθμό στην εξέλιξη της θεραπείας του μελανώματος.

#### 15. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΝΤΥΠΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΑΧΕΙΑΣ ΒΙΟΨΙΑΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡΟΥΡΟΥ, ΓΙΑ ΤΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΧΑΛΗΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Πετροπούλου Θ,<sup>1</sup> Πολίτη Α,<sup>2</sup> Κάπουλα Α,<sup>3</sup>  
Σπανίδου-Καρβούνη Ε,<sup>2</sup> Ψυχογιός Ι,<sup>1</sup>  
Αργαδόπουλος Ν<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Β' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,  
«Αρεταίειο» Νοσοκομείο, <sup>2</sup>Κυτταρολογικό Εργαστήριο  
και Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, «Αρεταίειο»  
Νοσοκομείο, <sup>3</sup>Δ' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου  
Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η ταχεία βιοψία του λεμφαδένα φρουρού είναι μια ελάχιστη επεμβατική και μεγάλης ακρίβειας μέθοδος για τη χειρουργική σταδιοποίηση της μασχάλης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να καθορίσουμε την ακρίβεια της διεγχειρητικής ταχείας κυτταρολογικής εξέτασης του εντυπώματος (IC), ως μεθόδου ανίχνευσης μακρο- και μικρο-μεταστάσεων στον λεμφαδένα φρουρό, καθώς και πόσο αυξάνει αυτή, αν συνδυαστεί με ταχεία ανοσοϊστοχημική εξέταση με αντισώματα έναντι της κυτταροκερατίνης και να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα με αυτά της ταχείας βιοψίας και της τελικής ιστολογικής διάγνωσης.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Εξήντα ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια και περιελήφθησαν στη μελέτη

μας. Ο λεμφαδένας φρουρός εντοπίζεται χρησιμοποιώντας το καθιερωμένο πρωτόκολλο, που περιλαμβάνει περιθήλια ενδοδερμική έγχυση αρχικά ραδιοϊσοτόπου και ακολούθως patent blue. Στη συνέχεια διενεργούν, τόσο IC, όσο και FS και ακολουθούν οι μόνιμες χρώσεις και η τελική ιστολογική διάγνωση. Παράλληλα, σε ένα δεύτερο επίχρισμα, όταν χρειάζεται, εφαρμόζεται ταχεία ανοσοκυτταρική χρώση έναντι της κυτταροκερατίνης, είτε για ενίσχυση της μορφολογικής διάγνωσης είτε για ανίχνευση πιθανών μικρομεταστάσεων που ίσως έχουν ξεφύγει της κυτταρολογικής εξέτασης του εντυπώματος.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Τα τελικά μας αποτελέσματα δείχνουν ότι η διεγχειρητική ταχεία κυτταρολογική εξέταση του εντυπώματος είναι μέθοδος με πολύ υψηλή ευαισθησία (90%), ειδικότητα (92,8%), θετική προγνωστική αξία (100%) και αρνητική προγνωστική αξία (98%), ενώ είναι συντομότερη σε σχέση με την κλασική ταχεία βιοψία με τομές κρουστού.

#### 16. Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΛΕΜΦΟΡΡΟΙΑΣ ΣΤΟΝ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗΣ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Γουδέλη Χ, Καρρέο ΠΔ, Βαϊδάκης Δ, Παραουλάκης Ι, Δανηλάτος Γ, Τετζάκης Ε

*Γυναικολογική Κλινική, ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η λεμφόρροια δεν αποτελεί άμεση μετεγχειρητική επιπλοκή. Όμως η δημιουργία λεμφοκύστης διαμέτρου πέραν των 10 cm αξιολογείται ως μετεγχειρητική επιπλοκή η οποία χρήζει θεραπευτικής αντιμετώπισης. Το γεγονός αυτό οφείλεται είτε στη συνοδό πυρετική κίνηση είτε στην πίεση των λαγονίων αγγείων (οίδημα κάτω άκρων και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή και του ουρητήρα.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Από το 2009 έως το 2014 μελετήθηκαν αναδρομικά 100 ασθενείς, οι οποίες υπεβλήθησαν σε παραορτο-πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό λόγω γυναικολογικού καρκίνου. Στην Κλινική εφαρμόζεται η χρήση διπολικής διαθερμίας, η καθήλωση τμήματος επιπλόδου (επί μη επιπλεκτομής) ή και η τοποθέτηση «μεμβράνης ανθρώπινης θρομβίνης» στους παραμήτριους χώρους ή στη βουβωνική περιοχή (σε περιπτώσεις μηροβουβωνικών λεμφαδενεκτομών).

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Παρατηρήθηκε ότι όπου είχε τοποθετηθεί παροχέτευση αρνητικής πίεσης η εμφάνιση της επιπεπλεγμένης λεμφοκύστης ήταν 5%. Η αποθεραπεία επιτυγχάνεται εντός 2 ημερών με συνοδό αντιβιοτική αγωγή σε επίπεδο νοσηλείας εξωτερικού ασθενούς και με εύκολη υπερηχογραφική παρακέντηση, όπου χρειαζόταν. Σε αντίθετη περι-

πτωση η εμφάνιση επιπεπλεγμένων λεμφοκύστηων ήταν σε ποσοστό 10% και απαιτούσε κυρίως εκ νέου νοσηλεία των ασθενών αυτών και σε μικρό ποσοστό επανεπέμβαση.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Βιβλιογραφικά, η χρήση ενδοκοιλιακής παροχέτευσης είναι αμφιλεγόμενη. Όμως η χρήση της, παρότι μπορεί να αποτελέσει παράγοντα νοσηρότητας, αντισταθμίζεται από τη μικρότερη συχνότητα επιπεπλεγμένων λεμφοκύστηων. Από την εμπειρία μας, η χρήση περιτοναϊκής παροχέτευσης μπορεί μεν να παρατείνει τη λεμφόρροια πέραν των 4-5 ημερών (κριτικό όριο αφαίρεσης παροχέτευσης 100 cc ημερησίως), χωρίς αύξηση της νοσηρότητας, αλλά με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών, όπως η λεμφοκύστη.

#### 17. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ ΠΑΠΑΜΙΛΤΙΑΔΗΣ (1907-1987): ΟΙ ΠΡΩΤΟΠΟΡΕΣ ΔΙΑΠΙΣΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΤΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Γκρίτζαλης Κ, Καραμάνου Μ, Ανδρούτσος Γ

*Εργαστήριο Ιστορίας Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα*

Ο καθηγητής Μιλτιάδης Παπαμιλιτιάδης (1907, Αμφίκλεια Παρνασσού - 1987, Αθήναι), μετά την αποφοίτησή του από την Ιατρική Σχολή (ΕΚΠΑ) το 1931 και επί δύο έτη, ασκεί καθήκοντα Επιμελητή στο Εργαστήριο Ιστολογίας της Οφθαλμολογικής Κλινικής του ανωτέρω Πανεπιστημίου. Ακολούθως, (1945-1962), εργάζεται και εκπαιδεύεται στον Τομέα της Ανατομίας στο Παρίσι (επιβλέποντες καθηγητές Ronviere, E. Olivier και Delmas). Το 1962 επιστρέφει στην Αθήνα, όπου και μετά ολίγα έτη εκλέγεται τακτικός καθηγητής υπηρετώντας την Ακαδημαϊκή κοινότητα έως το 1977. Μετά τη συνταξιοδότησή του διατέλεσε διευθυντής και ερευνητής στο νοσοκομείο «Άγιος Σάββας».

Μεταξύ του έργου του διαπιστώνει ότι: (α) Το τοιχικό λεμφικό δίκτυο του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας συγκοινωνεί με το δίκτυο του επικαρδίου, το οποίο καλύπτει αυτή και την αορτή και ακολούθως με τα πρωτεύοντα λεμφικά στελέχη της καρδιάς. (β) Ο αριθμός των λεμφοστελεχίων της πνευμονικής είναι 1-4. (γ) Τα λεμφαγγεία του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας εκβάλλουν, είτε στο ένα των δύο κατωτέρων δεξιών τραχειοβρογχικών γαγγλίων είτε στα πρόσθια αριστερά μεσοπνευμόνια γάγγλια και μάλιστα σε εκείνα τα οποία ευρίσκονται έμπροσθεν της εκφύσεως και κατά μήκος της αριστερής κοινής καρωτίδας. (δ) Παρατηρήθηκε δε άπαξ, ότι ένα πρόσθιο λεμφαγγείο εκβάλλει στο

προαορτικό λεμφογάγγλιο και ένα οπίσθιο σε ένα γάγγλιο του διχασμού της τραχείας. (ε) Γενικά τα λεμφαγγεία του προσθίου τοιχώματος του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας, πορεύονται στα αριστερά πρόσθια μεσοπνευμόνια, ενώ τα του οπισθίου τοιχώματος στα δεξιά τραχειοβρογχικά (*Acta Anatomica*, v. XVI, p. 116–122, 1952, “*Les lymphatiques del’ artère pulmonaire chez l’homme*”). Με συνεργάτες (τους καθηγητές Ν. Χρηστέα και Γρ. Σκαλκέα) ανακοινώνουν ευρήματα: “*Observation on the anatomical disposition of lymphatic network of the heart*” (13ο Συνέδριο Ευρωπαϊκής Καρδιακής Χειρουργικής, Αθήνα, 1964). Μετά του Καθηγητού Ε. Olivier καθορίζουν στατιστικώς την ακριβή διάταξη των φλεβικών οδών, όπου βάσει της ανατομίας των θυμικών φλεβών, αυτές ταξινομούνται αναλόγως της προέλευσής τους σε τρεις ομάδες: (α) Κύριες θυμικές φλέβες. (β) Επικουρικές θυμικές φλέβες. (γ) Φλέβες του ινώδους χιτώνα. Τέλος, με τη σύγκριση της φλεβικής με την αρτηριακή κυκλοφορία του θύμου, ανευρίσκονται ορισμένα κοινά σημεία (*Comptes Rendus de l’Association des Anatomistes*). Ακολούθως, και με άλλους συνεργάτες ανακοινώνουν τις παρατηρήσεις τους επί των λεμφαγγείων της καρδιάς, αλλά και αυτές επί των λεμφοφλεβικών αναστομώσεων της καρδιάς.

Αναμφιβόλως, διαπιστώνεται ότι ο Καθηγητής Μ. Παπαμιλιτιάδης, διά του επιστημονικού του έργου στο καρδιαγγειακό σύστημα, αλλά και στα λεμφαγγεία, έθεσε σημαντικές βάσεις στην καρδιοχειρουργική και γενικότερα στη γνώση του θώρακα.

#### 18. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ ΦΡΟΥΡΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Καλλές Β,<sup>1,2</sup> Παπαπαναγιώτου Ι,<sup>2</sup> Al-Harethee W,<sup>1</sup> Πιπέρος Θ,<sup>2</sup> Παπακωνσταντίνου Ευ,<sup>2</sup> Κωνσταντίνου Ευ,<sup>1</sup> Φλέσσας Ι,<sup>2</sup> Θεοδούλου Κ,<sup>3</sup> Μαριόλης-Σαψάκος Θ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Ανατομίας, Νοσηλευτική Σχολή ΕΚΠΑ,  
<sup>2</sup>Χειρουργικός Τομέας, «Ευγενίδειο» Θεραπευτήριο.  
<sup>3</sup>Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ», Αθήνα

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η βιοψία φρουρού λεμφαδένα αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της χειρουργικής θεραπείας του καρκίνου του μαστού. Εντούτοις, καθόσον αποτελεί μια ξεχωριστή επέμβαση, συνοδεύεται από φυσιολογική επιβάρυνση και επιπλοκές. Σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι η καταγραφή και διερεύνηση των επιπλοκών της βιοψίας φρουρού λεμφαδένα.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Τη χρονική περίοδο 2007–2013, 142 ασθενείς μέσης ηλικίας 54,6 ετών (εύρος 36–78 έτη) υπεβλήθησαν σε ογκεκτομή ή μαστεκτομή και βιοψία φρουρού λεμφαδένα, με χρήση ταυτόχρονης σήμανσης με Tc-99m και μπλε του μεθυλενίου. Για τους ασθενείς αυτούς καταγράφηκαν τα διεγχειρητικά στοιχεία της επέμβασης καθώς και οι επιπλοκές από τη χρήση της τεχνικής.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Ο μέσος αριθμός εξαιρεθέντων φρουρών λεμφαδένων ήταν 1,64 (εύρος 1–4). Η ταχεία βιοψία των φρουρών λεμφαδένων ήταν θετική σε 46/142 ασθενείς (ποσοστό 32,3%), οι οποίοι και υπεβλήθησαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης. Επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 7,2% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε βιοψία φρουρού λεμφαδένα μόνο. Συγκεκριμένα, σε 5 ασθενείς παρατηρήθηκε ύγραμα, το οποίο χρειάστηκε παροχέτευση, ενώ σε 2 ασθενείς παρατηρήθηκε παρατεταμένη (>2 μήνες) χρώση του δέρματος. Δεν παρατηρήθηκε καμία λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος, καθώς και καμία περίπτωση λεμφοιδήματος, αιματώματος ή κάκωσης νευρικών κλάδων. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία αλλεργική αντίδραση στο ραδιοϊσότοπο ή τη χρωστική που χρησιμοποιήθηκε.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η βιοψία φρουρού λεμφαδένα αποτελεί απαραίτητη επέμβαση σταδιοποίησης στη χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του μαστού, και με τη χρήση της έχει μειωθεί δραστικά ο αριθμός των μη αναγκαίων λεμφαδενικών καθαρισμών της μασχάλης, που συνδέονται με αυξημένες σοβαρές επιπλοκές και φυσιολογική επιβάρυνση του ασθενούς. Η χρήση της βιοψίας φρουρού λεμφαδένα είναι μια ασφαλής τεχνική, με μικρό ποσοστό ελασσόνων επιπλοκών που δεν επιβαρύνουν την κατάσταση της υγείας του ασθενούς.

#### 19. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Σταμπολίδης Ν, Παλλαντζάς Α, Κουράκος Π, Ζώτου Αικ, Καρακάσης Δ, Καστανά Ο

Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Οι δερματικές εκδηλώσεις σε Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (ΧΜΛ) αποτελούν σπάνια εκδήλωση της νόσου. Μπορεί να παρουσιάζονται δίκην μονήρους ερυθρηματώδους βλάβης ή ως πολλαπλοί δερματικοί όγκοι. Εμφανίζονται ταυτόχρονα με την έναρξη της νόσου ή αργότερα. Οι δερματικές βλάβες περιγράφονται συχνότερα σε οξεία μονοκυτταρική και μυελομονοκυτταρική λευχαιμία, σπάνια όμως περιγράφονται και σε ΧΜΛ. Εξάλλου το σύνδρομο Sweet

(οξεία ουδετεροφιλική δερματοΐνωση), το οποίο χαρακτηρίζεται από ερυθρηματώδη πλάκα, πυρετό και λευκοκυττάρωση, συσχετίζεται βιβλιογραφικά με τη ΧΜΛ. Οι δερματικές εκδηλώσεις στη ΧΜΛ παρουσιάζουν ιδιαίτερα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Ανεξάρτητα του τύπου της λευχαιμίας, η εμφάνιση ειδικών δερματικών εκδηλώσεων συσχετίζονται με επιθετική συμπεριφορά της νόσου και μικρό προσδόκιμο επιβίωσης και απαιτούν κλινική επαγρύπνηση.

Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία και δερματική εξέλκωση δεξιάς κνήμης, που αντιμετωπίστηκε αρχικά με χειρουργικό καθαρισμό και συντηρητική θεραπεία. Στη συνέχεια υπεβλήθη σε χειρουργική αποκατάσταση με δερματικό αυτομόσχευμα μερικού πάχους. Παρά την αρχική πρόσληψη του μοσχεύματος, λόγω της νόσου το μόσχευμα καταστράφηκε. Ακολούθησε αιματολογική θεραπεία και μετά την πάροδο 3 μηνών έγινε εκ νέου τοποθέτηση δερματικού αυτομοσχεύματος μερικού πάχους με πλήρη αποκατάσταση της βλάβης.

## 20. ΕΙΔΗ, ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΠΙΚΩΝ ΝΕΚΡΩΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

**Κουράκος Π, Σταμπολίδης Ν, Ζώτου Αικ, Παλλαντζάς Αθ, Βασιλόπουλος Γ, Καλεμκεράκης Ι, Καστανά Ο**

*Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα*

Οι νεκρωτικές αλλοιώσεις του δέρματος και πολλές φορές και των υποκειμένων ιστών αντικατοπτρίζουν μια τοπική ή γενικευμένη νόσο. Παρουσιάζονται τοπικά με τη μορφή σχηματισμένης εσχάρας, φουσαλίδων, πομφολύγων, λευκών ή φαιών νεκρωμένων ιστών. Η τοπική νέκρωση οφείλεται είτε σε μειωμένη παροχή οξυγόνου στους ιστούς (π.χ. λόγω ελλιπούς άρδευσης των ιστών) ή σε οξύ ή χρόνιο τραύμα (π.χ. τραυματισμοί τύπου απογαντισμού, διαβητικό πόδι) ή σε δερματικό όγκο ή είναι τοπική εκδήλωση μιας συστηματικής νόσου (π.χ. γαγγραινώδες πυόδερμα, νόσος Crohn).

Η διάγνωση του αιτίου της τοπικής νεκρωτικής αλλοίωσης του δέρματος είναι σημαντική δεδομένου ότι αποτελεί συχνά την αρχική εκδήλωση μιας συστηματικής νόσου. Είναι προφανές ότι παράλληλα με την αντιμετώπιση του τοπικού προβλήματος, κατά κύριο λόγο θα πρέπει να αντιμετωπιστεί συντηρητικά ή χειρουργικά το γενεσιουργό αίτιο. Οι τοπικές νεκρωτικές αλλοιώσεις πρέπει να αφαιρούνται, αλλιώς η περιοχή μπορεί να καταλήξει σε τοπική ή γενικευμένη φλεγμονή, ακόμη και σε γάγ-

γραίνα. Η μελέτη του αιτίου και η αποτελεσματική συντηρητική και χειρουργική αντιμετώπιση δίνει τη λύση στο πρόβλημα των τοπικών νεκρωτικών αλλοιώσεων.

## 21. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ (RADIATION RECALL DERMATITIS, RRD) ΕΠΙ ΕΔΑΦΟΥΣ ΛΗΨΗΣ GEFITINIB

**Γκολφινόπουλος Σ,<sup>1</sup> Τόλια Μ,<sup>1</sup> Κουλουλιάς Β,<sup>1</sup> Λιακούλη Ζ,<sup>1</sup> Ζυγογιάννη Α,<sup>1</sup> Κοκάκης Ι,<sup>1</sup> Κύργιας Γ,<sup>2</sup> Δημακάκος Ε,<sup>1</sup> Κούβαρης Γ<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Α' Εργαστήριο Ακτινολογίας, ΠΝΑ Αρεταίειο, Αθήνα, <sup>2</sup>Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, ΠΝ Λάρισα, Λάρισα*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η αναμνηστική δερματίτιδα μετά από ακτινοβολία (Radiation recall dermatitis, RRD) αποτελεί μία σπάνια όψιμη δερματική βλάβη που μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και μετά από πολλά έτη από την ακτινοθεραπεία. Έχει συσχετιστεί κυρίως με την αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία και απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση των θεραπόντων ιατρών για την έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία της, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα. Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς που ανέπτυξε RRD πιθανώς ως αντίδραση στο gefitinib.

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ:** Ασθενής 60 ετών με πρόσφατη διάγνωση μη μικροκυτταρικού Ca πνεύμονα αδενικού τύπου με οστικές μεταστάσεις, παραπέμφθηκε στο τμήμα μας για έναρξη τοπικής-ανακουφιστικής ακτινοθεραπείας σε μεταστατική εστία στο ιερό οστό και στον αυχένα του αριστερού μηριαίου οστού, η κακοήθης φύση των οποίων επιβεβαιώθηκε και με μαγνητική τομογραφία λεκάνης-ισχίων. Κατά την αντικειμενική εξέταση ο ασθενής εμφάνιζε άλγος μόνο στην περιοχή του αριστερού μηριαίου. Αποφασίστηκε η χορήγηση εξωτερικής ακτινοθεραπείας και ο ασθενής έλαβε συνολικά 30 Gy, σε δέκα συνεδρίες με ημερήσια δόση 300 cGy, με καλή ανοχή.

Ο ασθενής προσήλθε 7 μήνες μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας με έντονα επώδυνη φλεγμονώδη δερματική βλάβη, ενώ παράλληλα λάμβανε gefitinib per os. Ο ίδιος προσπάθησε να αντιμετωπίσει τη δερματίτιδα με τοπική επάλειψη με ενυδατικές-μαλακτικές κρέμες, οι οποίες όμως προκάλεσαν λύση του δέρματος και επιδείνωσαν τη συμπτωματολογία. Εστάλη καλλιέργεια από τη βλάβη της ράχης και ο ασθενής παραπέμφθηκε στο ιατρείο πόνου του τμήματός μας. Για τον έλεγχο του πόνου χορηγήθηκε συνδυασμένη αγωγή με κωδεΐνη, παρακεταμόλη

και πρεγκαμπαλίνη per os, καθώς και διαδερμικά επιθέματα φεντανύλης. Επώδυνες παροξύνσεις αντιμετωπιζόνταν με χορήγηση φεντανύλης per os, κατ' επίκληση. Κατόπιν αγγειολογικής εκτίμησης τοποθετήθηκε αλγηνικό κορδόνι στην κοιλότητα της βλάβης για ανάπλαση της επιδερμίδας και ακολούθως έγινε κάλυψη της περιοχής με ειδικό επουλωτικό και αναλγητικό επίθεμα. Από την καλλιέργεια της δερματικής βλάβης απομονώθηκε MSSA και έλαβε σιπροφλοξασίνη per os για 10 ημέρες. Κατά την τελευταία αντικειμενική εξέταση εμφανίζεται κλινικά βελτιωμένος και συνεχίζεται η παρακολούθηση στο εξωτερικό ιατρείο.

## 22. ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΝΑΤΙΣΤΟΙΧΙΑΣ ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ ΤΟΥ ΦΡΟΥΡΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ

Αργυράκος Θ,<sup>2</sup> Κουράκος Π,<sup>1</sup> Παλλαντζάς Α,<sup>1</sup> Καραγκούνης Γ,<sup>2</sup> Π. Τράμπαρη,<sup>1</sup> Δημητρούλη Αικ,<sup>1</sup> Καστανά Ο<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής, <sup>2</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η τεχνική της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα στο μελάνωμα καθιερώθηκε από τους Morton, Wen και Cochran το 1992. Έκτοτε η αφαίρεση του φρουρού λεμφαδένα θεωρείται ένα από τα απαραίτητα βήματα στη χειρουργική του μελανώματος για την ορθή σταδιοποίηση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Πολλές φορές κατά τη χειρουργική αφαίρεση του φρουρού λεμφαδένα, ο χειρουργός αναγνωρίζει μακροσκοπικά τη μεταστατική διήθηση του φρουρού, από την έντονη μελάγχρωση αυτού. Αυτή η μακροσκοπική παρατήρηση συνήθως επιβεβαιώνεται με την ιστολογική εξέταση.

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ:** Παρουσιάζεται άνδρας ασθενής, 56 ετών, με πρωτοπαθές μελάνωμα ράχης, μέσης διαμέτρου 0,2 cm. Λόγω του κλινικού σταδίου της νόσου, ο ασθενής υπεβλήθη σε ευρεία εκτομή της βλάβης και σε αφαίρεση του φρουρού λεμφαδένα. Αφαιρέθηκαν δύο φρουροί λεμφαδένες, η μακροσκοπική εικόνα των οποίων έδινε την εικόνα της διήθησης από τη νόσο, λόγω της έντονης μελάγχρωσης που παρατηρήθηκε. Η ιστολογική εικόνα έδειξε ότι ο λεμφαδένας φρουρός παρουσίαζε μακροσκοπικά μελανή χροιά και κατά τις διατομές ομοιογενή όψη και μαλακή σύσταση χωρίς εστιακές αλλοιώσεις. Σε ιστολογικό επίπεδο στους διατεταμένους λεμφοκόλπους παρατηρήθηκαν διάσπαρτα ευμεγέθη μεμονωμένα πολυπύρηνα κύτταρα με αρκετό ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Τα εν λόγω κύτ-

ταρα στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο παρουσίαζαν κυτταροπλασματική θετικότητα στο αντίσωμα έναντι της πρωτεΐνης Integrin beta-3 (CD61) ενώ ήταν αρνητικά στους μελανοκυτταρικούς δείκτες MelanA, HMB-45, Tyrosinase και S-100, συνεπώς θεωρήθηκαν μεγακαρυοκύτταρα. Η παρουσία μεγακαρυοκυττάρων, πρόδρομων μορφών των αιμοπεταλίων, στους λεμφοκόλπους λεμφαδένα φρουρού αφένος θέτει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από το κύτταρο του μελανώματος και αφετέρου εντάσσεται στα πλαίσια εξωμυελικής αιμοποίησης, που είναι δυνατόν να υποκρύπτει αιματολογικό νόσημα ελάσσονος ή μείζονος κλινικής σημασίας.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Υπάρχουν μερικές σπάνιες περιπτώσεις, όπου η μακροσκοπική διεγχειρητική εικόνα του φρουρού λεμφαδένα, σε μελανοπαθείς ασθενείς, δεν συμβαδίζει με τη μικροσκοπική τελική ιστολογική διάγνωση.

## 23. ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΥΡΜΑΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

Παλλαντζάς Αθ, Δημητρούλη Αικ, Σταμπολίδης Ν, Αργυράκος Θ, Παπαδόπουλος Εμ, Κουράκος Π, Βασιλόπουλος Γ, Χαρχαρίδου Μ, Πουλός Κ, Καστανά Ο

Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Το ανθρώπινο σώμα περιέχει ενδογενή βιοηλεκτρικά συστήματα τα οποία παράγουν ηλεκτροχημικά σήματα (ΗΚΓ, ΗΜΓ, ΗΕΓ, κ.ά.). Οι ερευνητές έχουν πιστοποιήσει παρόμοια ηλεκτρικά δυναμικά κατά μήκος της επιφάνειας του υγιούς δέρματος με αρνητική πολικότητα, που δίνουν μια τάση που κυμαίνεται μεταξύ 10 mV και 60 mV.

Όταν υπάρχει λύση της συνέχειας του δέρματος λόγω ενός οξέος ή χρόνιου τραύματος, αναπτύσσεται ένα ασθενές αλλά δυνάμενο να μετρηθεί ηλεκτρικό ρεύμα ανάμεσα στο δέρμα και τους εν τω βάθει ιστούς, το οποίο ονομάζεται «το ρεύμα του τραύματος». Αυτό αποτελεί και απαραίτητο παράγοντα για την επιτυχή επούλωση του τραύματος. Αντίστοιχα, αν το ρεύμα αυτό διαταραχθεί, η επούλωση του τραύματος θα διακοπεί.

Η ηλεκτροδιέγερση είναι μια από τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους για την ευόδωση της επούλωσης των τραυμάτων. Η κλασική μέθοδος της ηλεκτροδιέγερσης είναι η ενσύρματη, μέσω ηλεκτροδίων. Ο τρόπος λειτουργίας της είναι η έναρξη της επουλωτικής διεργασίας του τραύματος, μιμούμενη «το ρεύμα του τραύματος». Η μέθοδος είχε το μειονέκτημα

αύξησης των λοιμώξεων των τραυμάτων λόγω της τοποθέτησης των ηλεκτροδίων.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται η χρήση της νέας μεθόδου της Ασύρματης Ηλεκτροδιέγερσης (Wireless Micro Current Stimulation, WMCS). Παρουσιάζεται άνδρας ασθενής με φλεβική ανεπάρκεια και εμμένον χρόνιο έλκος στο κατώτερο τρίτημόριο της κνήμης. Μετά από χειρουργικό καθαρισμό εφαρμόστηκε η μέθοδος της ασύρματης ηλεκτροδιέγερσης επί 45 min δύο φορές ημερησίως επί 6 βδομάδες, χωρίς καμία άλλη συμπληρωματική θεραπεία. Το τραύμα επιθηλιοποιήθηκε πλήρως. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη του επουλούμενου τραύματος έδειξε παχιές ίνες κολλαγόνου με την παρουσία πληθώρας μαστοκυττάρων.

Η μέθοδος της ασύρματης ηλεκτροδιέγερσης φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη νέα μέθοδος για την ευόδωση της επούλωσης των τραυμάτων. Τα πλεονεκτήματα της σύγχρονης αυτής μεθόδου σε σχέση με την παλαιότερη είναι η ταχύτερη επούλωση των τραυμάτων, η έλλειψη επαφής με τα τραύματα με αποτέλεσμα την αποφυγή των λοιμώξεων και η ευκολότερη εφαρμογή της, που δύναται να πραγματοποιηθεί ακόμη και από τον ίδιο τον ασθενή.

#### 24. Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗΣ ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΧΥΛΩΔΟΥΣ ΑΣΚΙΤΗ

Τσούκαλος Γρ,<sup>1</sup> Καλλές Β,<sup>2</sup> Γλυνός Μ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας, Θεραπευτήριο «Υγεία», <sup>2</sup>Εργαστήριο Ανατομίας, Νοσηλευτική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπό της εργασίας αποτελεί η παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού διαγνωστικής προσέγγισης και αντιμετώπισης χυλώδους ασκίτη με χρήση ενδολεμφαδενικής λεμφαγγειογραφίας.

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ:** Ασθενής ηλικίας 70 ετών, χειρουργηθείς για Ca παχέος εντέρου, που υποβλήθηκε και σε δεξιά ηπατεκτομή λόγω ενδοηπατικών μεταστάσεων, προσέρχεται λόγω ασκίτικης συλλογής που όπως προέκυψε από τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο ήταν χυλώδης ασκίτης. Λόγω μη υποχώρησης αυτής μετά από συνεχείς παρακεντήσεις αποφασίστηκε η διενέργεια λεμφαγγειογραφίας. Υπό υπερηχογραφικό έλεγχο έγινε παρακέντηση λεμφαδένων στις βουβωνικές χώρες άμφω και αργή έγχυση λιπιδόλης, 4–5 mL σε κάθε λεμφαδένα. Έγινε σκιαγράφηση όλων των ενδοκοιλιακών λεμφαγγείων καθώς και της χυλοφόρου δεξαμενής, χωρίς ωστόσο να αναδειχθεί εμφανές σημείο εξαγωγής. Η έγχυση ολοκληρώθηκε

χωρίς επιπλοκές. Τις επόμενες ημέρες παρατηρήθηκε σαφής μείωση της ποσότητας του ασκίτικου υγρού.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η ενδολεμφαδενική λεμφαγγειογραφία είναι χρήσιμη τόσο στη διάγνωση της αιτίας του χυλώδους ασκίτη, όσο και στη θεραπεία λόγω της εμβολιστικής δράσης της λιπιδόλης, η οποία έχει κολλώδη σύσταση και πάρα πολύ αργή ροή, δρώντας αποφρακτικά. Είναι λιγότερο επεμβατική από την κλασική λεμφαγγειογραφία και πολύ πιο γρήγορη σε εκτέλεση.

#### 25. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΑΠΩΤΕΡΩΝ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΜΑΣΤΕΚΤΟΜΗ ΜΕΤΑ ΣΥΣΤΟΙΧΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ

Γραμματικάκης Ι,<sup>1</sup> Ευαγγελινάκης Ν,<sup>1</sup> Ζερβούδης Σ,<sup>3</sup> Δημακάκος Ε<sup>2</sup>

<sup>1</sup>3η Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αττικόν» Νοσοκομείο, <sup>2</sup>Αγγειολογικό Ιατρείο Ογκολογικής Μονάδας, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία», <sup>3</sup>Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική «ΡΕΑ», Αθήνα

**ΣΚΟΠΟΣ:** Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη κακοήθεια στις γυναίκες. Η χειρουργική αντιμετώπιση και συμπληρωματική χημειοθεραπεία συχνά επιδρούν αρνητικά στη φυσιολογική λειτουργία των άνω άκρων. Αυτές οι δυσλειτουργίες συχνά επιμένουν για αρκετά χρόνια επιδρώντας σημαντικά στην πραγματοποίηση καθημερινών λειτουργιών. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να προσδιοριστεί η επίδραση στην ποιότητα ζωής των γυναικών που υποβλήθηκαν σε ριζική χειρουργική αποκατάσταση για την αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού λόγω του επηρεασμού της κινητικότητας και αισθητικότητας των άνω άκρων.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ:** Στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν 77 γυναίκες στις οποίες πραγματοποιήθηκε μαστεκτομή με σύστοιχο λεμφαδενικό καθαρισμό με μέσο χρόνο παρακολούθησης μετά την επέμβαση τα 4,23 (±2,85) έτη. Στις γυναίκες παραδόθηκε να συμπληρωθεί ένα ερωτηματολόγιο με βάση το οποίο προσεγγιζόταν η ποιότητα ζωής της ασθενούς (FACT-B) και άλλο ένα με το οποίο προσεγγιζόταν η λειτουργικότητα του άκρου (Quick DASH). Στη συνέχεια οι ασθενείς παραπέμπονταν σε φυσικοθεραπευτή ο οποίος προσδιόριζε το εύρος της κινητικότητας του άκρου (κάμψη, απαγωγή, και έξω στροφή) καθώς και ο όγκος του άνω άκρου.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Το εύρος της κίνησης του ομόπλευρου με τη χειρουργική επέμβαση ώμου ήταν περιορισμένο: η μέση τιμή της γωνίας κάμψης του ώμου ήταν 153,30° (±29,57), της απαγωγής 147,82° (±29,92), ενώ της έξω στροφής 59,56° (±28,24). Ο περιγραφόμενος περιορισμός της κίνησης του ώμου επηρέαζε τη λειτουργικότητα και τη συνολική ποιότητα ζωής της ασθενούς. Λεμφοίδημα αναγνωρίστηκε στο 31,23% των ασθενών, αλλά δεν σχετίστηκε ιδιαίτερα με τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των γυναικών.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού επηρεάζει σημαντικά την κινητικότητα του σύστοιχου άκρου όταν συνοδεύεται από λεμφαδενικό καθαρισμό, επιδρώντας έτσι στη λειτουργικότητα του άκρου και τη συνολικότερη ποιότητα ζωής της ασθενούς, ακόμη και αρκετά χρόνια μετά την επέμβαση. Η παρουσία λεμφοιδήματος δεν φάνηκε να επηρεάζει ιδιαίτερα τη λειτουργικότητα του άνω άκρου των ασθενών και κατά συνέπεια ούτε την ποιότητα ζωής τους.

## 26. ΚΛΑΥΔΙΟΣ ΓΑΛΗΝΟΣ: Ο ΘΕΜΕΛΙΩΤΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Γραμματικάκης Ι,<sup>1</sup> Δημακάκος Ε,<sup>2</sup>  
Ευαγγελινάκης Ν,<sup>1</sup> Δράκου Α,<sup>1</sup> Ευτυχιάδης Χ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>3η Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αττικόν» Νοσοκομείο, <sup>2</sup>Αγγειολογικό Ιατρείο Ογκολογικής Μονάδας, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία», <sup>3</sup>Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής-Νοσοκομείο ΚΑΤ, Αθήνα

Ο Κλαύδιος Γαληνός γεννήθηκε στην Πέργαμο το 129 μ.Χ. και απεβίωσε το 199 μ.Χ. στη Ρώμη. Κατά τη διάρκεια της ζωής του ταξίδεψε σε ολόκληρη τη Ρωμαϊκή Αυτοκρατορία και έγινε ιατρός του Μάρκου Αυρήλιου. Ο Γαληνός δεν μελετούσε την ανατομία σε νεκροτομές ανθρώπων, αλλά σε ζώα. Υποστήριξε, όπως ο Ιπποκράτης, τη θεωρία των 4 χυμών και χώρισε το πνεύμα σε τρία είδη: το ψυχικό, το ζωτικό (δίνει τον σφυγμό και ρέει μαζί με το αίμα από την καρδιά) και το φυσικό (από το ήπαρ μεταφέρεται με φλέβες προς την καρδιά). Παρατήρησε ότι τα αγγεία περιέχουν αίμα και όχι αέρα. Επιπλέον θεωρούσε ότι η καρδιά ήταν το κέντρο της θερμοκρασίας και ότι οι κοιλίες της καρδιάς επικοινωνούσαν μεταξύ τους με πόρους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Γνώριζε την ύπαρξη των βαλβίδων της καρδιάς, τις οποίες ονόμαζε υμένες, καθώς και τη λειτουργία τους και τις κινήσεις της καρδιάς. Τέλος, υπέθεσε την αναστόμωση μεταξύ αρτηριών και φλεβών.

Συσχέτιζε το πεπτικό με το κυκλοφορικό σύστημα ως εξής. Πίστευε πως η τροφή πέπτεται στον στόμαχο και μετατρέπεται σε χυλό, ο οποίος μέσω του λεπτού εντέρου εισέρχεται στην πυλαία κυκλοφορία. Μέσω αυτής φτάνει στο ήπαρ και παράγεται το αίμα, το οποίο μέσω των φλεβών διανέμεται στο σώμα για την τροφοδοσία των οργάνων. Το υπόλοιπο αίμα μέσω των ηπατικών αρτηριών και της κάτω κοίλης φλέβας φτάνει στη δεξιά καρδιά και στη συνέχεια ένα μέρος του στους πνεύμονες μέσω της πνευμονικής αρτηρίας. Το υπόλοιπο αναμιγνύεται με το πνεύμα στην αριστερή κοιλία διασχίζοντας τους πόρους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Μάλιστα υποστήριξε ότι το πνεύμα εισέρχεται στην αριστερή κοιλία κατά τη διαστολή της καρδιάς. Τέλος το πνεύμα αναμεμιγμένο με το αίμα εισέρχεται στο αρτηριακό δίκτυο. Η θεωρία του Γαληνού επικράτησε για περίπου 1200 χρόνια, έως ότου τον 16ο αιώνα οι ανατομικές μελέτες του DaVinci και του Andreas Vesalius αναίρεσαν τη σχετική θεωρία, καθώς απέδειξαν την απουσία των μεσοκοιλιακών οπών.

Συμπερασματικά, ο Γαληνός ουσιαστικά υπήρξε ο θεμελιωτής της θεωρίας του κυκλοφορικού συστήματος, την οποία ολοκλήρωσε αιώνες αργότερα ο William Harvey. Δεν είναι τυχαίο ότι ο Harvey μνημονεύει συχνά τον Γαληνό ως εμπνευστή της θεωρίας του.

## 27. Η ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΣΤΑ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΓΛΩΣΣΑΣ: ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΥΠΟΜΝΗΣΗ

Νάτσης Κ,<sup>1</sup> Πιάγκου Μ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής, Ιατρική, Σχολή Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, <sup>2</sup>Εργαστήριο Ανατομίας, «Ανατομείο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Η αγγείωση της γλώσσας συντελείται, αμφοτερόπλευρα, από τη γλωσσική αρτηρία, η οποία αναστομώνεται με την υπογενειδία, κλάδο της προσωπικής αρτηρίας. Η ρίζα της γλώσσας αιματώνεται από ραχιαίους κλάδους της γλωσσικής αρτηρίας, κλάδους της ανιούσας υπερώιας αρτηρίας και της αμυγδαλικής αρτηρίας. Το σώμα της γλώσσας αγγειώνεται από την εν τω βάθει γλωσσική αρτηρία και φλέβα, η οποία σχηματίζει πλέγμα γύρω από την αρτηρία και από δορυφόρες φλέβες του υπογλωσσίου νεύρου. Η πρόσθια επιφάνεια του σώματος της γλώσσας αγγειώνεται από την υπογλώσσια αρτηρία και φλέβα. Η γλωσσική φλέβα (άνευ βαλβίδων) εκβάλλει στην έσω σφαγίτιδα φλέβα ή την κοινή προσωπική φλέβα και αναστομώνεται με τις φαρυγγικές και τις άνω θυρεοειδείς φλέβες.<sup>1</sup>

Τα λεμφαγγεία της γλώσσας διακρίνονται σε:

1. Πρόσθια ή κορυφαία, εκατέρωθεν του χαλινού της γλώσσας, τα οποία διά του γναθοϋοειδούς μυός εκβάλλουν στα υπογενεΐδια λεμφογάγγλια.
2. Πλάγια ή επιχειλία. Τα έξω επιχειλία (επί τα εκτός και έσω του υπογλωσσίου αδένου) διατριπνούν τον γναθοϋοειδή μυ και εκβάλλουν στα υπογνάθια λεμφογάγγλια, ενώ τα έσω επιχειλία, κατά μήκος της υπογλώσσιας και γλωσσικής αρτηρίας εκβάλλουν στα εν τω βάθει τραχηλικά λεμφογάγγλια.
3. Οπίσθια ή βασικά, τα οποία αποτελούνται από μία μέση μονοφυή ομάδα από χιαζόμενα λεμφαγγεία και δύο πλάγιες ομάδες λεμφογαγγλίων. Όλες οι ομάδες διατριπνούν τον φάρυγγα εκβάλλουν στα εν τω βάθει τραχηλικά λεμφογάγγλια.
4. Μεσαία, τα οποία διατριπνούν τον γναθοϋοειδή μυ και εκβάλλουν στα εν τω βάθει τραχηλικά λεμφογάγγλια.

Μικρά εμβόλιμα λεμφογάγγλια ανευρίσκονται στη γλώσσα (παραγλωσσικά και ενδογλωσσικά), τα οποία παρεμβάλλονται στη διαδρομή των λεμφαγγείων και συνοδεύουν τη γλωσσική αρτηρία και φλέβα.<sup>7</sup>

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της υπόμνησης είναι να τονίσει ότι ο καρκίνος της γλώσσας αναπτύσσεται πρωτογενώς μέσω των λεμφαγγείων και δευτερογενώς μέσω των φλεβών. Τα κακοήθη νεοπλασμάτα αρχικά αναπτύσσονται τοπικά στη γλώσσα, αλλά σταδιακά μεθίστανται στα λεμφογάγγλια της τραχηλικής αλυσίδας. Η συνηθέστερη (κύρια) οδός μετάστασης είναι από το διηθημένο σφαγιτιδοδιγαστροικό λεμφογάγγλιο (1ο λεμφογάγγλιο τραχηλικής αλυσίδας) προς τα εν τω βάθει τραχηλικά λεμφογάγγλια. Η μεταστατική προσβολή των λεμφογαγγλίων συμβαίνει προοδευτικά από τα ανώτερα στα κατώτερα εν τω βάθει τραχηλικά λεμφογάγγλια, χωρίς να αποκλείεται και η μετάσταση κατά άλματα (υπερπήδηση των ανώτερων τραχηλικών λεμφογαγγλίων και η απευθείας διήθηση των κατώτερων). Ο κίνδυνος των λεμφογαγγλιακών μεταστάσεων αυξάνεται, όσο πιο οπίσθια εντοπίζεται το κακόηθες νεόπλασμα στη στοματική κοιλότητα. Ο κίνδυνος μη διακριτών διηθημένων λεμφογαγγλίων στο οπίσθιο τριτημόριο της γλώσσας, το οπίσθιο έδαφος του στόματος και το πρόσθιο μέρος του στοματοφάρυγγα υπολογίζεται στο 25%.<sup>2</sup> Κακοήθη νεοπλασμάτα της μέσης μοίρας της γλώσσας (βάση της γλώσσας) μεθίστανται αμφοτερόπλευρα στα εν τω βάθει τραχηλικά λεμφογάγγλια.<sup>3-5</sup>

Η παρουσία διηθημένων τραχηλικών λεμφογαγγλίων αποτελεί τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα για την εκτίμηση της υποτροπής και την ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ασθενείς με ακανθοκυτταρικό καρκίνο της στοματικής κοιλότητας.

Ο εκλεκτικός χειρουργικός λεμφαδενικός καθαρισμός του τραχήλου κατά την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου είναι αναπόφευκτος ακόμα και αν δεν υπάρχουν ψηλαφητά λεμφογάγγλια στην τραχηλική περιοχή. Επειδή τα κακοήθη νεοπλασμάτα της γλώσσας μεθίστανται πρωτογενώς (λεμφική οδός) και δευτερογενώς (φλεβική οδός), η γνώση της τοπογραφικής σχέσης των τραχηλοπροσωπικών λεμφογαγγλιακών ομάδων είναι ουσιώδης για την κλινικοπαθολογική ερμηνεία της κακοήθειας. Συμπληρωματικά ο απεικονιστικός έλεγχος βοηθά στην ανάδειξη της επέκτασης του λεμφαγγειακού δικτύου στον βλενογόνο της γλώσσας<sup>5</sup> και δίνει συμπληρωματικές πληροφορίες για την πολυδύναμη κατεύθυνση της μεταστατικής διασποράς του καρκίνου της γλώσσας.

#### Βιβλιογραφία

1. Σκλαβούνος Γ. *Ανατομική του Ανθρώπου*. Τόμος τρίτος, έκδοση 3η. Εκδόσεις Ταρουσοπούλου, 1938:355-357
2. Nithya CS, Pandey M, Naik BR et al. Patterns of cervical metastasis from carcinoma of the oral tongue. *World J Surg Oncol* 2003, 1:10
3. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990, 160:405-409
4. Godden D, Ribeiro N, Hassanein K et al. Recurrent neck disease in oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2002, 60:748-753
5. Poli T, Massarelli B, Bianchi B et al. Role of intra operative sentinel lymph node biopsy in oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma: preliminary data. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003, 23:305-313

#### 28. ΤΟ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Γραμματικάκης Ι,<sup>1</sup> Δημακάκος Ε,<sup>2</sup> Καραμάνου Μ,<sup>3</sup> Ευτυχιάδης Χ,<sup>4</sup> Κασσάνος Δ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>3η Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αττικόν» Νοσοκομείο, <sup>2</sup>Αγγειολογικό Ιατρείο Ογκολογικής Μονάδας, Γ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», <sup>3</sup>Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής - Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, <sup>4</sup>Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής-Νοσοκομείο ΚΑΤ, Αθήνα

Ο Ιπποκράτης θεωρείται ο πατέρας της Ιατρικής. Γεννήθηκε στην Κω το 460 π.Χ. και πέθανε στη Λάρισα το 375 π.Χ. Ήταν απόγονος του Ασκληπιού. Πήρε τις πρώτες γνώσεις ιατρικής από τον πατέρα του, Ηρακλείδη, ο οποίος ήταν επίσης ιατρός και στη συνέχεια υπήρξε μαθητής του Γοργία και του Δημόκριτου. Αφού ολοκλήρωσε τις ιατρικές σπουδές του, ασκούσε την ιατρική στην Κω. Έκανε όμως και πολλά ταξίδια σε αρκετά μέρη της Ελλάδας. Η συλλογή των βιβλίων του ονομάζεται Ιπποκρατική Συλλογή

και περιλαμβάνει 60 βιβλία. Μεταξύ αυτών τα «Περί ανατομής» και «Περί καρδίας». Ο Ιπποκράτης είχε ασχοληθεί με τη μελέτη του καρδιαγγειακού συστήματος. Δεν εφάρμοζε νεκροτομές για θρησκευτικούς λόγους και οι γνώσεις του προέρχονταν κυρίως από τη μελέτη της ανατομίας σε ζώα και κατά τις διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις. Υποστήριζε ότι στον οργανισμό των ανθρώπων περιλαμβάνονται 4 χυμοί, οι οποίοι πρέπει να βρίσκονται σε ισορροπία ώστε το άτομο να είναι υγιές. Αυτοί οι χυμοί ήταν το αίμα, η κίτρινη και η μέλαινα χολή και το φλέγμα. Το αίμα αντιπροσώπευε τον θερμό και υγρό χυμό.

Κατά τον Ιπποκράτη, οι φλέβες περιείχαν το αίμα και οι αρτηρίες αέρα, γι' αυτό και αρχικά είχε ονομάσει αρτηρίες την τραχεία και τους βρόγχους. Πίστευε πως το αίμα παραγόταν στο ήπαρ και στη συνέχεια μέσω των φλεβών διανεμόταν στο σώμα. Έφτανε στην καρδιά μαζί με το πνεύμα, το οποίο μεταφερόταν εκεί με τις πνευμονικές φλέβες ή αρτηρίες. Από την καρδιά, το πνεύμα διανεμόταν στο σώμα με τις αρτηρίες, με αφετηρία την αριστερή κοιλία. Ανατομικά, ο Ιπποκράτης γνώριζε την ύπαρξη της αορτής, της κάτω κοίλης φλέβας, των μεγάλων αγγείων του τραχήλου, του θώρακα και της κοιλίας, καθώς και των κοιλιών της καρδιάς και των μηνονιδίων βαλβίδων.

Οι ιπποκρατικοί ιατροί είχαν αναφερθεί επιπλέον στον αιφνίδιο θάνατο, ενώ είχαν αναφέρει ως παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο την παχυσαρκία και είχαν παρακολουθήσει ασθενείς με στηθάγχη. Ήταν ο πρώτος που ανέφερε τον σφυγμό και τον παρακολούθησε. Διαπίστωσε διαφορές στον σφυγμό των ασθενών ανάλογα με την ηλικία τους, αλλά και κατά την ασθένεια, όπως για παράδειγμα στον πυρετό. Επιπλέον είχε διαπιστώσει αρρυθμία σε κάποιον από τους ασθενείς του. Τέλος, μέσω της κλινικής εξέτασης, διαπίστωσε το σημείο των ιπποκράτειων δακτύλων (πληκτροδακτυλία) που εμφανίζεται σε καρδιοπνευμονικά νοσήματα.

## 29. Ο ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣ ΦΡΟΥΡΟΣ ΣΤΟΝ ΠΡΩΙΜΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Γουδέλη Χ, Καρρέρ ΠΔ, Βαϊδάκης Δ, Παραουλάκης Ι, Δανηλάτος Γ, Τερζάκης Ε

*Γυναικολογική Κλινική, ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η διήθηση του λεμφαγγειακού χώρου στον καρκίνο του ενδομητρίου και του τραχήλου αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Ο παραορτο-πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός κρίνεται αναγκαίος χειρισμός κατά τη χειρουργική α-

ντιμετώπισή τους. Η διάγνωση μεταστατικής νόσου στους πυελικούς λεμφαδένες κυμαίνεται από 2–5% στα στάδια ΙΑ<sub>2</sub>/ΙΒ<sub>1</sub> κατά FIGO για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και 9–20% στα στάδια ΙC<sub>2</sub>, ΙC<sub>3</sub>/II κατά FIGO για τον καρκίνο του ενδομητρίου. Όμως, ο πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός αυξάνει τη νοσηρότητα των ασθενών, και ιδίως των παχύσαρκων και ηλικιωμένων. Συνεπώς, η ανίχνευση του λεμφαδένα φρουρού (ΛΦ) φαίνεται ότι κερδίζει έδαφος βιβλιογραφικά και σ' αυτά τα νοσήματα.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Στην κλινική μας εφαρμόζουμε τη μέθοδο ανίχνευσης ΛΦ σε γυναίκες με αρχόμενο καρκίνο τραχήλου και ενδομητρίου. Γίνεται αναγνώρισή του, εξαιρείται και αποστέλλεται προς βιοψία ξεχωριστά από τα υπόλοιπα παρασκευάσματα. Μετά από 10 εγχύσεις patenteblye 2,5%, διαλυμένου 50% σε φυσιολογικό ορό, στον τράχηλο (3η, 6η, 9η και 12η ώρα) τυποποιήσαμε την τεχνική ανίχνευσης. Μέχρι να γίνει μέθοδος εκλογής χειρουργικής αντιμετώπισης των πρώιμων σταδίων του καρκίνου του τραχήλου και ενδομητρίου, συνεχίζουμε τον παραορτο-πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η μέθοδος είναι ανεκτή απ' όλες τις γυναίκες. Ο μέσος χρόνος αναγνώρισης του ΛΦ είναι 10 min. Στις ασθενείς με καρκίνο τραχήλου αναγνωρίστηκαν κεχωρισμένοι λεμφαδένες σε ποσοστό 69%, ενώ σε αυτές με καρκίνο του ενδομητρίου οι ΛΦ εντοπίστηκαν σε ποσοστό 63%. Η ιστολογική εξέταση που ακολούθησε δεν περιείχε κανένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα των δειγμάτων με την ένδειξη ΛΦ στις ασθενείς με λεμφαδενική συμμετοχή της νόσου, επιβεβαιώνοντας τη βιβλιογραφική συμφωνία των αποτελεσμάτων του ΛΦ με τα τελικά ευρήματα της ιστολογικής εξέτασης, σε ποσοστό έως 100%.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Όπως συμβαίνει στον καρκίνο του μαστού και του αιδοίου, έτσι και στον καρκίνο του τραχήλου και του ενδομητρίου η βιοψία του ΛΦ εφαρμόζεται απλά και οικονομικά με καλά αποτελέσματα οριοθέτησης της λεμφαγγειακής συμμετοχής της νόσου. Εάν υπάρχει η δυνατότητα, το προεγχειρητικό σπινθηρογράφημα λεμφαγγείων και η έγχυση ισότοπου <sup>99m</sup>Tc και η ανίχνευση με γάμμα-κάμερα προ ή/και διεγχειρητικά, βελτιώνουν τη χαρτογράφηση των λεμφαδένων, αυξάνοντας την ευαισθησία της μεθόδου. Έτσι, σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου μειώνεται ο χειρουργικός χρόνος και η έκταση της επέμβασης χωρίς να επηρεάζεται η σταδιοποίηση της νόσου. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η ταχεία βιοψία του λεμφαδένα φρουρού μικρού μεγέθους πιθανώς στερεί την ακριβή διάγνωση μικροδιήθησης.

### 30. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΑΣΚΙΤΗ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΣΤΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΩΟΘΗΚΩΝ

Γραμματικάκης Ι,<sup>1</sup> Ευαγγελινάκης Ν,<sup>1</sup>  
Μπόλκας Β,<sup>1</sup> Δημακάκος Ε<sup>2</sup>

<sup>1</sup>3η Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αττικόν» Νοσοκομείο, <sup>2</sup>Αγγειολογικό Ιατρείο Ογκολογικής Μονάδας, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία», Αθήνα

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η ογκομείωση στον επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών (ΕΚΩ) αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής αντιμετώπισης, αλλά συνδέεται με μεγάλη μετεγχειρητική νοσηρότητα. Στις περισσότερες ασθενείς αναγνωρίζεται η παρουσία ασκίτη είτε αυτός είναι χυλώδης είτε διίδρωμα ή εξίδρωμα κατά τη διάρκεια ή πριν από την επέμβαση, αλλά δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσον η παρουσία του επηρεάζει τη μετεγχειρητική πορεία της ασθενούς.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ & ΜΕΘΟΔΟΣ:** Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 67 ασθενείς οι οποίες υπεβλήθησαν σε ογκομειωτική επέμβαση λόγω ΕΚΩ στη Γ' Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών από το 2007 έως και το 2011. Τα δεδομένα από το είδος της επέμβασης καθώς και από την παθολογοανατομική εξέταση συλλέγονταν συστηματικά, ενώ η παρουσία του ασκίτη τεκμηριώνονταν κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ορίστηκαν τρεις ομάδες μελέτης: Ομάδα Α: χωρίς καθόλου ασκίτη (N=32), ομάδα Β: με μικρή ποσότητα ασκίτη (<500 mL, N=24), και ομάδα Γ: με μεγάλη ποσότητα ασκίτη (>500 mL, N=11).

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η ομάδα Γ παρουσίασε στατιστικά σημαντικότερο κίνδυνο να υποβληθεί σε μετάγχιση με ερυθρά [μέση τιμή ομάδας Α: 0 (εύρος 0-2) έναντι ομάδας Β: 0 (εύρος 0-2) και ομάδας Γ: 3 (εύρος 1-4) φιάλες ερυθρών, P<0,001] ή με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα σε σχέση με την ομάδα Α [μέση τιμή ομάδας Α: 0 (εύρος 0-2) έναντι ομάδας Β: 0 (εύρος 0-4) και ομάδας Γ: 2 (εύρος 2-6) μονάδες πλάσματος, P<0,001]. Επίσης, στις ασθενείς με ασκίτη χορηγούνταν συχνότερα και σε μεγαλύτερες δόσεις αδρεναλίνη διεγχειρητικά και στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Στην ομάδα Α ο χρόνος παραμονής στη μονάδα εντατικής νοσηλείας ήταν χαμηλότερος σε σχέση τόσο με την ομάδα Β όσο και με την ομάδα Γ σε βαθμό στατιστικά σημαντικό [μέση τιμή ομάδας Α: 1 (εύρος 0-1) έναντι ομάδας Β: 1 (εύρος 0-2) και ομάδας Γ: 2 (εύρος 1-5) ημέρες νοσηλείας, P<0,001]. Ο συνολικός χρόνος νοσηλείας ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα Γ σε σχέση με την ομάδα Α [μέση τιμή ομάδας Α: 16 (εύρος 13-20) έναντι ομάδας Β: 17 (εύρος 14-22) και ομάδας Γ: 21 (εύρος 17-41) ημέρες

νοσηλείας, P=0,004). Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές ήταν επίσης αυξημένες στην ομάδα που διεγχειρητικά διαγιγνώσκονταν με ασκίτη (P=0,007).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η παρουσία σημαντικής ποσότητας ασκίτη, διεγχειρητικά κατά τη χειρουργική ογκομείωση σε ΕΚΩ, συσχετίζεται με μεγαλύτερο αριθμό μεταγγίσεων, ενώ η διάρκεια παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας καθώς και στο νοσοκομείο είναι επίσης σημαντικά αυξημένες.

### 31. GASPARE ASELLI (1581-1626), JEAN PECQUET (1622-1674) ΚΑΙ THOMAS BARTHOLIN (1616-1680): ΤΡΕΙΣ ΠΡΩΤΟΠΟΡΟΙ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Μαρινέλη Φ, Καραμάνου Μ, Γκρίτζαλης Κ, Ανδρούτσος Γ

Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Οι μεγάλες ανακαλύψεις στην ανατομία κατά τη διάρκεια του 16ου αιώνα έδωσαν ώθηση στην πρόοδο της φυσιολογίας, που θα αναγεννηθεί τον 17ο αιώνα: τον αιώνα της επιστήμης και των μεγάλων ανακαλύψεων. Η επιστημονική μέθοδος επιβάλλεται επιδιώκοντας την αποτίναξη της παραδοσιακής συντήρησης και την οικοδόμηση μιας νέας ιατρικής, μακριά από τα δόγματα του Γαληνού και του Μεσαίωνα. Ο Ιταλός ανατόμος Gaspare Aselli ανακαλύπτει τυχαία κατά την ανατομή ενός σκύλου, λευκόχρους διακλαδώσεις που ονόμασε *venae albae et lacteae*, τα χυλοφόρα αγγεία, πιστεύοντας λανθασμένα ότι καταλήγουν στο πάγκρεας. Λίγα χρόνια αργότερα ο Jean Pecquet στο έργο του *Experimenta Nova Anatomica*, θα περιγράψει τη λεμφική κυκλοφορία και θα ανακαλύψει τον θωρακικό πόρο, ενώ το έργο του θα ολοκληρωθεί το 1652 από τον Δανό ιατρό Thomas Bartholin (1616-1680) που θα εισαγάγει για πρώτη φορά τον όρο λεμφικό δίκτυο, περιγράφοντας τη λεμφική κυκλοφορία στον άνθρωπο και συμβάλλοντας καθοριστικά στη μελέτη του λεμφικού συστήματος.

### 32. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΧΕΙΡΟΜΑΛΑΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΡΧΑΙΟΤΗΤΑ: ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΤΟΥ ΔΙΟΣΚΟΥΡΙΔΗ

Γραμματικάκης Ι,<sup>1</sup> Δημακάκος Ε,<sup>2</sup> Κασσάνος Δ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>3η Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αττικόν» Νοσοκομείο, <sup>2</sup>Αγγειολογικό Ιατρείο Ογκολογικής Μονάδας, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία», Αθήνα

Σε πολλές περιπτώσεις της Αρχαίας Ελληνικής Γραμματείας γίνεται εκτενής αναφορά στη θεραπευ-

τική εφαρμογή των εντριβών-μαλάξεων, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις κακώσεων. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι αναφορές σε έργα των Αριστοφάνη, Ξενοφώντα, Πλάτωνα, Πλουτάρχου, Θεόφραστου, Παισαρνίου, Αρεταίου, με σημαντικότερο εκπρόσωπο τον Διοσκουρίδη.

Ο Πεδάνιος Διοσκουρίδης (40–90 μ.Χ.) γεννήθηκε στην Ανάζαρβο της Κιλικίας. Το όνομά του Πεδάνιος το απέκτησε όταν υιοθετήθηκε από Ρωμαίο της οικογένειας των Πεδανίων για να αποκτήσει δικαιώματα Ρωμαίου πολίτη. Σπούδασε στην Ταρσό και από τα πρώτα χρόνια ασχολήθηκε με τη μελέτη των φαρμακευτικών ιδιοτήτων των διαφόρων φυτών, αντικείμενο με το οποίο ασχολήθηκε συστηματικά, ιδιαίτερα με τη συμμετοχή του ως ιατρός στις εκστρατείες των Ρωμαίων. Ο Διοσκουρίδης περιέγραψε τη φαρμακευτική δράση πάνω από 1000 ουσιών, κατατάσσοντας τις ουσίες αυτές όχι αλφαβητικά –όπως συναντάμε αργότερα σε αντίγραφα ή μεταφράσεις του έργου του– αλλά σε κατηγορίες ανάλογα με τα χαρακτηριστικά και τη δραστηριότητά τους. Από τα πλέον γνωστά έργα του είναι το «Περί ύλης ιατρικής» ή «De materia medica». Μερικές από τις αναφορές του είναι οι ακόλουθες: *Ίριδα η Ιλλυρική*: Ο Διοσκουρίδης αναφέρεται εκτενώς στην περιγραφή του φυτού αλλά και στην επεξεργασία του από την οποία προκύπτουν ουσίες με αποιδηματική, μυοχαλαρωτική και θερμαντική δράση «...μείγνυνται δε και πεσσοί και μαλάγματι και ακόποις...». *Βάλαμο*: Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται, πρόκειται για γαλάκτωμα με έντονη θερμαντική και καταπραυντική δράση, κατάλληλο για περιπτώσεις ρίγους. *Κέδρος*: Ο Διοσκουρίδης αναφέρεται εκτενώς στα χαρακτηριστικά του δένδρου αυτού, το οποίο παράγει ένα παχύ και διαυγές έλαιο κατάλληλο για τη θεραπεία της ψώρας των σκύλων και των βοοειδών: «...θεραπεύει δε ιδίως το ελαιον και τας επί των τετραπόδων ψώρας και κυνών και βοών καταχρώμενον...». *Δάφνη*: Ενδείκνυται για την παρασκευή θερμαντικών και αποιδηματικών αλοιφών. *Πανάκεια του Ηρακλέους*: Περιγράφεται ως αρωματικό και καυστικό φυτό, το γαλάκτωμα του οποίου επαλείφεται σε περιπτώσεις ισχιαλγίας. *Μυρτέλαιο*: Χαρακτηρίζεται από στυπτικές και σκληρυντικές ιδιότητες και εφαρμόζεται σε κακώσεις των αρθρώσεων με παυσίπονη και αποιδηματική δράση. *Λάδι*: Εφαρμόζεται σε περιπτώσεις ραγάδων και κονδυλωμάτων του δέρματος με θερμαντικές και μαλακτικές ιδιότητες. Εξάλλου, είναι γνωστή η ευρεία εφαρμογή του λαδιού στην αρχαιότητα, ήδη από τους ομηρικούς χρόνους, στην ιατρική πράξη.

Άλλα βότανα από τα οποία ο Διοσκουρίδης περιγράφει την παρασκευή σκευασμάτων για την αποιδηματική και καταπραυντική χρήση τους σε μαλάξεις είναι η κελτική νάρδος (που φύεται στις Άλπεις και στην

Ίστρια), το λαδόμελο από τη Συρία, τα βρύα, το σαμψύχινο μύρο, το γλεύκινο μύρο, η λιβανωτίδα κ.ά.

### 33. ΛΙΠΟΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ

**Κουράκος Π, Καστανά Ο**

*Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»*

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών η χειρουργική θεραπεία του λεμφοιδήματος έχει κερδίσει σημαντική θέση στις μεθόδους θεραπείας της νόσου ως μια αποτελεσματική θεραπεία, ειδικά σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς λεμφοιδήματος –κυρίως μετά από λεμφαδενικούς καθαρισμούς– αλλά και στο επίκτητο λεμφοίδημα. Η χειρουργική θεραπεία μπορεί να δράσει συμπληρωματικά για λεμφοίδημα σταδίου 2–5, αλλά και προληπτικά για λεμφοίδημα σταδίου 4–6. Οι κύριες χειρουργικές τεχνικές που έχουν προταθεί για το λεμφοίδημα είναι η δερματολιπεκτομές, η λιποαναρρόφηση, η επανορθωτική μικροχειρουργική με αναστομώσεις και τελευταία η μεταμόσχευση λεμφαδενικών ομάδων.

Η λιποαναρρόφηση είναι μια χειρουργική τεχνική που πρωτοπεριγράφηκε το 1970 από τον Illuz. Είναι μια άριστη μέθοδος χειρουργικής αποκατάστασης τοπικών δυσμορφιών από αυξημένη εναπόθεση λίπους, με μόνιμα αποτελέσματα. Πραγματοποιείται υπό τοπική αναισθησία και μέθη –συνήθως– με την εισαγωγή μεταλλικού σωλήνα (κάνουλας) μέσα από μικρές τομές για την αναρρόφηση του υποδόριου λίπους. Η εφαρμογή αυτής της τεχνικής έχει διαδοθεί από τον Dr. Brojson στη Σουηδία ως ένα αποτελεσματικό μέσο για την απομάκρυνση της περίσσειας λιπώδους ιστού στα λεμφοιδήματα. Είναι η λιγότερο επεμβατική μέθοδος για την απομάκρυνση του υποδόριου λίπους και συνοδεύεται με τις λιγότερες επιπλοκές. Η φυσιολογική βάση που υποστηρίζει τη λιποαναρρόφηση ως μια αποτελεσματική θεραπεία για το λεμφοίδημα, στηρίζεται στο ότι οι υπερβολικές εναποθέσεις λιπώδους ιστού έχει αποδειχθεί να συμβάλλουν περισσότερο στην εξέλιξη του λεμφοιδήματος από ό,τι άλλοι παράγοντες. Οι κύριες επιπλοκές της λιποαναρρόφησης είναι το αιμάτωμα, η καταστροφή υγιών λεμφαγγείων και ο κίνδυνος εμβολής. Η επέμβαση γίνεται πάντα με την παρουσία αναισθησιολόγου και η ποσότητα αναρροφούμενου λίπους δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα επιτρεπτά όρια. Μετεγχειρητικά, ο ασθενής θα πρέπει να φορά ειδικά πιεστικά ενδύματα για περίπου 4–6 εβδομάδες.

Η λιποαναρρόφηση ως προτεινόμενη θεραπεία για το λεμφοίδημα είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στη φάρμα του ιατρού, καθώς φαίνεται να προσφέρει ειδικά σε δευτεροπαθή λεμφοιδήματα.

#### 34. ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΝΕΚΡΩΜΑΤΩΝ

**Κουράκος Π, Σταμπολίδης Ν, Ζώτου Αικ, Παλλαντζάς Αθ, Χαρχαρίδου Μ, Βασιλόπουλος Γ, Καστανά Ο**

*Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα*

Ο καθαρισμός του τραύματος και η απομάκρυνση των νεκρωμένων ιστών αποτελεί πρώτιστο μέλημα του θεράποντα ιατρού. Με τον καθαρισμό αφαιρούνται νεκρωμένοι ή μολυσματικοί ιστοί που αποτελούνται από ινώδη στοιχεία, νουκλεοπρωτεΐνες, κολλαγόνο και ελαστίνη. Αυτά τα υλικά παρεμβαίνουν στη φυσιολογική διαδικασία της επούλωσης, προάγοντας την ανάπτυξη μικροβίων και δρουν ως φυσικός φραγμός. Επίσης με την αφαίρεση των νεκρωμάτων επιτυγχάνεται η ρύθμιση του οιδήματος με ταυτόχρονη μείωση του εξιδρώματος της πάσχουσας περιοχής.

Η αφαίρεση των νεκρωμάτων του δέρματος και των υποκειμένων ιστών πρέπει να αποτελεί τον κύριο στόχο του χειρουργού, διότι η παραμονή ιστών και στοιχείων στερούμενων αιμάτωσης θα αποτελέσουν εστίες λοίμωξης, η οποία θα οδηγή-

σει στη φλεγμονή του οξέως ή χρόνιου τραύματος και ακολούθως στη σήψη και την απειλή της ζωής του ασθενούς.

Η αφαίρεση των νεκρωτικών ιστών μειώνει την επιμόλυνση του τραύματος και προάγει την επούλωσή του, με διέγερση της ανάπτυξης κοκκιώδους ιστού και μετανάστευση των επιθηλιακών κυττάρων από την περιφέρεια του τραύματος προς το κέντρο.

Υπάρχουν διάφοροι μέθοδοι αφαίρεσης των νεκρωμάτων:

1. Ο χειρουργικός καθαρισμός με νυστέρι ή ψαλίδι.
2. Ο ενζυμικός καθαρισμός
3. Ο υδροχειρουργικός καθαρισμός.
4. Οι προνύμφες (maggots).
5. Ο καθαρισμός με υπερήχους.

Κάθε μέθοδος έχει τα πλεονεκτήματά της και τα μειονεκτήματά της. Καλόν είναι οι ιατροί και νοσηλευτές που ασχολούνται με τα οξέα και χρόνια τραύματα να γνωρίζουν αυτές τις μεθόδους και να επιλέγουν την κατάλληλη προσωποποιημένη μέθοδο για τον κάθε ασθενή.

Παρουσιάζονται ασθενείς του τμήματος Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής όπου εφαρμόστηκαν όλες σχεδόν οι μέθοδοι και τα αποτελέσματά τους.

Η ΙΑΤΡΙΚΗ, έκδοση της Εταιρείας Ιατρικών Σπουδών, έχει στόχο τη συνεχή επιμόρφωση των ιατρών και επιθυμεί να προβάλλει περισσότερο εργασίες με θέματα που αφορούν στην παθογένεια, στη διάγνωση και στη θεραπεία. Για την πραγμάτωση αυτού του σκοπού δημοσιεύονται στο περιοδικό:

**1. Άρθρα Σύνταξης:** Σύντομα ανασκοπικά άρθρα σε επίκαιρα ή και αμφιλεγόμενα θέματα, χωρίς περιλήψη (με έως και τρεις λέξεις κλειδιά), τα οποία γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη γνώμη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα.

**2. Ανασκοπήσεις:** Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται οι σύγχρονες απόψεις. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις μέχρι τριών συγγραφέων.

**3. Ερευνητικές εργασίες:** Κλινικές δοκιμές, πειραματικές, και επιδημιολογικές μελέτες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο να περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα αποτελέσματα (εξαιρούνται τα δημοσιευμένα ως περιλήψεις ανακοινώσεων). Με το δεδομένο ότι η ΙΑΤΡΙΚΗ είναι γενικό ιατρικό περιοδικό, η συντακτική επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να απορρίψει εξαιρετικά εξειδικευμένες μελέτες, κατάλληλες μόνο για ειδικά περιοδικά. Οι κλινικές και οι επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν στον ελληνικό πληθυσμό και έχουν γενικότερο ενδιαφέρον δημοσιεύονται κατά προτεραιότητα. Κατ' εξαίρεση και μετά από απόφαση της Συντακτικής Επιτροπής δύνανται να δημοσιευθούν αυτούσιες ερευνητικές εργασίες Ελλήνων ιατρών που δημοσιεύθηκαν σε έγκριτα περιοδικά του εξωτερικού και που τα αποτελέσματά τους αφορούν άμεσα στον ελληνικό χώρο. Οι ανωτέρω εργασίες μεταφράζονται με τη φροντίδα των συγγραφέων οι οποίοι και μεριμνούν για την εξασφάλιση γραπτής άδειας των εχόντων τα πνευματικά δικαιώματα.

**4. Κλινικές απόψεις:** Διαγνωστική, θεραπευτική και επιδημιολογική προσέγγιση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, με δεδομένα υπέρ και κατά παρουσιαζόμενα κατά προτίμηση με τη μορφή αλγορίθμου.

**5. Κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις (ΚΠΑΣ):** Δημοσιεύονται κατόπιν προσκλήσεως από τη Συντακτική Επιτροπή προς τους οργανωτές των τακτικών κλινικοπαθολογοανατομικών συζητήσεων που γίνονται στα μεγάλα νοσοκομεία. Η δημοσίευση γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη των ιατρών (κλινικών και εργαστηριακών) που παρουσιάζουν το περιστατικό, του συζητητή και των οργανωτών. Το προς δημοσίευση κείμενο δεν πρέπει να αποτελεί απλή απομαγνητοφώνηση της εκδήλωσης. Ειδικά η συζήτηση πρέπει να υποστηρίζεται και από ανάλογη βιβλιογραφία, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο των βιβλιογραφικών παραπομπών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα της κρίσης του υποβαλλομένου προς δημοσίευση κειμένου. Στο κείμενο πρέπει να αναφέρεται η κλινική ή το νοσοκομείο που οργανώνει την ΚΠΑΣ, η κλινική που παρουσιάζει το περιστατικό, το όνομα τού/τών ιατρών που παρουσιάζουν το περιστατικό (το ανώτερο μέχρι δύο ονόματα), το όνομα του συζητητή και τα ονόματα των εργαστηριακών και κλινικών ιατρών που συνέβαλαν στη διάγνωση, με τη σειρά παρουσίας εκάστου. Η καταχώρηση και η βιβλιογραφική παραπομπή σε ΚΠΑΣ δεν γίνεται με τα ονόματα των συμμετεχόντων σε αυτή, αλλά με τον αριθμό του τεύχους και το έτος δημοσίευσης αυτής. Για την καλύτερη αναζήτηση της ΚΠΑΣ συνιστάται η χρησιμοποίηση ενός μικρής έκτασης τίτλου, π.χ. Ηπατοσπληνομεγαλία και πανκυτταροπενία σε ασθενή με πυρετό. Ιατρική 1996, 70:151-156. Το κείμενο μπορεί να περιλαμβάνει και ερωτήσεις του ακροατηρίου.

**6. Επίκαιρα θέματα:** Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.

**7. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις:** Γίνονται δεκτά άρθρα (μέχρι 6 συγγραφείς), εφόσον αφορούν σε νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα, εφαρμοστήκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια και έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδευση με ελεγμένο το αποτέλεσμα.

**8. Γενικά θέματα,** τα οποία σχετίζονται με τις επιστήμες υγείας και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του περιοδικού. Οι συγγραφείς δεν μπορεί να είναι περισσότεροι των δύο.

**9. Εικόνες στην Κλινική Ιατρική:** Δημοσιεύονται 1-2 φωτογραφίες καλής ποιότητας με συνοδό ερμηνευτικό βραχύ κείμενο και σχόλιο (έως 200 λέξεις) περιπτώσεων με ιδιαίτερο κλινικό (διαγνωστικό ή θεραπευτικό) ενδιαφέρον. Βραχύς τίτλος, μέχρι τρεις λέξεις κλειδιά και έως τρεις συγγραφείς.

**10. Σεμινάρια, στρογγυλά τραπέζια.**

**11. Βιβλιοπαραρτήσεις:** Αναφέρονται ο τίτλος του βιβλίου, οι συγγραφείς, η χρονολογία και ο τόπος έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος και η τιμή πώλησης.

**12. Γράμματα προς τη Σύνταξη:** Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λπ. Δημοσιεύονται ανυπόγραφα.

**Προηγούμενη ή ταυτόχρονη δημοσίευση:** Τα άρθρα, που υποβάλλονται στην ΙΑΤΡΙΚΗ, θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Δημοσιεύονται, όμως, τελικά αποτελέσματα εργασιών, που δημοσιεύθηκαν ως πρόδρομες ανακοινώσεις. Ο συγγραφέας πρέπει οπωσδήποτε να αναφέρει στη συνοδευτική επιστολή, αν η εργασία έχει υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό ή αν έχει κατά οποιονδήποτε τρόπο δημοσιευθεί εν μέρει ή στο σύνολο. Στην τελευταία περίπτωση, πρέπει να συνοποβάλλονται αντίγραφα των δημοσιεύσεων αυτών, για να εκτιμηθεί ορθότερα το θέμα της διπλής δημοσίευσης.

**Υποβολή εργασιών:** Γίνονται δεκτές εργασίες μόνο στην ελληνική γλώσσα. Όλα τα χειρόγραφα συνοδεύονται από επιστολή, που υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η συνοδευτική επιστολή πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί και από όλους τους υπόλοιπους συγγραφείς, οι οποίοι και συνυπογράφουν την επιστολή και ότι τα πνευματικά δικαιώματα μεταβιβάζονται στο περιοδικό. Σε περίπτωση υποβολής ερευνητικής εργασίας δημοσιευμένης σε περιοδικό του εξωτερικού για αναδημοσίευση, θα τονίζεται ρητά ότι οι συγγραφείς έχουν εξασφαλίσει την έγγραφη άδεια των εχόντων τα πνευματικά δικαιώματα, η οποία και θα επισυνάπτεται. Τα προς δημοσίευση άρθρα υποβάλλονται σε τρία αντίγραφα (συμπεριλαμβανομένων και των εικόνων), ένα πλήρες και δύο χωρίς να αναφέρονται τα ονόματα των συγγραφέων και το νοσοκομείο, η κλινική ή το εργαστήριο προέλευσής των. Για την ταχύτερη διεκπεραίωση της κρίσης συνιστάται επιπροσθέτως, η υποβολή του πλήρους άρθρου και σε ηλεκτρονική μορφή. Όταν η εργασία γίνει αποδεκτή, το τελικό διορθωμένο κείμενο υποβάλλεται σε δύο πλήρη αντίγραφα με όλα τα στοιχεία της εργασίας (ονόματα συγγραφέων και προέλευση) καθώς και σε στοιχεία κλινικής μορφή. Ό,τι δημοσιεύεται στην ΙΑΤΡΙΚΗ δεν επιτρέπεται να αναδημοσιευθεί χωρίς γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης στη διεύθυνση: ΙΑΤΡΙΚΗ, Διευθυντή Σύνταξης, Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα.

**Έκταση άρθρων:** Τα άρθρα σύνταξης δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1000 λέξεις. Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 6000 λέξεις. Η Σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα δημοσίευσης ανασκοπήσεων με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες πρέπει να είναι συντομότερες και γενικά να μην υπερβαίνουν τις 3000 λέξεις. Οι κλινικές απόψεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1500 λέξεις, τα επίκαιρα θέματα και οι περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 1000 λέξεις και τα γράμματα προς τη Σύνταξη τις 400.

**Δομή του κειμένου:** Η ΙΑΤΡΙΚΗ έχει αποδεχθεί τις Ομοίμορφες Απαιτήσεις για τα Βιοϊατρικά Περιοδικά (σύστημα Vancouver) και οι οδηγίες της προς τους συγγραφείς είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις αυτές. Τα κείμενα πρέπει να δακτυλογραφούνται σε διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί συνηθισμένων διαστάσεων (ISO A4 210x297 mm), με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 cm. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστές σελίδες για τον τίτλο, την περιλήψη και τις λέξεις-κλειδιά, το κυρίως κείμενο, τις ευχαριστίες, τη βιβλιογραφία, τους πίνακες και τους τίτλους των εικόνων.

**Σελίδα τίτλου:** Περιλαμβάνει (α) τον τίτλο του άρθρου (μέχρι 12 λέξεις), (β) βραχύ τίτλο (όχι μεγαλύτερο των 50 χαρακτήρων), ονόματα συγγραφέων (στην ονομαστική) και τίτλο, (γ) το νοσοκομείο (ή νοσοκομεία), την κλινική (ή κλινικές), το εργαστήριο (ή εργαστήρια) όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία, (δ) πλήρη ταχυδρομική διεύθυνση και αριθμό τηλεφώνου, FAX και e-mail του υπεύθυνου για επικοινωνία συγγραφέα. Σε περίπτωση αναδημοσίευσης ερευνητικής εργασίας θα αναγράφεται επιπλέον ο πρωτότυπος τίτλος, το περιοδικό στο οποίο δημοσιεύθηκε καθώς και το έτος, ο τόμος και οι σελίδες του περιοδικού.

**Περιλήψη και λέξεις ευρητηρίου:** Οι περιλήψεις των ανασκοπήσεων και των ερευνητικών εργασιών πρέπει να αποτελούνται το πολύ από 200 λέξεις, ενώ αυτές των επίκαιρων θεμάτων και των περιγραφών περιπτώσεων ασθενών, το πολύ από 150 λέξεις. Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), οι οποίες αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα: Σκοπός,

Υλικό-Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Μετά την περιλήψη παρατίθενται 3–10 λέξεις κλειδιά. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους που χρησιμοποιεί το Index Medicus-MESH Ελλάς, Έκδοση ΕΙΣ, ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

**Κείμενο:** Οι ερευνητικές εργασίες αποτελούνται συνήθως από τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό ή ασθενείς και μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση. Η εισαγωγή περιλαμβάνει τις απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές και αναφέρει τον λόγο για τον οποίο πραγματοποιήθηκε η εργασία.

Στη μεθοδολογία περιγράφεται το πρωτόκολλο, με βάση το οποίο εξελίχθηκε η έρευνα. Αναφέρονται λεπτομερώς ο τρόπος επιλογής ασθενών ή οποιουδήποτε υλικού, καθώς και η μέθοδος η οποία εφαρμόστηκε, ώστε η ίδια έρευνα να μπορεί να αναπαραχθεί από μελλοντικούς ερευνητές. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν σε ανθρώπους, πρέπει να τονίζεται ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη πρέπει να αναφέρονται με την κοινωχρήστη ονομασία τους. Περιγράφεται το υλικό που αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης και το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με τα στατιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν.

Στο επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ολοκληρωμένα, αλλά σύντομα. Όσα αναφέρονται σε πίνακες, δεν επαναλαμβάνονται στο κείμενο.

Στη συζήτηση μπορεί να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων ομοειδών εργασιών και περιγράφονται οι προοπτικές που διανοίγονται με τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς και τα τελικά συμπεράσματα. Δεν επαναλαμβάνονται όσα έχουν αναφερθεί στα αποτελέσματα, τα οποία πρέπει να συνδέονται με τους στόχους της μελέτης. Πρέπει να αποφεύγονται αυθαίρετα συμπεράσματα, τα οποία δεν τεκμηριώνονται με τα αποτελέσματα της εργασίας.

Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών προηγείται η εισαγωγή και ακολουθούν η περιγραφή της περιπτώσεως και η συζήτηση. Στα υπόλοιπα είδη άρθρων, το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα.

**Ευχαριστίες:** Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, τα οποία έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.

**Βιβλιογραφικές παραπομπές:** Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο του πρώτου συγγραφέα ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Έλληνες συγγραφείς «και συν». Εφόσον οι συγγραφείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται η λέξη «και».

Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου –και μόνον αυτές– πρέπει να υπάρχουν στον βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελειώς απαραίτητο. Στις ανασκοπήσεις, οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επίκαιρα θέματα, άρθρα Σύνταξης) πρέπει να αναφέρονται μέχρι 10 άρθρα ή μονογραφίες, για τα οποία ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη για το θέμα. Τα γράμματα προς τη Σύνταξη δεν πρέπει να έχουν περισσότερες από 5 βιβλιογραφικές παραπομπές.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικά, με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σειρά των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι 3 (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του τίτλου του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης: π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY et al. *Electrogastric study of patients with unexplained nausea. Gastroenterology* 1980, 79:311–314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως, σημειώνεται η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous. Π.χ. *Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J* 1981, 283:628

Παραπομπές οι οποίες αναφέρονται σε εργασίες που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. π.χ. *Blood* 1996, 54(Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το *Index Medicus*. Δεν τοποθετούνται τελείες στα ακρώνυμα των συγγραφέων και στις συντμήσεις των περιοδικών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στον βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης,

η εκδότης, η πόλη έκδοσης, το έτος και οι σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Παπαβασιλείου ΙΘ. *Πρωτόζωα. Στο: Παθολογικοί μύκητες και παράσιτα. ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1983:67–113.*

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο συγγραμματος το οποίο έχει γραφεί από άλλο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Weinstein L, Swartz MN. *Pathogenic properties of invading microorganisms. In: (Στο): Sodeman WA (ed) (ή eds ή Συντ.) Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457–472.*

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και «προσωπικές επικοινωνίες» δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφικές παραπομπές. Άρθρα, τα οποία έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να περιληφθούν στη βιβλιογραφία. Στην τελευταία περίπτωση, μετά τη συντομογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη «υπό δημοσίευση».

Η αναφορά της ελληνικής βιβλιογραφίας είναι υποχρεωτική και είναι δυνατή να αναζητηθεί από τη Ελληνική Βάση Ιατρικής Βιβλιογραφίας (ΙΑΤΡΟΤΕΚ), [www.iatrotek.org](http://www.iatrotek.org)

**Αγγλική περιλήψη:** Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων και την ιδιότητά τους, τον τίτλο της εργασίας και το ίδρυμα ή το εργαστήριο από το οποίο προέρχεται η εργασία. Η περιλήψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 λέξεις. Η δομή, η έκταση, το περιεχόμενο και οι λέξεις κλειδιά της αγγλικής περιλήψης πρέπει να είναι αντίστοιχα αυτών της ελληνικής περιλήψης. Η ποιότητα των αγγλικών περιλήψεων πρέπει να είναι αρκετά ικανοποιητική, επειδή αποτελεί σημαντικό κριτήριο αποδοχής του περιοδικού στους διεθνείς καταλόγους βιοϊατρικών περιοδικών.

**Αρίθμηση κεφαλαίων σε ανασκοπήσεις, επίκαιρα θέματα:** Όλα τα κεφάλαια αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς: 1, 2, 3 κ.λπ. Τα υποκεφάλαια φέρουν τον αριθμό του αρχικού κεφαλαίου, τελεία και ακολουθεί ο αριθμός του υποκεφαλαίου: 1.1., 1.2. ή 1.1.1., 1.2.1. κ.ο.κ.

**Πίνακες:** Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε χωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική σύντομη επεξήγηση, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητο να καταφύγει ο αναγνώστης στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική σύντομη επεξεργασία. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών, καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις, γίνονται στο τέλος του πίνακα.

**Εικόνες:** Τα σχήματα, σχεδιασμένα με σινική μελάνη ή σε υπολογιστή και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, ώστε να είναι κατάλληλα για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφονται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και οι συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό που αντιστοιχεί στην εικόνα, σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων, συμβουλευθείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπο δεν πρέπει να φαίνεται. Στην αντίθετη περίπτωση, επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

**Ονοματολογία και μονάδες μέτρησης:** Προκειμένου για την επιλογή των όρων και των ονομάτων (ουσιών, οντοτήτων, οργανισμών, νοσημάτων κ.λπ.), κρίνεται σκόπιμο οι συγγραφείς να συμβουλευτούν το Λεξιλόγιο Βιοϊατρικής Ορολογίας, MeSH-ΕΛΛΑΣ. Έκδοση ΙΑΤΡΟΤΕΚ, Αθήνα, 1991. Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκοσμίως παραδεκτούς τίτλους και τις μονάδες μετρήσεων του SI. Για λεπτομέρειες, βλέπε *ΙΑΤΡΙΚΗ* 1980, 37:139.

**Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών:** Πραγματοποιείται μία φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

**Ανάτυπα:** Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εκδοτική εταιρεία ΒΗΤΑ. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τη διόρθωση των δοκιμών.

Χειρόγραφα εργασιών τα οποία δημοσιεύονται, δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

Για όλες τις δημοσιευόμενες εργασίες, εκτός των Άρθρων Σύνταξης, οι συγγραφείς θα καταβάλουν το ποσό των 50,00 ευρώ (για κάθε εργασία), για την κάλυψη των εξόδων διεκπεραίωσης και τεκμηρίωσης αυτών στις Ιατρικές Βάσεις Δεδομένων. Το ποσό θα καταβάλλεται με την υποβολή του τελικού εγκεκριμένου και διορθωμένου κειμένου στην ΕΙΣ.

The medical journal IATRIKI, edited by the Society for Medical Studies, aims at the continuous education of doctors. To this purpose it is looking to promote scientific papers dealing with pathogenesis, diagnosis and treatment by publishing the following sections:

**1. Editorials:** Brief review articles on current and/or ambiguous topics, written after invitation of the Editorial Board. When expressing views of the Editorial Board, they are anonymous. Three key-words should be listed.

**2. Reviews:** Detailed surveys of medical subjects with the emphasis on current points of view, written by no more than three authors.

**3. Original papers:** Reports on clinical trials or experimental work and epidemiological prospective or retrospective research, based on a research protocol described in detail in the methodology section. The results of the study should not have been previously published (except in abstract form). IATRIKI is a general medical journal. Therefore, the editorial board has the right to reject papers with very limited general interest, suitable only to specialized medical journals. Clinical and epidemiological studies with particular interest to Greek healthcare workers will be given priority. Quite exceptionally original papers published in distinguished foreign journals by Greek doctors especially when their results are relevant for the Greek medical community can be republished in IATRIKI after been approved by the Editorial Board. These papers must be translated by the authors, who also have to obtain written permission by the copyright owners.

**4. Clinical points of view:** A diagnostic, therapeutic or epidemiological approach to several pathologic conditions; the data for and against should be in algorithmic form.

**5. Clinicopathological conferences (CPC):** They are published after invitation of the Editorial Board to the organizers of the fixed CPCs that take place in the big hospitals. The doctors presenting the case (both clinicians and laboratory), the discussant and the organizers must all agree to the publication. The text submitted should not be a mere transcription of a tape recording. In particular, the discussion should be supported by references, according to the respective guidelines. The Editorial Board retains the right to submit the text to peer review. The name of the clinic or hospital that organizes the CPC, the name of the department that presents the case, the name(s) of the doctor(s) that present the case (up to two names), the name of the discussant and the names of the clinicians or laboratory doctors that contributed to the diagnosis must be cited in order of presentation. The indexing and reference of the CPC is done by issue number of the journal and year of publication. Names are not cited. To help more efficient search of a CPC, a brief title should be used, e.g. Hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient with fever. *IATRIKI* 1996, 70:151–156. The text may also contain questions made by the audience.

**6. Annotations:** Brief reviews of the most recent concepts of a particular subject.

**7. Case reports:** Reports on new or very rare diseases, new diagnostic criteria or new therapeutic methods with proven results. Up to six authors may sign the paper.

**8. General articles,** related to the life sciences, but not relevant to any of the other categories. They should also be signed by up to two authors.

**9. Images in clinical practice:** 1–2 photographs of good quality accompanied by a brief explanatory text (150 words) of cases with a special clinical (diagnostic or therapeutic) interest. They should have a brief title and be signed by up to three authors. Three key-words should be listed.

#### 10. Seminars, round tables.

**11. Book presentation:** They should refer to the title of the book, the authors' name(s), the number of pages, the name of the publisher, the date and the place of publication and the price.

**12. Correspondence:** Letters containing comments on papers published in the journal, preliminary results, remarks about untoward effects of drugs, judgements concerning the journal etc. They must be signed.

**Previous or duplicate publication:** Papers submitted to IATRIKI are judged for publication on the condition that the results or the paper itself have not been previously published or submitted for publication in another journal. An exception to this rule is the final research results that have been published in preliminary or abstract form. If the paper has been submitted to another journal or if it has been already published in any form, in part or in all, the author(s) must mention this fact in the cover letter. In

the last case, the author(s) must also submit copies of these previous publications to the editors to judge if the conditions for publication are met.

**Submission of papers:** All papers in order to be accepted must be in Greek. All manuscripts must be accompanied by a letter, signed by the author responsible for correspondence. This cover letter must include a statement indicating that the manuscript has been approved by all authors signing it. And that copyright is transferred to the journal. In case of submission of an original paper been already published in a foreign journal, it must be clearly stated that the authors have obtained the written permission of the copyright owners, a copy of which must be attached.

All papers published in IATRIKI are owned by the journal and are not allowed to be republished without the written consent of the Executive Editor. All papers are submitted in three copies (including figures, tables, graphs, icons etc.), one in full form and two without any identification of authors or centres in which they work, and electronically in diskette or CD.

The final revised text will be resubmitted in two full copies and electronically in a 3/4 diskette in ASCII form in the following address: IATRIKI, the Executive Editor, 76 Sevastoupoleos str, 115 26 Athens, Greece.

**Length of the articles:** Review articles must not exceed 6,000 words. However, the Editorial Board may allow the publication of longer reviews upon judgement. Original papers should be shorter, generally not exceeding 3,000 words. Clinical points of view must not exceed 1,500 words, current issues editorials, case reports 1000 words and letters to the Editor 400 words.

**Assembling a manuscript:** IATRIKI has agreed to conform to the Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals (Vancouver System) and its guidelines for authors are in accordance to the above requirements.

Papers must be typed double-space in white paper of the usual dimensions (ISO A4 210×297 mm), with margins of at least 3.5 cm. A separate page must be used for the title, the abstract and keywords, the main text, the acknowledgements, the references, the tables, the figures and the figure legends. All pages must be numbered starting with the title page.

**Title page:** It contains (a) the title of the article, which must be brief (up to 12 words), (b) running title up to 50 characters, (c) name and position of the author(s), (d) institutional affiliation of each author, (e) name, address, telephone number, fax number of the author responsible for correspondence, (f) sources of financial or other support, (g) names(s) of person(s) eventually disapproving the paper.

**Abstract and key words:** Abstracts are limited to 200 words with the exception of current issues and case reports whose length is limited to 150 words. The abstracts of the reviews must be descriptive, mentioning all chapters contained and the main conclusions in the form of a table of contents with a short analysis. Abstracts for the original papers, should be structured into four paragraphs, under the following captions: Aim, Material or Patients and Methods, Results, Conclusions. In the same page, 3–10 key-words should be listed, chosen from the *MeSH* terms of *Index Medicus*.

**Text:** Original papers usually contain the following chapters: Introduction, Material or Patients and Methods, Results, Discussion. The introduction contains the background and the necessary references and cites the objective of the study.

The study protocol must be thoroughly described in the methodology section. Details such as the mode of patient or material selection, as well as the methodology applied must be fully disclosed in order that the research may be reproduced by future investigators. In the case of research related to human beings it must be stated that the research was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki (1975). The pharmaceutical substances used must be mentioned by their generic names. In the same chapter the data evaluated must be described and the chapter should be completed by an analysis of the statistical criteria used.

In the next chapter the results should be presented fully but briefly. Results shown in tables should not be repeated in the text.

In the Discussion, the perspectives opened up by the results of the study as well as the final conclusions are discussed. The results must not be repeated in this section. A comparison with the results of other similar studies may be done. The results may also be related to the objectives of the study but it is advisable to avoid arbitrary conclusions, not emerging from the results themselves.

**Acknowledgements:** They are addressed only to persons who have contributed substantially.

The text of the other types of articles is structured according to the author's aims and needs. In the case reports, an introduction precedes the description of the case and the discussion.

**References:** They are numbered in the order in which they are first cited in the text. If author names are cited in the text, first author's surname is followed by et al. If there are only two authors, place an "and" between the two surnames.

All references cited in the text –and those only– must be shown in the reference section.

The number of references must be limited to those absolutely necessary. Reviews must have no more than 100 references, current issues and editorials up to 10 articles or monographs considered by the author to be necessary for complete information on the subject, and letters to the Editor up to 5 references. The reference section is organized numerically based on the consecutive numbers and order of references in the text. Cite the surnames and initials of all authors up to three (if more, add et al after the third), the title of the article, the abbreviation of journal title, the year, volume, first and last page of the publication; e.g. You CH, Lee KY, Chey WY et al. *Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. Gastroenterology* 1980, 79:311–314. In case that no author name is given, cite Anonymous; e.g. Anonymous. *Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J* 1981, 283:628. References of papers published in supplements, must also note the number of supplement in parenthesis after the volume, e.g. Blood 1996, 54(Suppl 1):26. The abbreviations of journal titles must be compatible to Index Medicus. No full stops are placed after author acronyms and journal abbreviations. For books or monographs, list the surnames and initials of the authors, the title, and the number of edition, the editor, and the town of edition, the year and the pages cited. For chapter in a book, the reference must be written as follows: Papavasiliou ITh. *Protozoa. In: Pathogen fungi and parasites. BETA, Athens, 1983:67–113.*

If the reference consists of chapter in a book written by another author, it must be written as follows: Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Seodeman WA (ed, or eds) *Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457–472.*

Unpublished material as well as personal communications should not be used as references, whereas articles accepted for publication but not yet published may be included. In this last case after the journal title abbreviation there should be an indication "to be published". Citation of Greek references is mandatory. Greek literature can be sought at the Data Base of the Greek Medical Literature (IATROTEK), [www.iatrotek.org](http://www.iatrotek.org).

**Abstract in English:** It must include the title, the names of the authors and the institutional affiliation of each author. Otherwise it has to be constructed in the same way as the Greek one. It is important that the quality of the English abstract must be excellent, because it is a major criterion for the acceptance of the journal in the international lists of Biomedical journals.

**Chapter numbering in reviews and current issues:** All chapters must be numbered with Arabic numbers 1, 2, 3 etc. Subchapters should have the number of the initial chapter, point and the number of the subchapter, e.g. 1.1., 1.2. or 1.1.1., 1.2.1. etc.

**Tables:** They are typed double-space, in a separate page. They are numbered by the order they appear in the text, with Arabic numbers. They should have a brief, comprehensive explanation so that the reader need not turn to the text. Each column must have a brief explanatory heading. Explanations of the abbreviations should be made at the bottom of the table.

**Figures:** The figures professionally drawn in china ink or prepared using a computer and high resolution printer and the photographs, must be the original ones, to facilitate immediate photographic reproduction and printing. Indicate by pencil on the back the number of the figure, its top (with an arrow) and running title of paper. They must be placed in an envelope between two sheets of cardboard to prevent wrinkling. Legends for figures must be written in a separate page and have the number of the corresponding figure. Explanations concerning the figures may be cited in the legend. Consult the format of the journal for the size of the figures. If photographs of patients are used, make sure that their face is not shown. In the opposite case, a written consent of the patient allowing the photograph to be published should accompany the figure. All figures must be mentioned in the text and be numbered with Arabic numbers.

**Terms and units of measurement:** The authors must use the universally accepted terms and the SI units of measurement. For details see IATRIKI 1980, 37:139. For the choice of terms and names (of substances, entities, organizations, diseases etc.) please consult the MeSH of Index Medicus.

**Review of proofs:** It is done once by the authors. Major alterations are not accepted.

**Reprints:** Photocopy reproduction of published papers is not allowed. Authors can order reprints directly to the publishing company BETA medical arts, at the time of the proof's review and they are charged for their cost.

The manuscripts of the published papers are not returned to the authors.