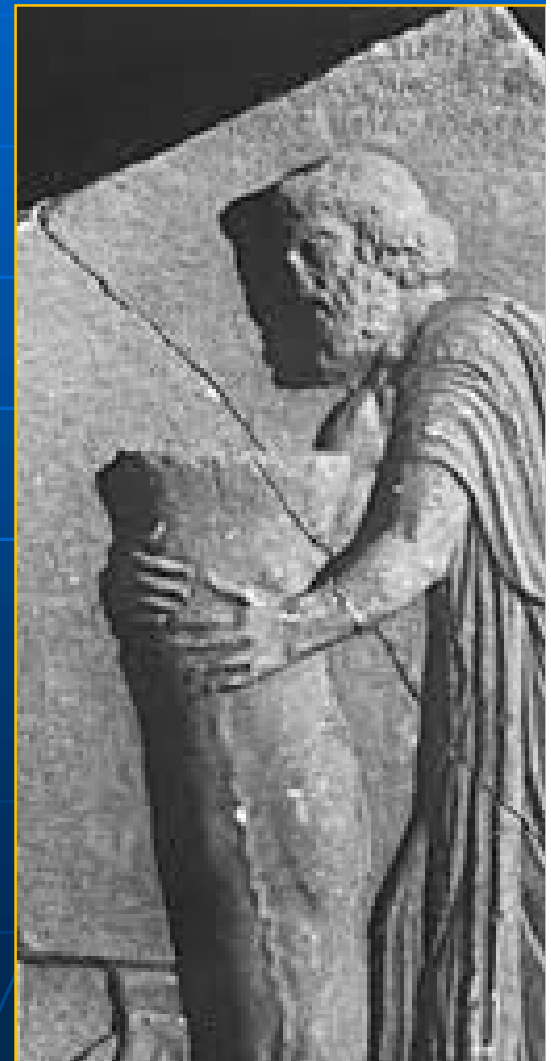


ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΦΛΕΒΩΝ

Φραγκίσκα Κ. Σιγάλα
Αγγειοχειρουργός
Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Παν.
Αθηνών



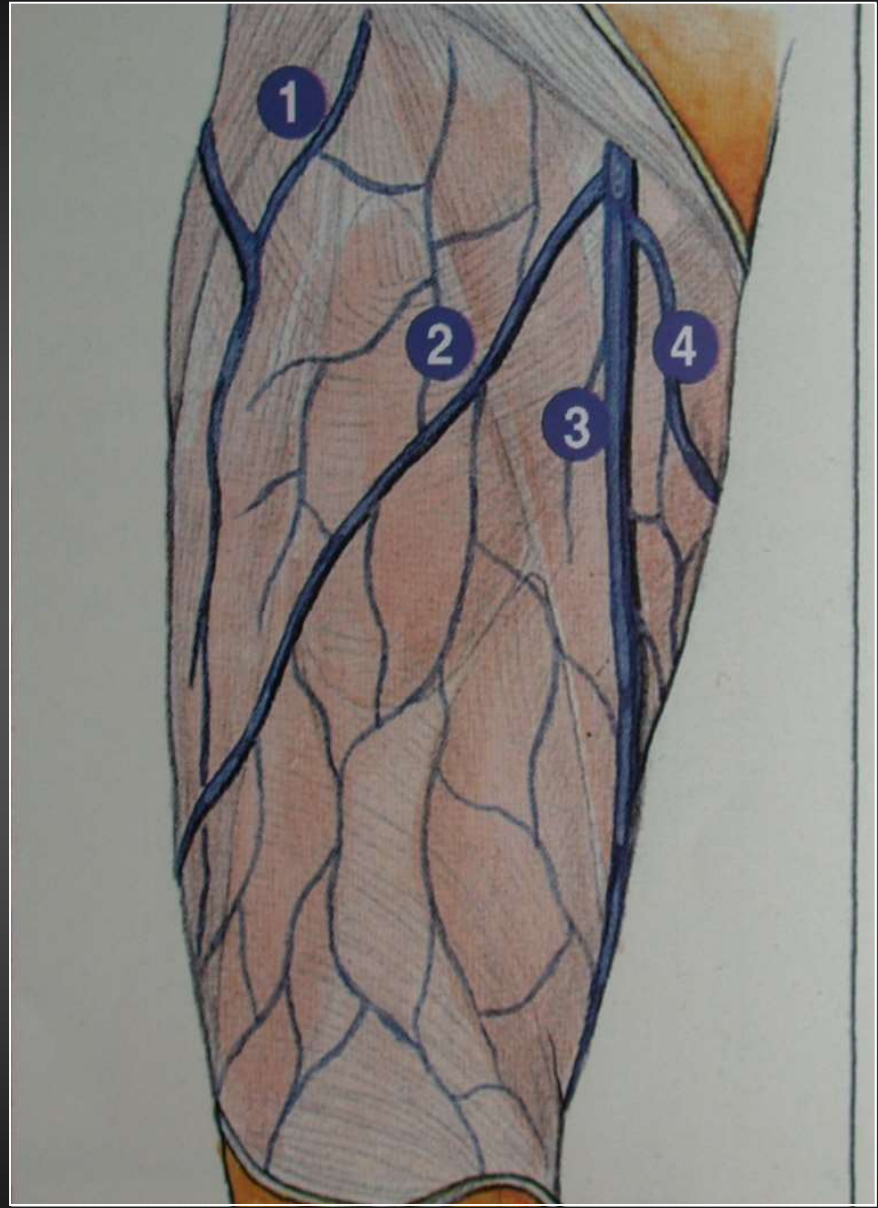
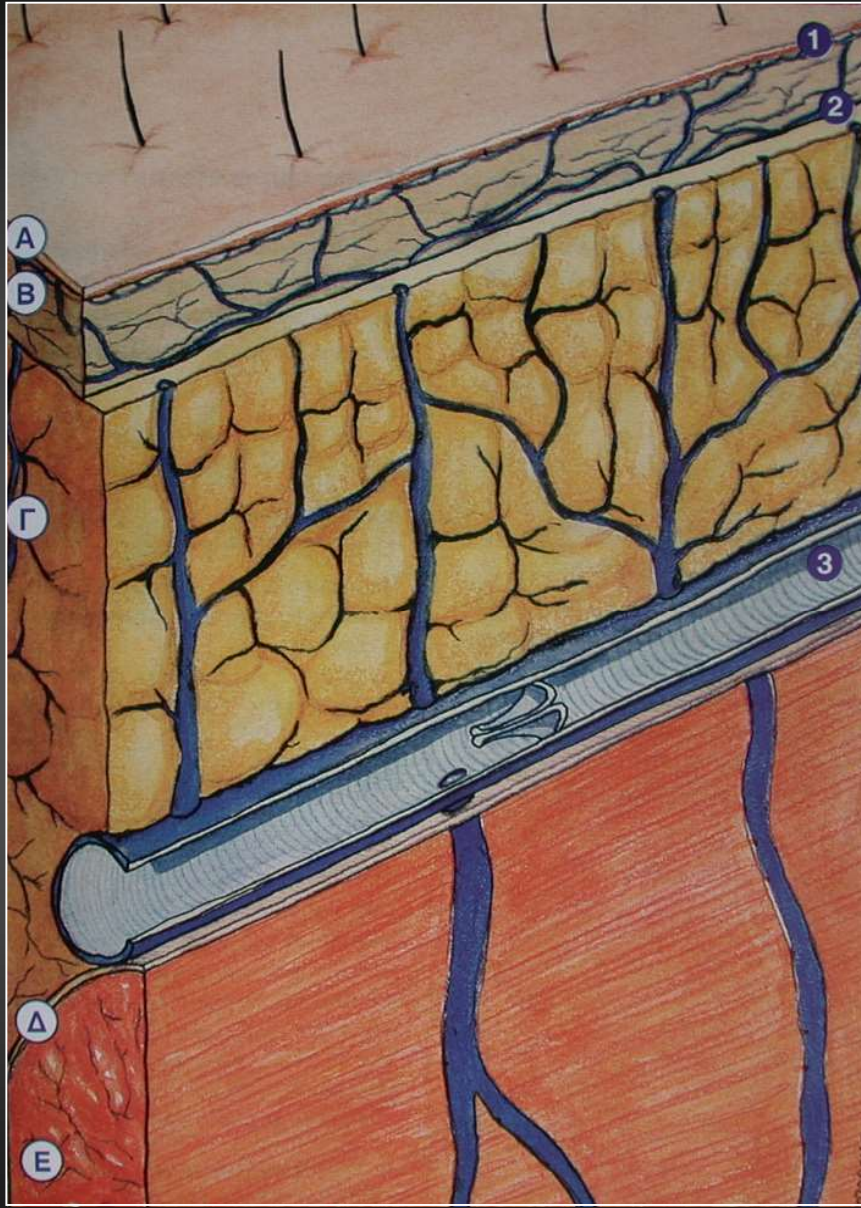
Ανατομική του φλεβικού συστήματος των κάτω άκρων

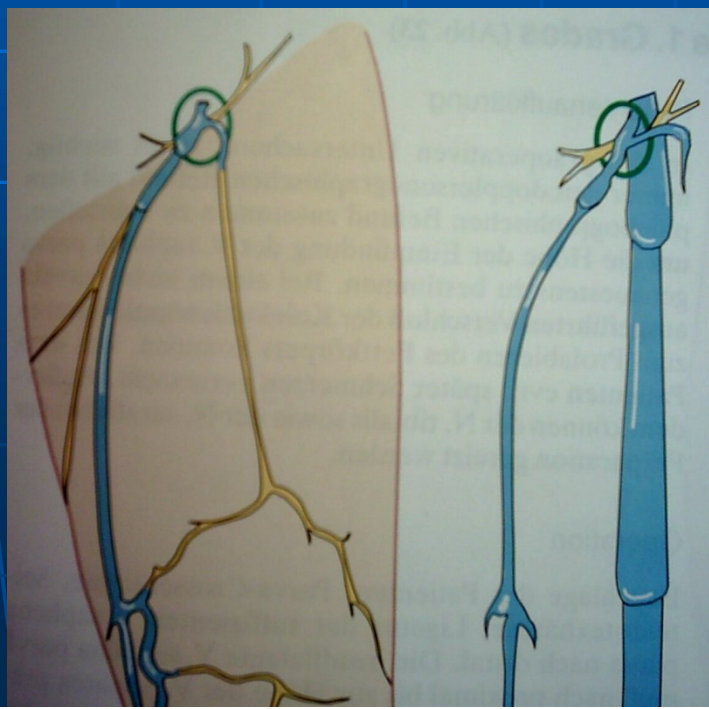
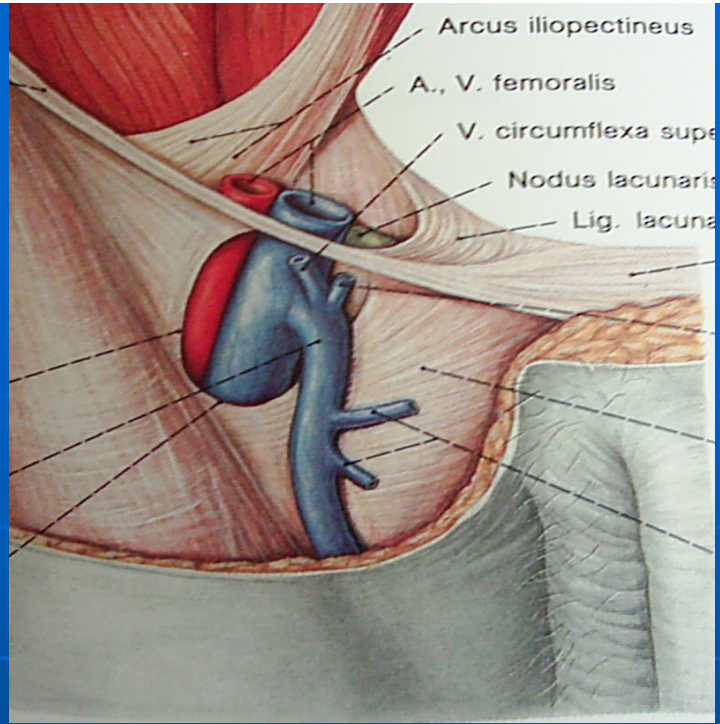
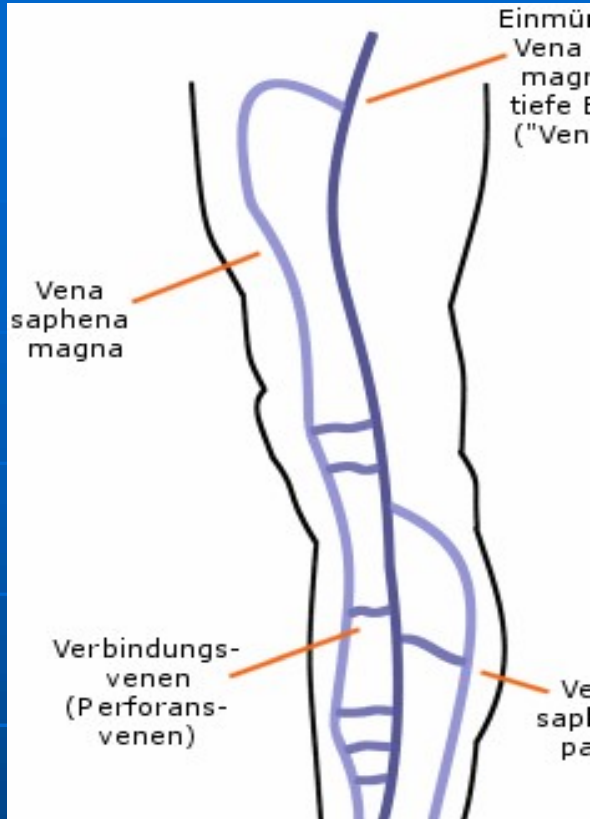
• *Επιπολής σύστημα*

- Μείζων σαφηνής φλέβα
- Έλασων σαφηνής φλέβα
- Σύστημα των διαπιτραινοσών

Εν τω βάθει σύστημα

Κνημιαίες φλέβες
Περονιαίες φλέβες
Ιγνυακή φλέβα
Επιπολής Μηριαία φλέβα
Εν τω βάθει μηριαία φλέβα
Κοινή μηριαία φλέβα





Βαλβίδες των φλεβών

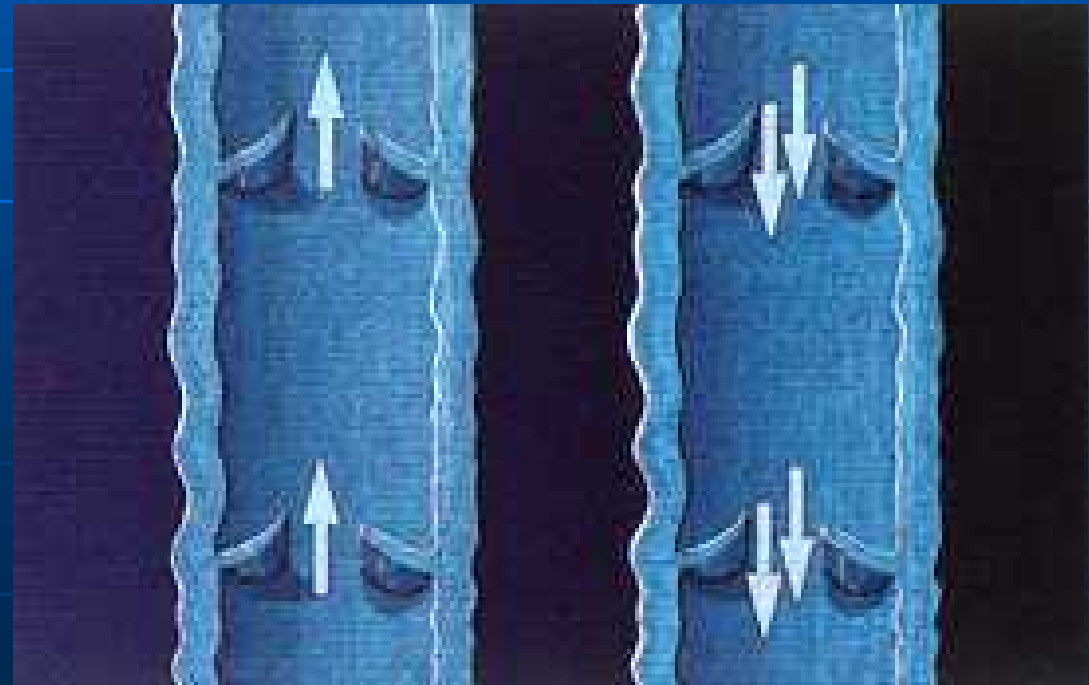
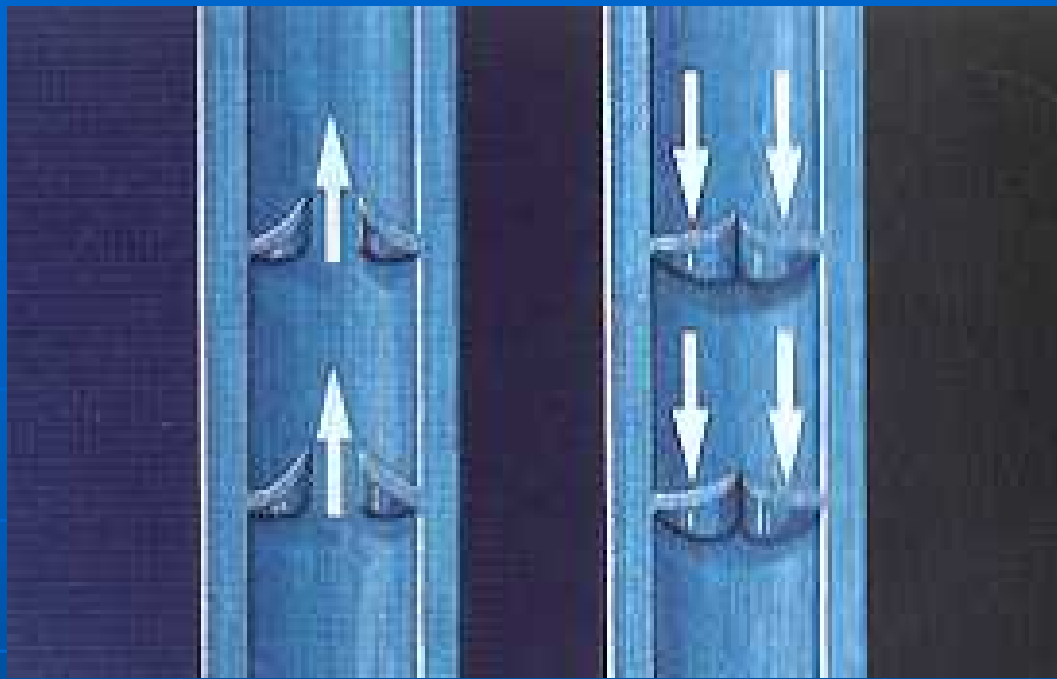
Οι φλεβικές βαλβίδες είναι διχλώχινες και επιτρέπουν την κίνηση του αίματος μόνον κατά μία κατεύθυνση.

Από κάτω προς άνω και από έξω προς έσω,
δηλ.

Επιπολής σύστημα : κάτω προς άνω

Εν τω βάθει σύστημα : κάτω προς άνω

Σύστημα διατιτραϊνουσσών : έξω προς έσω



Φυσιολογία της φλεβικής κυκλοφορίας

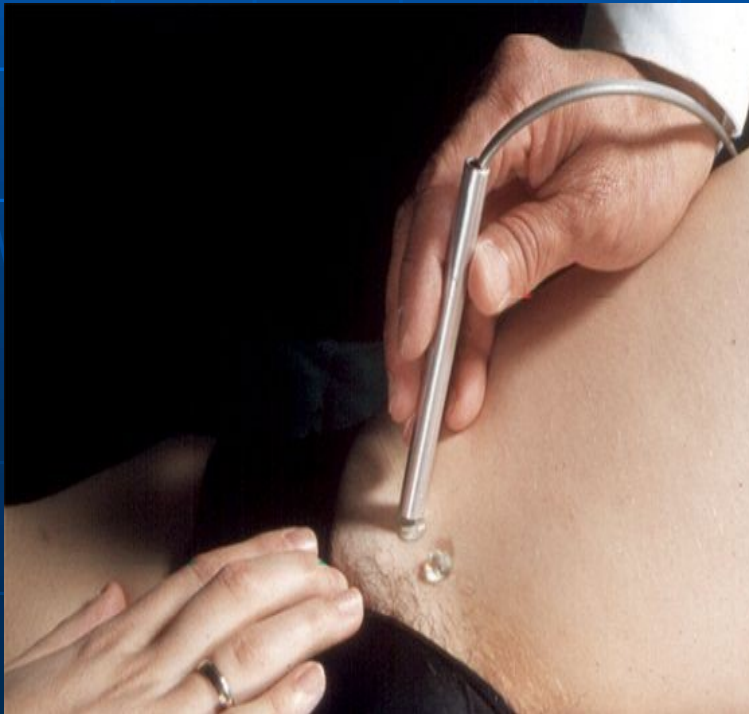
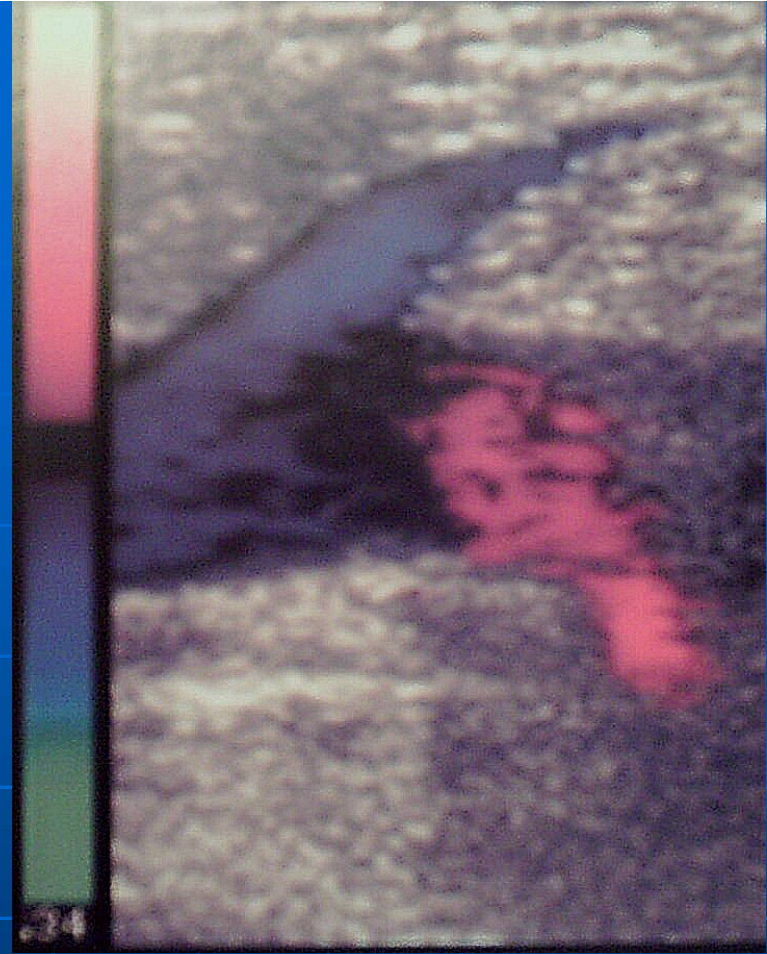
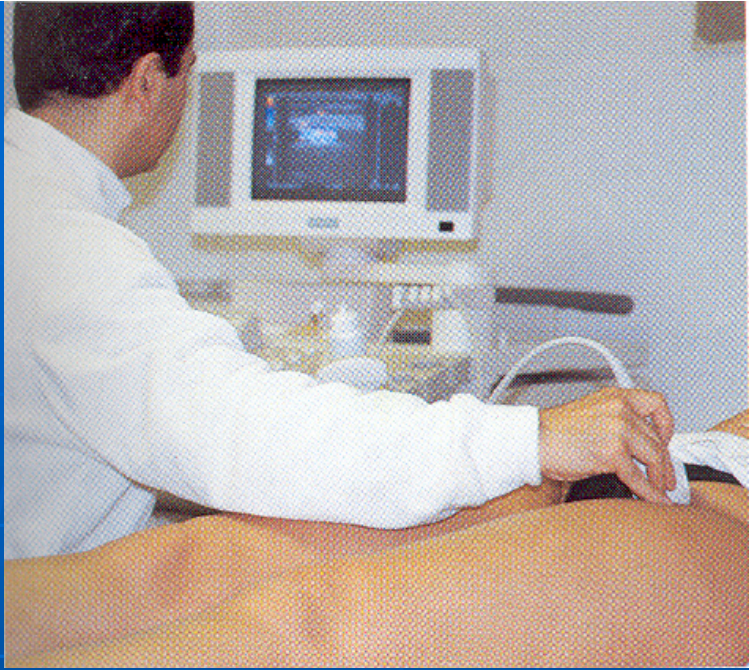
1. Προωθητική δύναμη της καρδιάς κατά τη συστολή
2. Μυική αντλία
3. Βαρύτητα
4. Αναρροφητική δύναμη της καρδιάς κατά τη διαστολή
5. Αρτηριακή αντλία

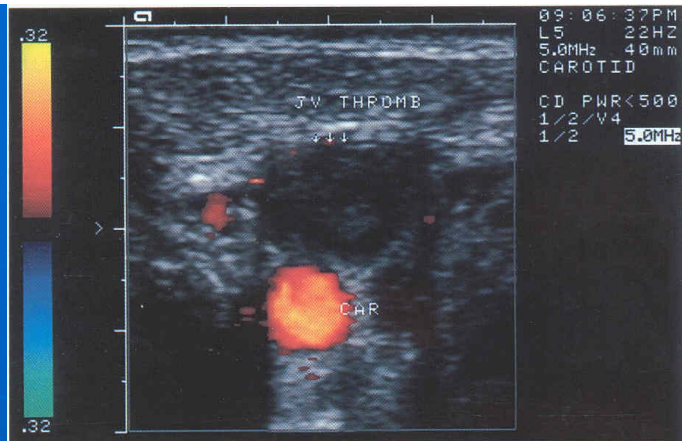
Παθήσεις των Φλεβών

1. Μέθοδοι Διάγνωσης
2. Χρόνια Φλεβική Νόσος
3. Επιπλοκές Χρόνιας Φλεβικής Νόσου
4. Φλεβική Θρόμβωση
5. Επιπλοκές Φλεβικής Θρόμβωσης
6. Προφύλαξη ΦΘ σε Χειρουργικούς ασθενείς
7. Συγγενείς Ανωμαλίες Φλεβών
8. Αρτηριοφλεβικές Επικοινωνίες
9. Φλεβικά Ανευρύσματα

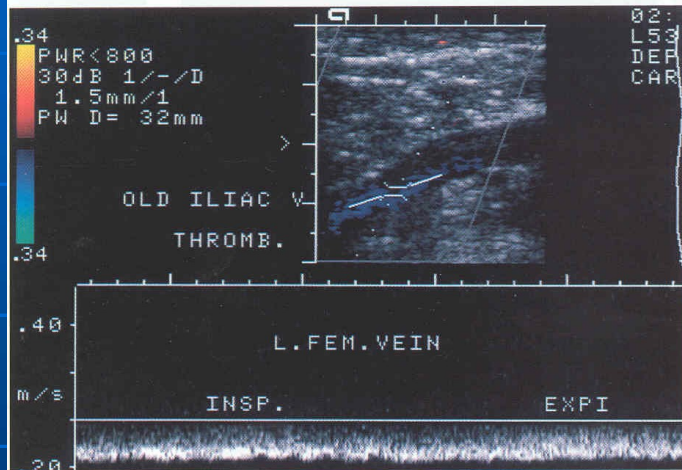
Απεικονιστικοί Μέθοδοι Διάγνωσης

1. Υπερηχογραφικές Μέθοδοι
B-mode, Doppler, Duplex, έγχρωμο Duplex (Triplex).
2. Πληθυσμογραφικές Μέθοδοι
Φωτοπληθυσμογραφία, Άεροπληθυσμογραφία, Υδραργυρική
Πληθυσμογραφία
3. Φλεβογραφίες
Ανιούσα, Κατιούσα, Πυελική (Λαγονίων-Κάτω Κοίλης),
Άνω Άκρων
4. Σπινθηρογραφικές & Ραδιοϊσοτοπικές Μέθοδοι
Άμεση & Έμμεση Ραδιοϊσοτοπική Φλεβογραφία,
Σπινθηρογράφημα Αερισμού-Αιμάτωσης Πνευμόνων.
5. Αξονική & Μαγνητική Τομογραφία

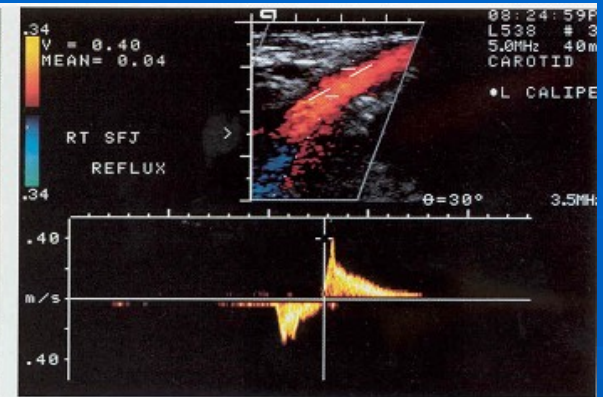
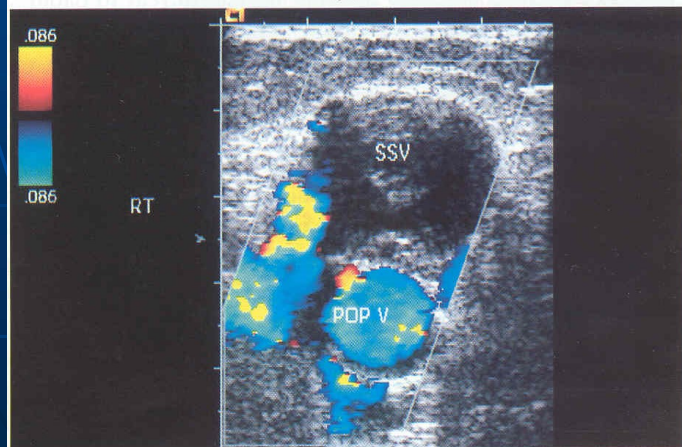




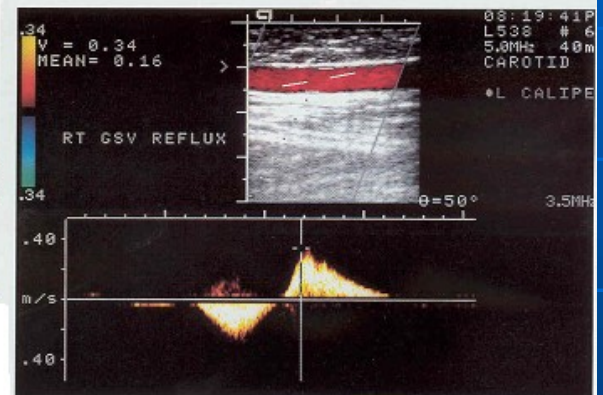
(a)



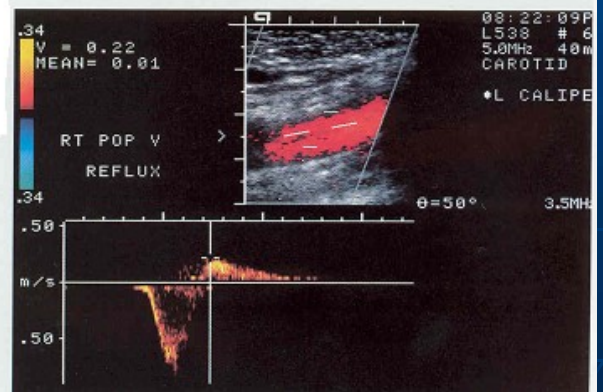
(β)

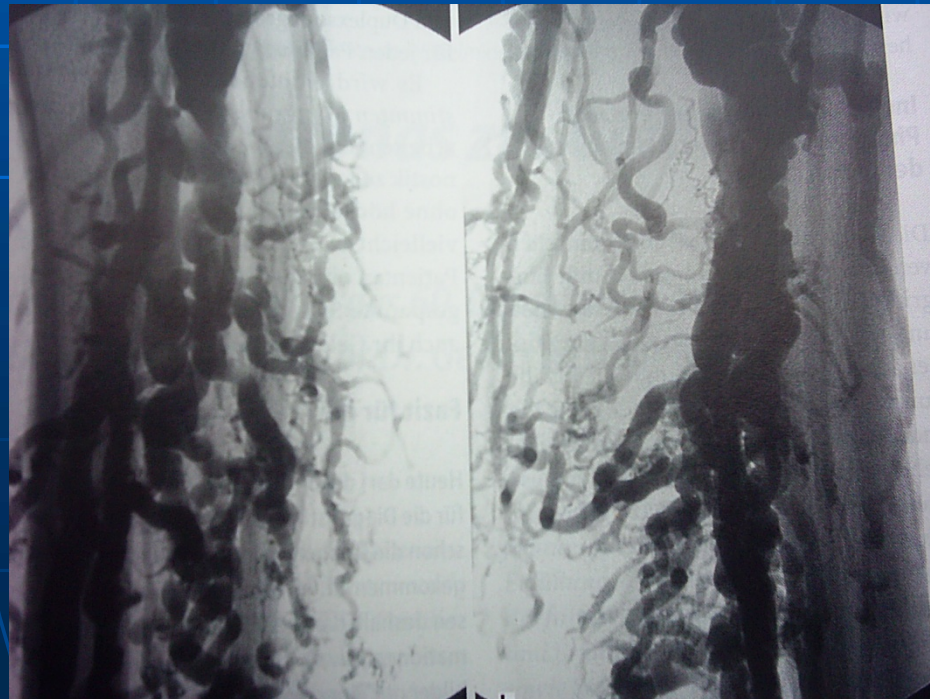
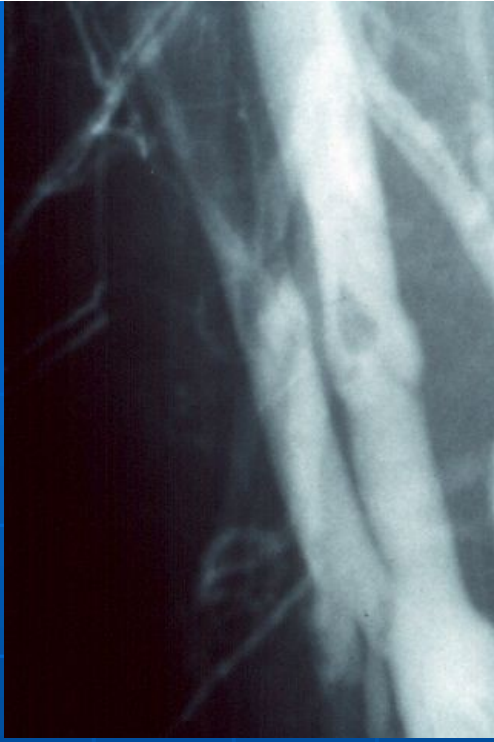


(β)



(γ)





Χρόνια Φλεβική Ανεπάρκεια

Είναι η κατάσταση φλεβικής υπέρτασης στο φλεβικό σύστημα των κάτω άκρων.

Συμβαίνει στο Επιπολής ή/και στο εν τω βάθει ή/και στο σύστημα των διατιτραίνουσών.

Ανεπάρκεια βαλβίδων

Φλεβική απόφραξη

Ανεπάρκεια βαλβίδων

Συγγενής (Klippel-Trenaunay)

Πρωτοπαθής (Ορθοστασία,
εγκυμοσύνη)

Δευτεροπαθής (Φλεβική Θρόμβωση)

Φλεβική απόφραξη

Φλεβική Θρόμβωση

Πίεση της φλέβας εκ των έξω (καρκίνος, τραύμα)

Κλινικές μορφές της Φλεβικής Ανεπάρκειας

Ευρυαγγείες, δικτυωτές φλέβες
Κίρσοι

Του Επιπολής

Συστήματος και
Διατιτραινουσών

Οίδημα

Του Επιπολής

Συστήματος και
Διατιτραινουσών

Μελάγχρωση, έκζεμα,
Λιποδερματοσκλήρυνση

και Εν τω βάθει φλεβικού
Συστήματος

Ενεργό έλκος
Επουλωμένο έλκος

Σταδιοποίηση Χρόνιας Φλεβικής Νόσου

1) **Ανάλογα με τα κλινικά ευρήματα (clinical classification)**

διακρίνονται 6 κατηγορίες :

Κατηγορία 0: Απουσία ορατών ή ψηλαφητών κλινικών ευρημάτων χρόνιας φλεβικής νόσου

Κατηγορία 1: Τηλεγγειεκτασίες (ενδοδερμικές φλέβες διαμέτρου 1mm), δικτυοτές φλέβες (υποδόριες διατεταμένες αψηλάφητες φλέβες <4mm), λεπτό δίκτυο των σφυρών

Κατηγορία 2: Κιρσοί (υποδόριες διατεταμένες ψηλάφητες φλέβες >4mm)

Κατηγορία 3: Οίδημα χωρίς δερματικές βλάβες

Κατηγορία 4: Δερματικές βλάβες χρόνιας φλεβική νόσου (φλεβικό έκζεμα, μελάγχρωση, λιποδερματοσκλήρυνση)

Κατηγορία 5: Δερματικές βλάβες (όπως οι προηγούμενες) και επουλωμένο έλκος

Κατηγορία 6: Δερματικές βλάβες (όπως οι προηγούμενες) και ενεργό έλκος

2. **Ανάλογα με την αιτιολογία (etiologic classification)** διακρίνονται 3 κατηγορίες : συγγενής, πρωτοπαθής (άγνωστης αιτίας αλλά όχι συγγενής) και δευτεροπαθής.

3) **Ανάλογα με την ανατομική θέση (anatomic classification)** διακρίνονται 3 κατηγορίες : επιπολής συστήματος, εν τω βάθει συστήματος και συστήματος διατιτραίνουσών φλεβών.

4) **Ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό (pathofysiologic classification)** διακρίνονται 3 κατηγορίες : παλινδρόμησης, έμφραξης, παλινδρόμησης και έμφραξης συγχρόνως.











Συμπτώματα Χρόνιας Φλεβικής Ανεπάρκειας

Βαρειά πόδια,
αίσθημα καύσου-
νυγμών, αίσθημα
εύκολης κόπωσης,
κράμπες,
άλγος.

Διάγνωση Χρόνιας Φλεβικής Νόσου

Κλινική Εξέταση

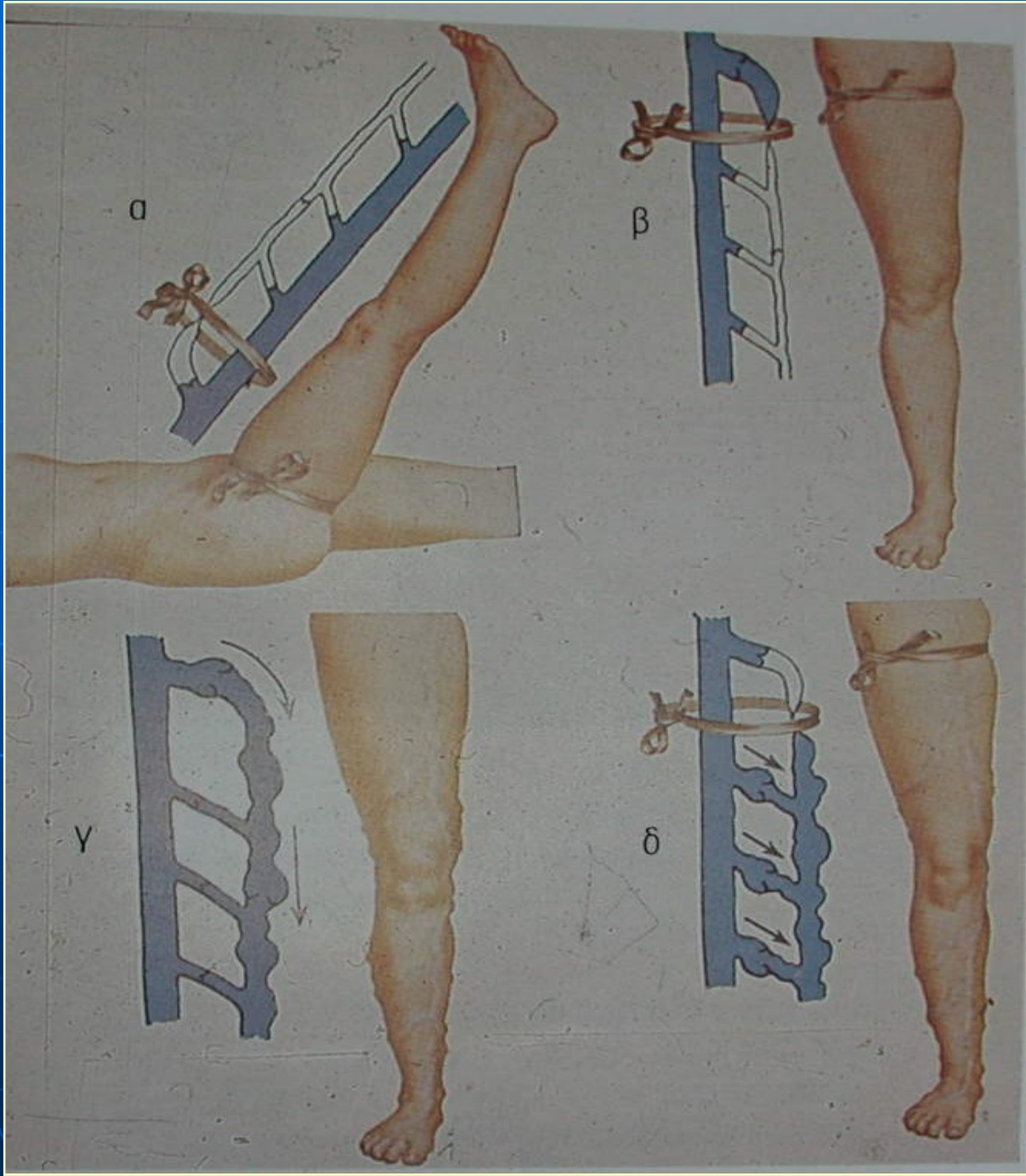
Επισκόπηση

Ψηλάφηση

Δοκιμασίες : Swarzt, Trendelenburg,
Perthes, Cooper

Υπέρηχοι Φλεβών

- Ανεπάρκεια βαλβίδων / Φλεβική Έμφραξη
 - Επιπολής / Εν τω βάθει σύστημα



ΚΙΡΣΟΙ

Οι μονιμες διατασεις των
επιπολης φλεβικων στελεχων



ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΚΙΡΣΩΝ

- Αιμορραγία (αυτόματα ή μετα τραυματισμό)
- Οίδημα
- Θρόμβωση (επιπολής θρομβοφλεβίτιδα)



Θεραπεία Φλεβικής Ανεπάρκειας

Ευρυαγγείες : Συμπίεση, Σκληροθεραπεία

Κιρσοί : Εγχείρηση (Σαφηνεκτομή & απολίνωση διατιτραίνουσών)

Οίδημα/Δερματικές Αλλοιώσεις : Συμπίεση, Εγχείρηση, Φάρμακα

Φλεβικά έλκη : Συμπίεση, Εγχείρηση, Φάρμακα

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ**

- **Εξωτερική συμπίεση (ελαστικές κάλτσες)**

- Ασθενείς σε πρώιμα στάδια έναρξης της φλεβικής ανεπάρκειας χωρίς ενοχλητικά συμπτώματα
- Ασθενείς με σοβαρές συνοδές παθήσεις που καθιστούν την χειρουργική αντιμετώπιση τους υψηλού κινδύνου.
- Η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών όπως τα πχ. τα φλαβονοειδή μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα του ασθενούς χωρίς να εξαφανίζει την υποκείμενη αιτία.



ΘΕΡΑΠΕΙΑ

➤ Ευρυαγγείες :

- Συμπύεση, Σκληροθεραπεία, Laser



• ΘΕΡΑΠΕΙΑ

➤ Κιρσοί :

- 1. Εγχείρηση (Σαφηνεκτομή & απολίνωση διατιτραίνουσών)
- 2. Ενδοφλέβιος καυτηριασμός της μείζονος σαφηνούς με ραδιοσυχνότητες RF ή LASER.



• ΘΕΡΑΠΕΙΑ

➤ Φλεβικά έλκη

: Συμπίεση,
Εγχείρηση, Φάρμακα



Φλεβική Θρόμβωση (DVT)

Η ύπαρξη θρόμβου στο φλεβικό σύστημα των κάτω άκρων, των άνω άκρων & σε οποιαδήποτε φλέβα

Virchow :

1. Τραύμα ενδοθηλίου (ενδοφλέβιοι καθετήρες, εξωγενές τραύμα)
2. Φλεβική στάση (χρόνια φλεβική νόσος, ακινητοποίηση, χειρουργική επέμβαση, όγκοι)
3. Υπερπηκτικότητα...

Φλεβική Θρόμβωση Επιπολής Συστήματος

Αίτια : Ενδοφλέβιοι καθετήρες, Χρόνια φλεβική νόσος-Κιρσοί, Τραύμα, Κακοήθη νοσήματα, N. Buerger.

Κλινική Εικόνα : Τοπικός πόνος, ερύθημα, ερυθρότητα, θερμότητα, ψηλαφητή-σκληρή διόγκωση φλέβας.

Διαφορική Διάγνωση : Λεμφαγγειίτιδα, Ερυσίπελας, Αγγειίτιδα, Υποδόρια νέκρωση λίπους.

Ειδικές θρομβώσεις : Σηπτική θρόμβωση, N. Mondor.

Φλεβική Θρόμβωση εν τω Βάθει Συστήματος

Αίτια :

Προηγούμενη φλεβική θρόμβωση

Μεγάλη ηλικία

Παρατεταμένη κατάκλιση

Εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή παραπληγία

Εγκυμοσύνη και λοχεία

Καρδιοπνευμονική νόσος

Αντισυλληπτικά χάπια

Πολυκυτταραιμία

Παχυσαρκία

Καταστάσεις υπερπηκτικότητας (συγγενείς ή επίκτητοι)

Τραύμα συμπεριλαμβανόμενου του χειρουργικού τραύματος

Κακοήθης νόσος

Κιρσοί-χρόνια φλεβική νόσος

Αγγειϊτιδες (νόσος Buerger)

Φλεβικές δυσπλασίες (σύνδρομο Klippel-Trenaunay)

Φλεβική Θρόμβωση εν τω Βάθει Συστήματος

Κλινική Εικόνα : Πόνος, Οίδημα, Θερμότητα,
Ερυθρότητα

Σημείο Homman

Ασυμπτωματική μορφή

Θρόμβωση των φλεβών της γαστροκνημίας – Ιγνυακής φλέβας

Λαγονομηριαία Θρόμβωση

Λευκή Επώδυνη Φλεγμονή

Κυανή Επώδυνη Φλεγμονή

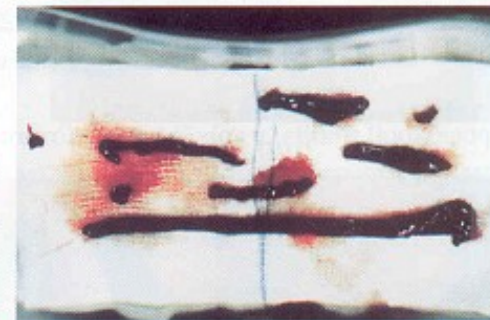
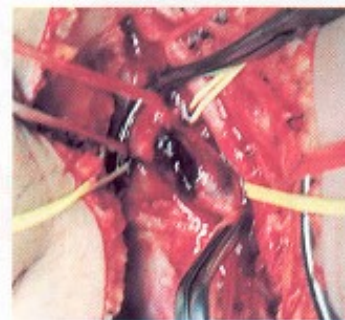
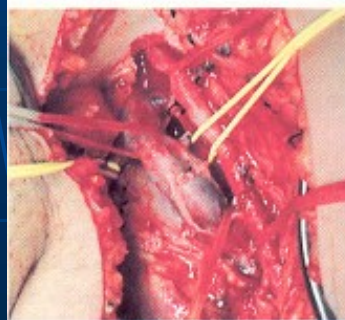
Θρόμβωση της Κάτω Κοίλης φλέβας



(a)



(β)



Φλεβική Θρόμβωση εν τω Βάθει Συστήματος

Φυσική Πορεία

- α) Ενεργοποίηση της ινωδόλυσης
- β) Συστολή του θρόμβου
- γ) Οργάνωση του θρόμβου

Διάγνωση

- α) Κλινική εκτίμηση
- β) Υπερηχογράφημα
- γ) Ανιούσα φλεβογραφία
- δ) CT scan, MRA

Φλεβική Θρόμβωση εν τω Βάθει Συστήματος άνω άκρων

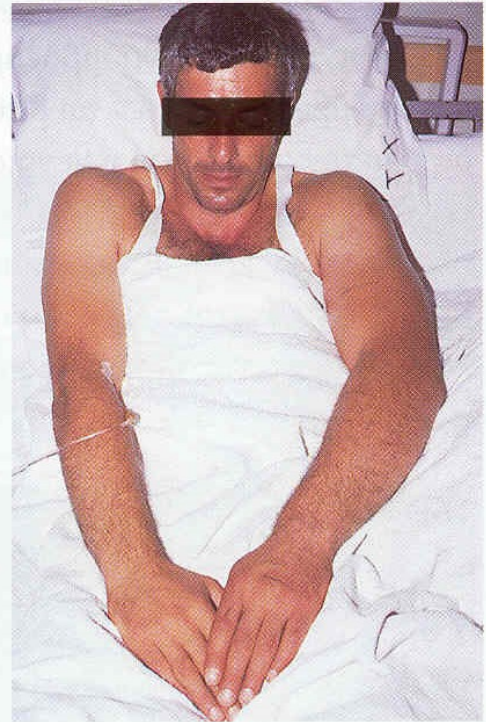
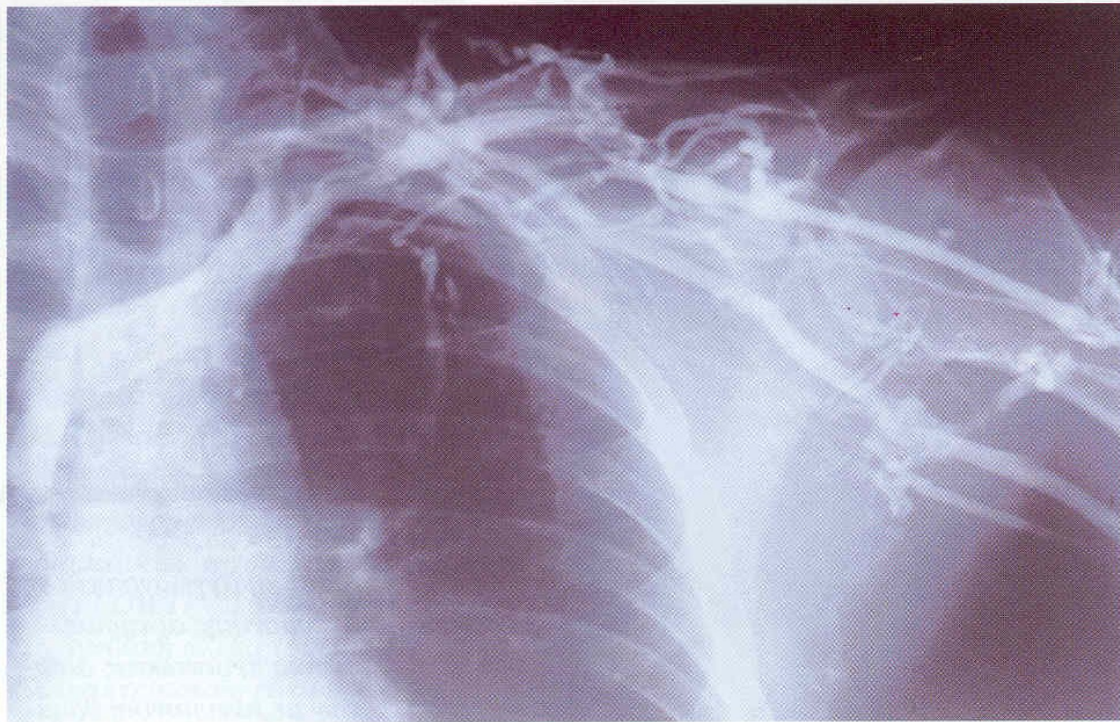
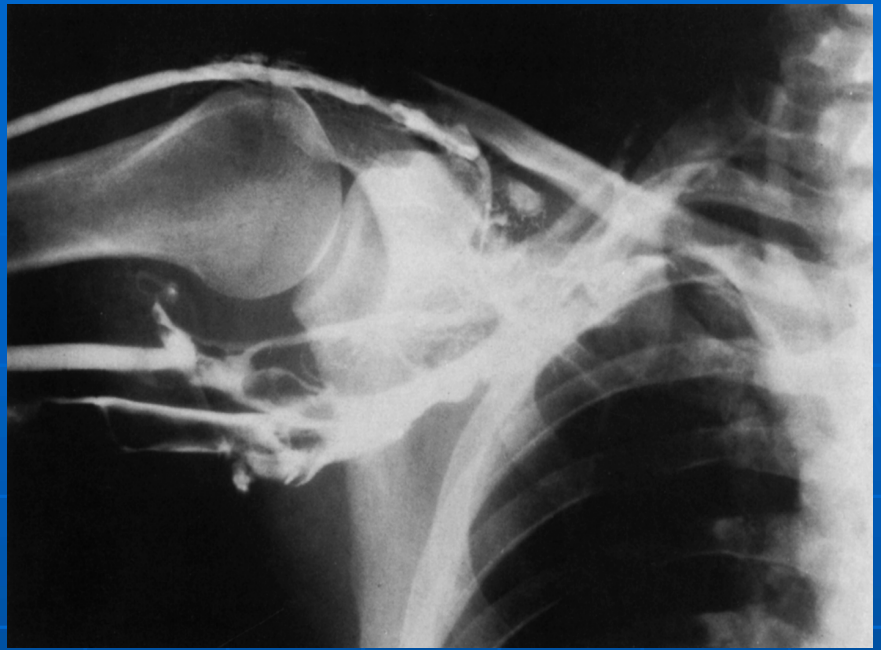
Αίτια : Κάθε αίτιο φλεβικής θρόμβωσης αλλά ΣΥΝΗΘΩΣ

- α) Σύνδρομο θωρακικής εξόδου, β) Υποκλείδιος καθετήρας,
- γ) Καρκίνος

Κλινική εικόνα : Πόνο, οίδημα, θερμότητα (ωχρο, κυανό)

↑
** θερμότητα, ερυθρότητα : πιθανή λοίμωξη

*** θρόμβωση της άνω κοίλης φλέβας

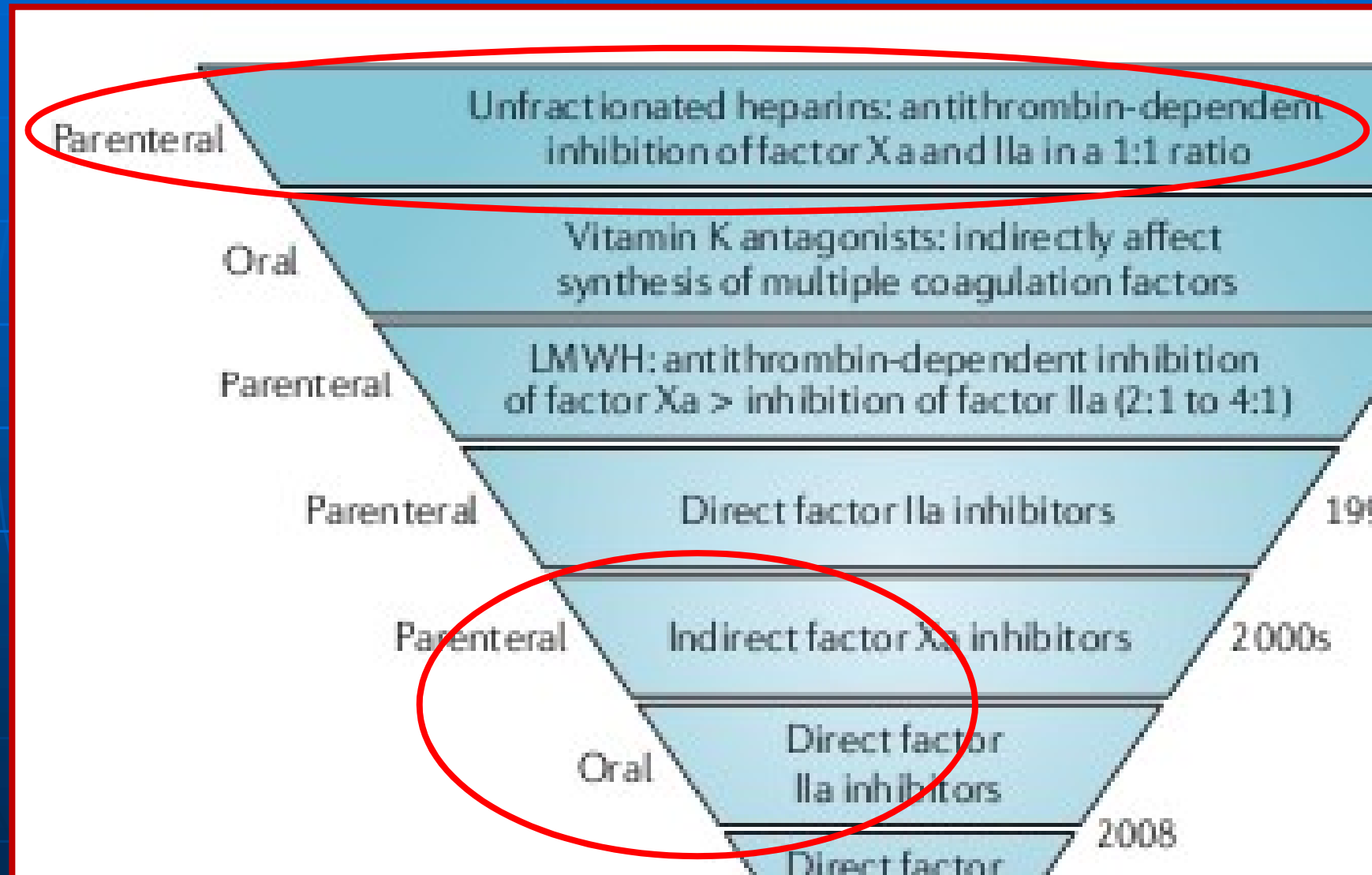


Φλεβική Θρόμβωση εν τω Βάθει Συστήματος

Θεραπεία

1. Ηπαρίνη (Na) ↓ II, IX, X, XI, XII
2. Ηπαρίνη (Ca) - (Calciparine)
3. Ηπαρίνη ΧΜΒ - (LMWH)
4. Κουμαρινικά - Βαρφαρίνη ↓ II, VII, IX, X
5. Θρομβόλυση (στρεπτοκινάση, ουροκινάση, rTPA)
6. Χειρουργικές Μέθοδοι (Φίλτρο, Φλεβική θρομβεκτομή)

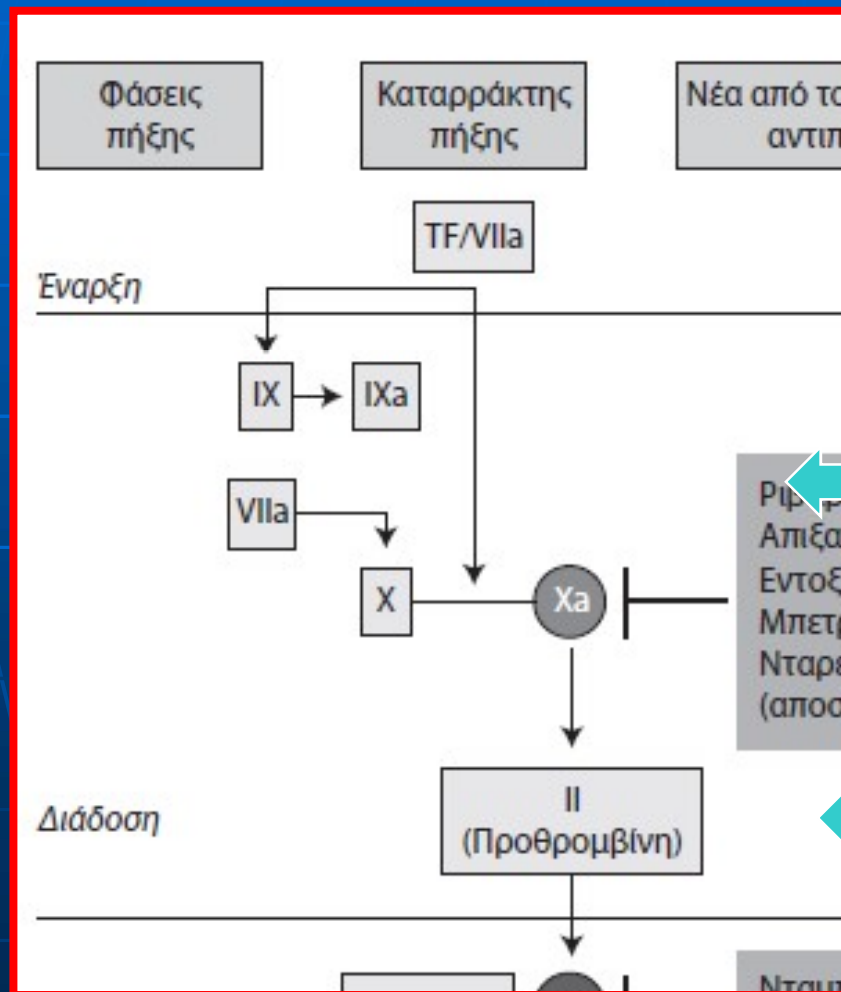
• ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΘΕΝ



- Τα Νέα από του Στόματος Αντιπηκτικά

• Μηχανισμός δράσης των NOACS

- Άμεσους εκλεκτικούς αναστολείς, είτε της θρομβίνης είτε του παράγοντα πήξης Xa



- Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν τον ελεύθερο FXa, αλλά και αυτόν που είναι δεσμευμένος τόσο στο σύμπλεγμα της προθρομβινάσης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων όσο και στο ινώδες. Σημειώνεται ότι τα φάρμακα αυτά εμποδίζουν την παραγωγή νέων μορίων θρομβίνης (ένα μόριο FXa καταλύει το σχηματισμό περίπου 1000 μορίων θρομβίνης), χωρίς όμως να επηρεάζουν την

- Αναστέλλουν εκλεκτικά τη θρομβίνη δεσμευόμενα στο ενεργό της κέντρο.

•ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΗΚΑ ΤΩΝ ΝΟΑCS

Πίνακας 1. Τα κυριότερα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των νέων από του στόματος αντιπηκτικών.

Χαρακτηριστικό	Νταμπιγκατράνη	AZD0837	Ριβαροξαμπάνη	Απιξαμπάνη	Εντοξαμπάνη
Εμπορικό όνομα	Pradaxa® (Boehringer- Ingelheim)	(Astra Zeneca)	Xarelto® (Bayer Healthcare and Johnson & Johnson)	Eliquis® (Bristol- Myers- Squibb & Pfizer)	Lixiana® (Daiichi Sankyo)
Στόχος	Θρομβίνη	Θρομβίνη	Παράγων Χα	Παράγων Χα	Παράγων Χα
Βιοδιαθεσιμότητα	6,5%	22–52%	80%	66%	50%
Ημερήσια χορήγηση	2 φορές	1 φορά	1 φορά	2 φορές	1 φορά
Προφάρμακο	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι
Χρόνος ημισείας ζωής, h	12–14	9–14	7–13	8–13	8–10
Εργαστηριακή παρακολούθηση	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Απέκκριση	Νεφρική (80%)	Νεφρική (66%)	Νεφρική (66%) (το μισό ως ανενεργό φάρμακο)	Νεφρική (25%)	Νεφρική (49%)
Μεταβολισμός	Όχι	Ναι	CYP3A4	CYP3A4	Όχι

• Τα Νέα από του Στόματος Αντιπηκτικά

• Ενδείξεις

- Οξεία θρομβοεμβολική νόσος
- Πρόληψη Υποτροπών της ΘΕΝ
- Πρόληψη εμβολικών επεισοδίων από μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή
- Μετεγχειρητική προφύλαξη μετά από επεμβάσεις ισχίου και γόνατος

- Υπάρχουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στην θεραπεία της ΘΕΝ μεταξύ της κλασσικής θεραπείας και των NOACS?

•ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΦΑΣΗΣ III ΤΩΝ

NOACs

Table 2 Efficacy and safety outcomes of NOACs vs standard therapy in Phase III clinical trials for the treatment

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban
	RE-COVER ²⁰	RE-COVER II ²¹	EINSTEIN DVT ¹⁶	EINSTEIN PE ¹⁷	AMPLIFY
Anticoagulant regimen	150 mg bid after parenteral agent for 8–11 days	150 mg bid after parenteral agent for 5–11 days	15 mg bid for 21 days followed by 20 mg od	15 mg bid for 21 days followed by 20 mg od	10 mg bid for 7 days followed by 5 mg bid
Comparator arm	Parenteral agent/warfarin	Parenteral agent/warfarin	Enoxaparin/VKA	Enoxaparin/VKA	Enoxaparin/warfarin
Treatment duration (months)	6	6	3, 6, or 12	3, 6, or 12	6
Primary efficacy outcome					
NOAC vs comparator (%)	2.4 vs 2.1	2.3 vs 2.2	2.1 vs 3.0	2.1 vs 1.8	2.3 vs 2.7
HR/RR (95% CI)	HR 1.10 (0.65–1.84)	HR 1.08 (0.64–1.80)	HR 0.68 (0.44–1.04)	HR 1.12 (0.75–1.68)	RR 0.84 (0.60–1.18)
P-value	P<0.001 for non-inferiority	P<0.001 for non-inferiority	P<0.001 for non-inferiority	P=0.003 for non-inferiority	P<0.001 for non-inferiority
Major bleeding					
NOAC vs comparator (%)	1.6 vs 1.9	1.2 vs 1.7	0.8 vs 1.2	1.1 vs 2.2	0.6 vs 1.8
HR/RR (95% CI)	HR 0.82 (0.45–1.48)	HR 0.69 (0.36–1.32)	HR 0.65 (0.33–1.30)	HR 0.49 (0.31–10.79)	RR 0.31 (0.17–0.55)
P-value	NA	NA	P=0.21	P=0.003	P<0.001
Major or nonmajor clinically relevant bleeding					
NOAC vs comparator (%)	5.6 vs 8.8	5.0 vs 7.9	8.1 vs 8.1	10.3 vs 11.4	4.3 vs 9.7
HR/RR (95% CI)	HR 0.63 (0.41–0.97)	HR 0.63 (0.41–0.97)	HR 0.97 (0.71–1.33)	HR 0.90 (0.68–1.19)	RR 0.44 (0.31–0.61)
P-value	P=0.001	P=0.001	P=0.92	P=0.53	P<0.001

- Διαφορές μεταξύ των NOACS και της παραδοσιακής αντιπηκτικής θεραπείας

Αντιπηκτική θεραπεία	Αναστολείς της βιταμίνης Κ	NOACS
Θεραπεία Γέφυρα	Ναι	Όχι
Συχνός εργαστηριακός έλεγχος και ανάλογη τροποποίηση της δοσολογίας	Ναι	Όχι
Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τροφές	Ναι μεγάλη	Πολύ μικρή με φάρμακα Όχι με τροφές
Κίνδυνος αιμορραγίας	Μεγάλος	Μικρός

• ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Ενεργός αιμορραγία
- Χορήγηση με άλλα αντιπηκτικά
- Ηπατική ανεπάρκεια με διαταραχές πήξεως
- Η Νταμπιγκατράνη αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια με κάθαρση <30 mg/dl και τα υπόλοιπα σε κάθαρση <15 mg/dl
- Η εντοξαμπάνη και η ριβοξαμπάμη αντενδείκνυται στη κύηση ενώ όλα τα NOACs αποφεύγονται στο θηλασμό
- Η εντοξαμπάνη και η ριβοξαμπάμη αντενδείκνυνται σε κακοήθη υπέρταση
- Απαγορεύεται η χορήγηση Νταμπιγκατράνης σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες

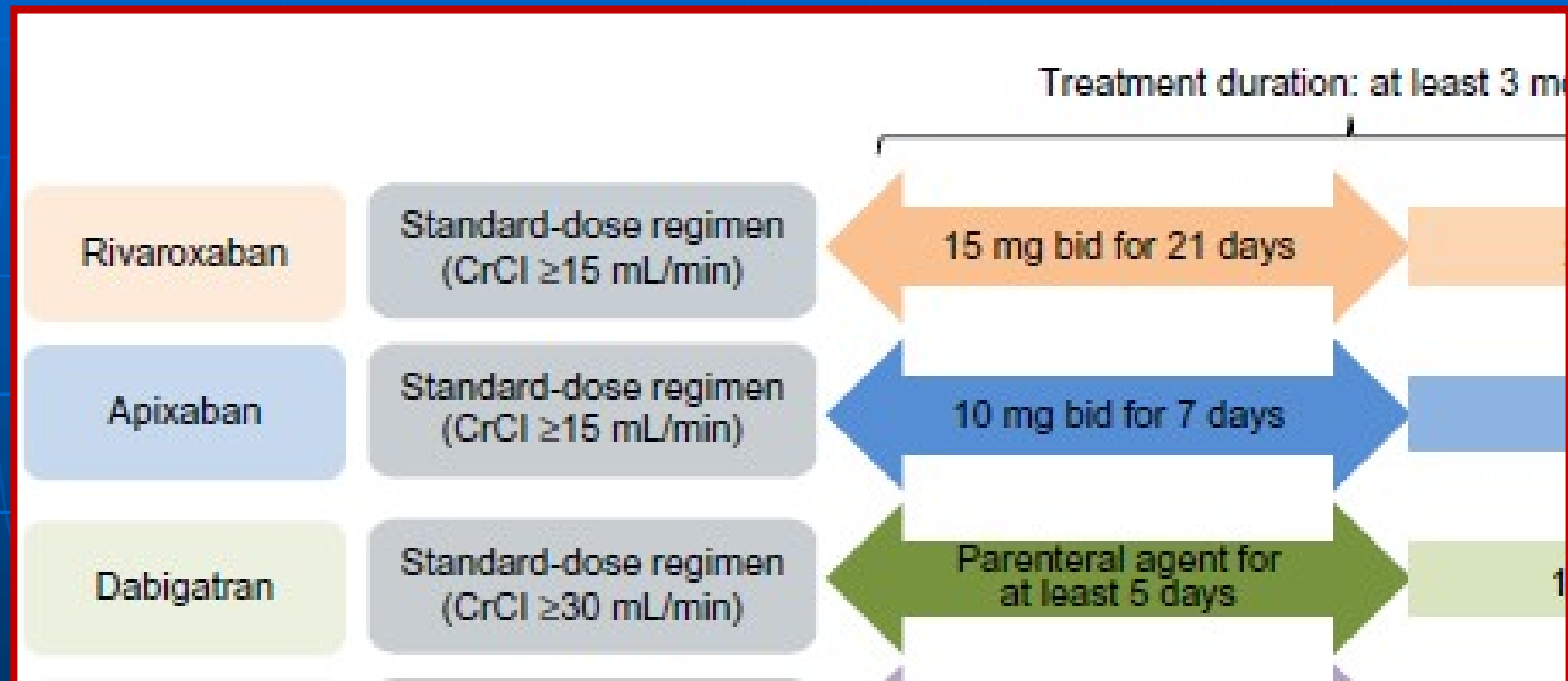
•ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ –ΑΛΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

• Διαφορές μεταξύ των NOACS εξαρτούνται από την νεφρική κάθαρση τους , τον μεταβολισμό τους στο κυτόχρωμα P450 ισοένζυμο 3A4 και την μεταφορά τους από την P-glycoprotein.

Table 2. Inhibitors and inducers of P-gp and CYP3A4^{38,39}.

P-gp inducers	P-gp inhibitors	CYP3A4 inducers
Avasimbe	Amiadarone	<u>Strong:</u>
Carbamazepine	Atorvastatin	Carbamazepine
Dexamethasone	Azithromycin	Phenytoin
Phenytoin	Captopril	Rifampin
Rifampin	Carvedilol	St. John's wort
St. John's wort	Chlorpromazine	<u>Moderate:</u>
Tipranavir/ritonavir	Cimetidine	Bosentan
Venlafaxine	Clarithromycin	Efavirenz
	Conivaptan	Etravirine
	Cyclosporine	Modafinil
	Disulfiram	Nafcillin
	Diltiazem	
	Dronedarone	
	Erythromycin	
	Felodipine	
	Fluphenazine	
	Haloperidol	
	Imipramine	
	Indinavir/ritonavir	
	Itraconazole	
	Ivermectin	
	Ketoconazole	
	Lopinavir/ritonavir	
	Mefloquine	
	Nelfinavir	
	Ofloacin	
	Omeprazole	
	Propafenone	
	Propranolol	
	Progesterone	
	Quercetin	
	Quinidine	
	Reserpine	

• ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ



- Κίνδυνος Αιμορραγίας
- Υπάρχουν αντίδοτα?
- Τι θεραπεία ακολουθούμε?

•Κίνδυνος σοβαρών αιμορραγιών

Πίνακας 2. Διάγραμμα Forest για τις ενδοκράνιες αιμορραγίες από τα NOACs σε σχέση με τη βαρφαρίνη (*Chai-Adisaksopha C, et al Blood. 2014;124:245*)

Study or Subgroup	TSOACs		VKA		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random	
RE-COVER, 2009	0	1274	3	1265	0.3%	0.14 [0.01, 2.74]		
EINSTEIN-DVT, 2010	2	1718	2	1711	0.6%	1.00 [0.14, 7.06]		
RE-COVER II, 2014	2	1279	2	1289	0.6%	1.01 [0.14, 7.14]		
RE-MEDY, 2013	2	1430	4	1426	0.8%	0.50 [0.09, 2.72]		
AMPLIFY, 2013	3	2676	6	2689	1.2%	0.50 [0.13, 2.01]		
EINSTEIN-PE, 2012	3	2412	12	2405	1.4%	0.25 [0.07, 0.88]		
J-ROCKET AF, 2012	5	639	10	639	2.0%	0.50 [0.17, 1.45]		
HOKUSAI-VTE, 2013	5	4118	18	4122	2.3%	0.28 [0.10, 0.75]		
ROCKET AF, 2011	55	7111	84	7125	18.6%	0.66 [0.47, 0.92]		
ARISTOTLE, 2011	52	9088	122	9052	20.3%	0.42 [0.31, 0.59]		
RE-LY, 2009	66	12091	90	6022	21.1%	0.37 [0.27, 0.50]		
ENGAGE-AF-TIMI-48, 2013	102	14014	132	7012	31.0%	0.39 [0.30, 0.50]		
Total (95% CI)		57850		44757	100.0%	0.43 [0.37, 0.50]		

• *Αλέξανδρος Δ. Τσελεπης.
Αντίδοτα των νεότερων από του
στόματος αντιπηκτικών
φαρμάκων*

• Οι περισσότερες κλινικές μελέτες αλλά και πρόσφατες μετααναλύσεις αποδεικνύουν ότι τα NOACs είναι περισσότερο ασφαλή ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο και ιδιαίτερα τις μείζονες αιμορραγίες (πχ .ενδοκράνιες) σε σχέση με τη βαρφαρίνη

•Αντίδοτα

Πίνακας 1. Μη εξειδικευμένα αντίδοτα που περιέχουν παράγοντες

Προϊόν	Σύσταση σε παράγοντες πήξης
PCC4	FII, FVII, FIX, FX
PCC3	FII, FIX, FX
rFVIIa	FVIIa

•Αλέξανδρος Δ. Τσελεπης. Αντίδοτα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων

➤ Έλεγχος σε in vitro (προσδιορίζοντας διάφορους δείκτες πήκτικότητας όπως ο χρόνος προθρομβίνης; PT και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης; APTT), σε πειραματόζωα in vivo, καθώς και σε υγιείς εθελοντές που ελάμβαναν NOACs.

➤Ενώ δεν υπάρχουν μελέτες σε ασθενείς υπό θεραπεία με NOACs και γι αυτό υπάρχουν σοβαρές επιφυλάξεις ως προς την αποτελεσματικότητα των παραπάνω μη εξειδικευμένων αντιδότων στους ασθενείς αυτούς

• Εξειδικευμένα αντίδοτα NOACs

• *Idarucizumab*

- Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντισώμα με υψηλή εξειδίκευση για το dabigatran.
- Χορηγείται ενδοφλεβίως, έχει κατά 350-φορές μεγαλύτερη συγγένεια πρόσδεσης στη θρομβίνη σε σχέση με το dabigatran,
- Εμφανίζει άμεση δράση, έχει μικρό χρόνο ημιζωής στο πλάσμα

• *Andexanet alfa*

- Αντιστρέφει την αντι-Χα δράση των άμεσων αναστολέων rivaroxaban, apixaban, betrixaban and edoxaban, καθώς και των έμμεσων αναστολέων του FXa που δρουν διαμέσου της αντιθρομβίνης III, in vitro

• *Aripazine*

- Μικρό συνθετικό μόριο που περιέχει D-arginine (Εικ. 2). Η aripazine συνδέεται μη ομοιοπολικά με δεσμούς υδρογόνου και ιοντικές αλληλεπιδράσεις με όλα τα NOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban)

• Εξειδικευμένα αντίδοτα NOACs

Πίνακας 4. Τα κυριότερα εξειδικευμένα αντίδοτα των TSOACs

Εταιρεία	Ουσία	Αντιστροφή αντιπηκτικής δράσης		
		Αναστολέας FXa	Αναστολέας FIIa	LMWH/ fondaparinux
Portola Pharmaceuticals	ANNEXA™, Andexanet alfa, (PRT064445)	Γενικός	Όχι	Ναι (αναστολή του Fxa διαμέσου της αντιθρομβίνης)
Boehringer Ingelheim	Idarucizumab (BI 655075)	Όχι	Εξειδικευμένο για το dabigatran	Όχι

• *Αλέξανδρος Δ. Τσελεπης. Αντίδοτα των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων*

• Χειρουργική επέμβαση και λήψη NOACs

Table 3 Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban ^a	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible to perform at trough level (i.e. ≥ 12 or 24 h after last intake)					
	Low risk (h)	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24	≥ 48	≥ 24	≥ 48	no data	no data
CrCl 50–80 mL/min	≥ 36	≥ 72	≥ 24	≥ 48	no data	no data
CrCl 30–50 mL/min ^b	≥ 48	≥ 96	≥ 24	≥ 48	no data	no data
CrCl 15–30 mL/min ^b	not indicated	not indicated	≥ 36	≥ 48	no data	no data
CrCl <15 mL/min			no official indication for use			

• *Heidbuchel et al. Eur Heart J*
2013

Επιπλοκές Φλεβικής Θρόμβωσης

1. Μεταθρομβωτική Χρόνια
Φλεβική Νόσος
(μεταθρομβωτικό σύνδρομο)

2. Πνευμονική Εμβολή

Μεταθρομβωτικό σύνδρομο

Οφείλεται στη χρόνια βλάβη των βαλβίδων που συνεπάγεται η φλεβική θρόμβωση.

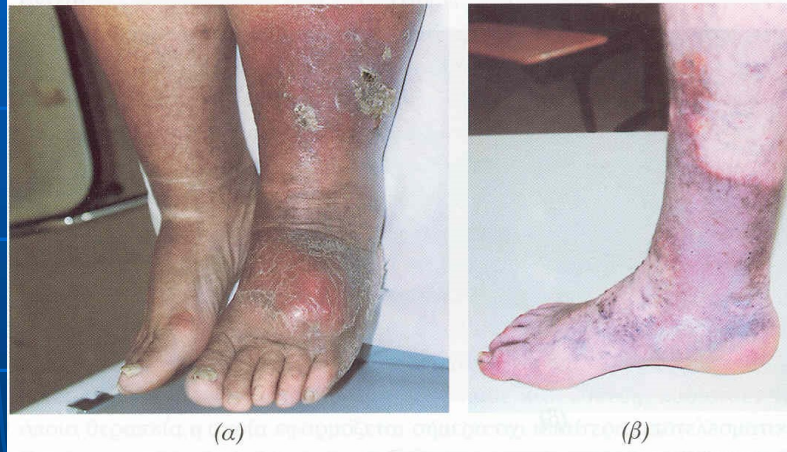
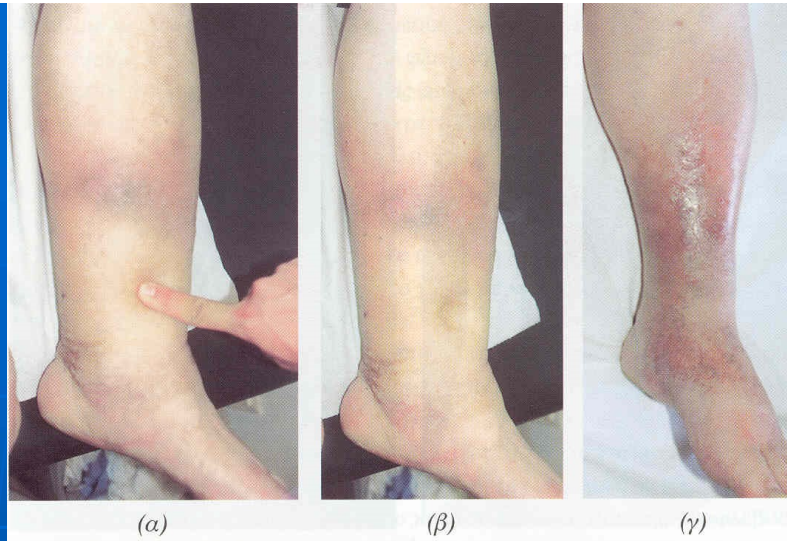


Φλεβική υπέρταση στο επιπολής & στο εν τω βάθει σύστημα.



Σημεία Χρόνιας Φλεβικής Ανεπάρκειας
(ευρυαγγείες-κιρσοί-οίδημα-δερματικές βλάβες-έλκη)





Πνευμονική Εμβολή

Παθοφυσιολογία

- Αύξηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας
- Σεροτονίνη, θρομβοξάνη A2 → αγγειοσύσπαση
- Τασεοϋποδοχείς της πνευμονικής αρτ. → Αγγειοσύσπαση
- Υποξαιμία → Υπεραερισμός → Υποκαπνία →
Σεροτονίνη → Ατελεκτασία → Υποξαιμία →

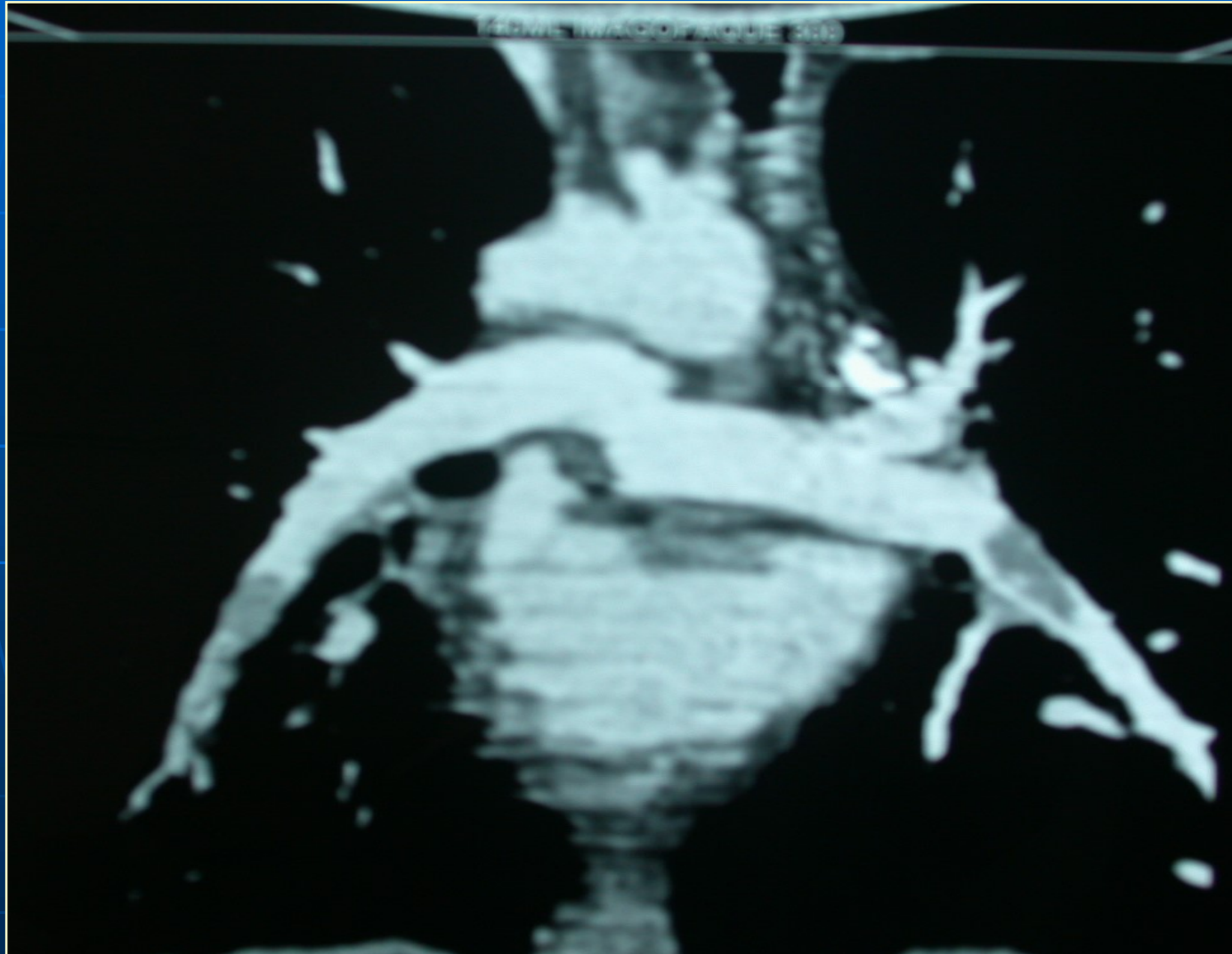
Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

Καρδιακή καταπληξία

Πνευμονική Εμβολή

- *Κλινική Εικόνα* : Δύσπνοια, Πόνος, Βήχας, Αιμόπτυση
 - *Αντικειμενική Εξέταση* : Ταχυκαρδία, πυρέτιο, ΦΘ.
 - *ΗΚΓ* : Δεξιός άξονας, δεξιός ημιαποκλεισμός
 - *Α/Α Θώρακος* : έμφρακτο-ατελεκτασία (15%)
 - *Αέρια* : ↓ O₂, ↓ CO₂
- Διάγνωση* : Αγγειογραφία της Πνευμονικής
Σπινθηρογράφημα 2 φάσεων
Αξονική τομογραφία
(Υπερηχογράφημα φλεβών)

Πνευμονική Εμβολή



Πνευμονική Εμβολή

Θεραπεία

Ηπαρίνες

Θρομβόλυση (συστηματική ή εκλεκτική)

Πνευμονική Εμβολεκτομή

Εννοείται ότι :

ο ασθενής υποστηρίζεται καρδιο-αναπνευστικά
κατά προτίμηση σε ΜΕΘ.

• ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

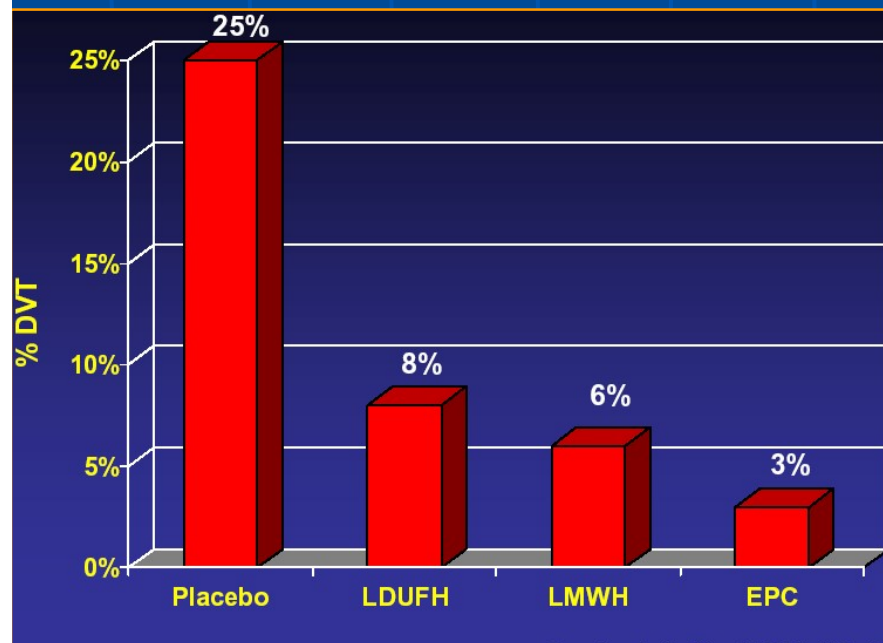
- **I. Ηπαρίνη (LDUH)**
- Μειώνει τον κίνδυνο ασυμπτωματικής DVT 68% (32 μελέτες)
- **II. Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH)**
- Μειώνει τον κίνδυνο ασυμπτωματικής DVT 74% vs placebo και 21% vs LDUH (17 μελέτες)
- **III.Ελαστικές κάλτσες (GEC)**
- Μειώνει τον κίνδυνο ασυμπτωματικής DVT 68% σε μετρίου κινδύνου χειρουργικούς (8 μελέτες)
- **IV.Συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης των κάτω άκρων με αέρα (IPC)**
- Μειώνει τον κίνδυνο ασυμπτωματικής DVT 68% σε μετρίου κινδύνου χειρουργικούς (11 μελέτες)
- **V.Συνδυασμός**

• ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΘΕ ΣΤΟΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

Table 5—Prevention of DVT After General Surgery*

Regimen	No. of Trials	No. of Patients	No. of Patients With DVT	Incidence, %	95% CI	Risk Reduction, %
Untreated controls ⁹⁰⁻¹⁴³	54	4,310	1,084	25	24-27	—
Aspirin ^{110, 122-124, 146}	5	372	76	20	16-25	20
ES ^{120, 138, 141}	3	196	28	14	10-20	44
Low-dose heparin ^{90-92, 94, 98, 99-102, 104-111, 113, 114, 116, 117, 147-171}	47	10,339	784	8	7-8	68
LMWH ^{147-160, 170, 172-177}	21	9,364	595	6	6-7	76
IPC ^{129, 140}	2	132	4	3	1-8	88

*Pooled data from randomized trials using fibrinogen leg scanning as the primary outcome; superscript numbers are references.



Geerts et al. Chest 2001;119:132S-175S

• ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΦΘΕ ΣΤΟΥΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- **Χαμηλού κινδύνου** : <40 ετών μικρή χειρουργική επέμβαση χωρίς παράγοντες κινδύνου
- **Μέτριου κινδύνου** : μικρή χειρουργική επέμβαση με παράγοντες κινδύνου
- Χειρουργικοί ασθενείς 40-60 χωρίς παράγοντες κινδύνου
- **Υψηλού κινδύνου** : Χειρουργικοί ασθενείς >60 ετών, ή 40-60 με παράγοντες κινδύνου
- **Πολύ υψηλού κινδύνου** : Χειρουργικοί ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου(>40 ετών , καρκίνο, ιστορικό ΦΘΕ)

- ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΦΘΕ ΣΤΟΥΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Κίνδυνος	Γαστροκνημία ΦΘ, %	Κεντρική ΦΘ, %	Συμπτ. ΠΕ, %	Θανατ. ΡΕ, %
Χαμήλος	2	0.4	0.2	0.1–0.4
Μέτριος	10-20	2–4	1–2	• < 0.01
Υψηλός	20–40	4–8	2–4	0.4–1.0
Πολύ Υψηλός	40–80	10–20	4–10	0.2–5

• **ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΟΥΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

• **2008 ACCP Prevention of Venous Thromboembolism Practice Guidelines**

- **Χαμηλού κινδύνου** Καμία αντιπηκτική αγωγή , γρήγορη κινητοποίηση και επαρκής ενυδάτωση (**Grade 1A**)
- **Μετρίου κινδύνου** LMWH (<3.400U/ day), LDUH 2 times/day, ή fondaparinux (**Grade 1A**)
- **Υψηλού κινδύνου** : LMWH (>3.400U/ day), LDUH 3 times/day, ή fondaparinux (**Grade 1A**)
- **Πολύ υψηλού κινδύνου** : LMWH, LDUH 3 times/day, or fondaparinux σε συνδιασμό με GCS και/ ή IPC (**Grade 1C**)

Geerts WH, et al. *Chest*. 2008;132(6 suppl):381S-453S

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ