

## Μετεγχειρητική φλεβική θρόμβωση

Θ. Παπαλάμπρος,  
Κ. Καρμανιώλας

Γ' Παθολογική Κλινική, ΝΙΜΤΣ, Αθήνα

Postoperative deep vein thrombosis

*Abstract at the end of the article*

Η φλεβική θρομβοεμβολή αποτελεί συχνή επιπλοκή και κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις και ιδιαίτερω σε αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος. Ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης φλεβικής θρομβοεμβολής και του σοβαρού απώτερου επακόλουθου αυτής, του μεταθρομβωτικού συνδρόμου, καθιστούν απαραίτητη τη χρησιμοποίηση απλών, αξιόπιστων και γρήγορων διαγνωστικών μεθόδων και την εφαρμογή προφυλακτικών μέτρων. Λόγω των ανωτέρω θεωρείται χρήσιμη η παρουσίαση σύγχρονων απόψεων πάνω στη διάγνωση και πρόληψη της μετεγχειρητικής φλεβικής θρόμβωσης (ΜΦΘ). Η ανασκόπηση περιλαμβάνει αναφορά στη συχνότητα και την παθογένεια της ΜΦΘ και ευρεία ανάλυση των κυρίων μεθόδων διάγνωσης και προφύλαξης. Επικεντρώνεται στην αντιπηκτική προφυλακτική αγωγή, όπου η εμπειρία από πολυάριθμες μελέτες και η πρόσφατη εφαρμογή στην κλινική πράξη της ιρουδίνης καθιστούν δυνατή σήμερα τη χρήση δραστικών και αρκετά ασφαλών σχημάτων. Τέτοια είναι οι ρυθμιζόμενες δόσεις ηπαρίνης, οι μικρομοριακές ηπαρίνες (ΗΧΜΒ), ο συνδυασμός ηπαρίνης (ΗΧΜΒ ή μη κλάσματοποιημένη ηπαρίνη)-διυδροεργοταμίνης, οι χαμηλές δόσεις βαρφαρίνης και η ιρουδίνη. Τέλος, παρατίθενται σύγχρονες απόψεις πάνω στη θεραπεία της ΜΦΘ.

### Λέξεις ευρετηρίου

Ηπαρίνη  
Ιρουδίνη  
Φλεβική θρόμβωση

Υποβλήθηκε 7.12.1999  
Εγκρίθηκε 4.4.2000

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΘ) και η δυνητική εξέλιξή της, η πνευμονική εμβολή, αποτελούν σοβαρές επιπλοκές της μετεγχειρητικής περιόδου, με υψηλή νοσηρότητα και σημαντική θνητότητα.<sup>1</sup>

Ο κίνδυνος ανάπτυξης θρομβοεμβολικής νόσου είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριές χειρουργικές επεμβάσεις.<sup>2</sup> Μεταξύ αυτών, οι μεγάλες ορθοπαιδικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου συνοδεύονται από μεγάλη συχνότητα μετεγχειρητικών επεισοδίων φλεβικής θρομβοεμβολής.<sup>3</sup> Η ιδιαιτερότητα της φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου (ΟΑΙ) συνίσταται στην υψηλή συχνότητα φλεβικής θρομβοεμβολής σε μη προστατευόμενους ασθενείς, που υποβάλλονται σε ΟΑΙ,<sup>4,5</sup> στη διαφορετική ανατομική κατανομή της ΕΒΘ σε σχέση με τις γενικές χειρουργικές επεμβάσεις (υψηλό ποσοστό θρομβώσεων της μηριαίας φλέβας μετά από ΟΑΙ),<sup>5,6</sup> στα καταστρεπτικά αποτελέσματα που δυνατόν να έχει στην περιοχή της επέμβασης η αιμορραγία του τραύματος μετά από

χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής<sup>5</sup> και στο γεγονός ότι, σε μερικές περιπτώσεις, η εμφάνιση μετεγχειρητικής ΕΒΘ καθυστερεί μήνες ή εβδομάδες, με αποτέλεσμα η συνήθης περιεγχειρητική προφύλαξη να αποδεικνύεται ανεπαρκής.<sup>7</sup>

Εκτός από τον άμεσο κίνδυνο για τη ζωή των χειρουργημένων ασθενών, πρέπει επίσης να ληφθεί σοβαρά υπόψη το απώτερο επακόλουθο της μετεγχειρητικής φλεβικής θρόμβωσης (ΜΦΘ), το μεταθρομβωτικό (μεταφλεβιπδικό) σύνδρομο,<sup>8</sup> το οποίο συνιστά μια βασανιστική και αναπηρική χρόνια πάθηση.

Με την άνοδο του μέσου όρου ηλικίας έχει σημαντικώς αυξηθεί το ποσοστό των ατόμων που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις και ιδιαίτερω σε ΟΑΙ. Με δεδομένο ότι η ηλικία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής, είναι φυσικό επακόλουθο να αυξάνεται συνεχώς ο αριθμός των σημειούμενων θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Γίνεται, επομένως, επιτακτική η ανάγκη εφαρμογής μεθόδων έγκαιρης και ταχείας διάγνωσης και αποτελεσματικών και ασφαλών μεθόδων προφύλαξης.

## 2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η συχνότητα της ΜΦΘ ακολουθεί τη βαρύτητα της χειρουργικής επέμβασης (μέγεθος τομής, όγκος αφαιρεθέντος ιστού, πολύπλοκοι χειρισμοί, διάρκεια) και το είδος της επέμβασης.<sup>9</sup> Τα αποτελέσματα πολλών μελετών,<sup>3</sup> που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία 35 χρόνια και αφορούν άτομα μεγαλύτερα των 40 ετών, δείχνουν τα εξής: (α) Η σε γενικές χειρουργικές επεμβάσεις μέση επίπτωση της ΜΦΘ ήταν 19–25%, της κλινικής πνευμονικής εμβολής 1,6% και της θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής 1%. (β) Στις ορθοπαιδικές επεμβάσεις (κυρίως γόνατος και ισχίου), η ΜΦΘ κυμάνθηκε μεταξύ 45–70%, η κλινική πνευμονική εμβολή μεταξύ 5–11% και η θανατηφόρος πνευμονική εμβολή μεταξύ 1–3%. (γ) Σε διακυστική προστατεκτομή η επίπτωση της ΜΦΘ ήταν 40%, ενώ σε διουρηθρική 25%. (δ) Σε γυναικολογικές και μαιευτικές επεμβάσεις, η επίπτωση της ΜΦΘ ήταν 7–45% και της θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής πλησίον του 1%. (ε) Σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις η επίπτωση της ΜΦΘ κυμάνθηκε μεταξύ 9–50%, ενώ θανατηφόρος πνευμονική εμβολή συνέβη σε ποσοστό 1,5–3% των ασθενών.

Η πιθανότητα ΜΦΘ αυξάνεται όταν συνυπάρχουν δύο ή περισσότεροι από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: μεγάλη ηλικία (>60 ετών), εκτεταμένο τραύμα, παχυσαρκία, καρκίνος, ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, κισσίδι κάτω άκρων και λοίμωξη στη μετεγχειρητική περίοδο.<sup>2</sup>

Σε γενικές χειρουργικές επεμβάσεις, κατά τη διάρκεια τους ή αμέσως μετά από την επέμβαση, αναπτύσσονται φλεβικοί θρόμβοι σε ένα υψηλό ποσοστό. Το 85% από αυτούς σχηματίζεται μέχρι την 4η μετεγχειρητική ημέρα.<sup>10</sup> Αντιθέτως, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΙ, τις δύο πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες θρόμβοι αναπτύσσονται σε μικρό ποσοστό, ενώ η επίπτωση της φλεβοθρόμβωσης φθάνει στο μέγιστο την 4η μετεγχειρητική ημέρα.<sup>10</sup> Μέχρι το τέλος της πρώτης μετεγχειρητικής εβδομάδας αναπτύσσονται οι περισσότεροι από τους μηριαίους θρόμβους, αλλά ο κίνδυνος εμφάνισης κνημιαίων θρόμβων εξακολουθεί να υπάρχει. Η διάγνωση της κλινικής ΕΒΘ μετά από ΟΑΙ γίνεται συχνά 1–3 εβδομάδες μετά την επέμβαση.<sup>11</sup>

Το υψηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις ισχίου και γόνατος, σε σχέση με άλλες γενικές χειρουργικές επεμβάσεις, ερμηνεύεται (α) από το γεγονός ότι στο 20–30% των ασθενών που υποβάλλονται σε ΟΑΙ οι θρόμβοι σχηματίζονται εξαρχής στις φλέβες πάνω από το γόνατο (proximal deep vein thrombosis), συνήθως στο επίπεδο του ελάσσονα τροχαντήρα, συχνά χωρίς να

συνέχονται με θρόμβους της γαστροκνημίας<sup>5,6</sup> και (β) από το ότι, όπως αποδεικνύεται από νεκροτομική μελέτη,<sup>12</sup> οι θρόμβοι των μεγάλων φλεβών του μηρού (πάνω από το επίπεδο του γόνατος) αποτελούν την κύρια δεξαμενή δημιουργίας μαζικών πνευμονικών εμβολών.

Η συχνότητα της μετεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής πιθανόν να είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από την αναφερόμενη σε διάφορες μελέτες, αφού η πλειονότητα των εμβολών παραμένει κλινικώς σιωπηλή.<sup>4</sup> Να σημειωθεί ότι η πνευμονική εμβολή εξακολουθεί να παραμένει η κύρια αιτία μετεγχειρητικού θανάτου.<sup>4,5</sup>

## 3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε γενικές χειρουργικές επεμβάσεις εμφανίζουν μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΒΘ και πνευμονικής εμβολής.<sup>1</sup> Εντυπωσιάζει το γεγονός ότι μόνο στο 30% περίπου των ασθενών με θανατηφόρο πνευμονική εμβολή αποδεικνύεται ΕΒΘ πριν να συμβεί το εμβολικό επεισόδιο.<sup>1,2</sup>

Ο παθογενετικός μηχανισμός της ΜΦΘ δεν είναι απόλυτα γνωστός. Σύμφωνα με τις επικρατούσες για τη θρομβογένεση απόψεις, η φλεβική θρόμβωση θεωρείται αποτέλεσμα βραχείας αλλά συνδυασμένης δράσης δύο κυρίως παραμέτρων της τριάδας του Virchow, δηλαδή της ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης και της επιβράδυνσης της φλεβικής ροής.

Το χειρουργικό τραύμα αντιπροσωπεύει έναν τύπο φυσικού stress με χαρακτηριστικές μεταβολές στο αιμοστατικό σύστημα («μετεγχειρητικό σύνδρομο υπερπηκτικότητας»)<sup>15</sup> Από πολλούς ερευνητές<sup>14–16</sup> έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει μια αρχική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, που ακολουθείται από μια φάση θρομβοκυττάρωσης, ενώ υπάρχει αύξηση της συσώρευσης των αιμοπεταλίων μετά τη βλάβη. Παρατηρείται, επίσης, γρήγορη και εντυπωσιακή αύξηση της συγκέντρωσης του παράγοντα VIII και σημαντική αύξηση των επιπέδων ινωδογόνου, ενώ βραχύνεται ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT). Εξάλλου, στις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις, μια αρχική φάση αυξημένης ινωδολυτικής δραστηριότητας ακολουθείται από μια παρατεταμένη περίοδο (7–10 ημερών) μειωμένης ινωδολυτικής δραστηριότητας. Η τελευταία συνοδεύεται από ανεπαρκή παραγωγή και απελευθέρωση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και επιτάχυνση της απομάκρυνσής του από την κυκλοφορία, με αποτέλεσμα έλλειψη πλασμινογόνου και παρουσία υπερβολικών ποσών αντιπλασμίνης.<sup>14,16</sup> Η παρατηρούμενη, μετά από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις,

μείωση των επιπέδων αντιθρομβίνης III, αποδίδεται στην αυξημένη κατανάλωσή της, που ακολουθεί την τοπική ενδαγγειακή πήξη.<sup>17</sup> Η μείωση των επιπέδων αντιθρομβίνης III στο πλάσμα είναι μεγαλύτερη μετά από ΟΑΙ, σε σχέση με συνήθεις επεμβάσεις κοιλίας, με συνέπεια την υψηλή επίπτωση φλεβοθρόμβωσης μετά από ΟΑΙ.<sup>18</sup>

Η φλεβική στάση, που συμβαίνει κατά τις διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις, ευνοεί τη φλεβοθρόμβωση παρεμποδίζοντας την απομάκρυνση ή εξουδετέρωση των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης.<sup>14,15</sup> Έχει αποδειχθεί ότι η μετρούμενη στη λαγόνιο φλέβα ροή του αίματος ελαττώνεται κατά 55% στην ύπια θέση κατά την εισαγωγή της αναισθησίας. Η μεταβολή αυτή διατηρείται κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ενώ η μείωση της ροής στις περιφερικές φλέβες και ιδιαίτερα τις κνημιαίες είναι ανάλογη ή και μεγαλύτερη.

Η σημασία της ενδοθηλιακής βλάβης, ως μηχανισμού πυροδότησης της φλεβοθρόμβωσης, δεν έχει αποδειχθεί στις περισσότερες περιπτώσεις στη γενική χειρουργική. Εξαιρέση αποτελούν η ΟΑΙ και άλλες ορθοπαιδικές επεμβάσεις, στις οποίες ως παράγοντες πρόκλησης ενδοθηλιακής βλάβης ενοχοποιούνται η κάκωση της κοινής μηριαίας φλέβας από τους ορθοπαιδικούς χειρισμούς κατά τη διάρκεια της επέμβασης,<sup>6</sup> η βλαπτική επίδραση της θερμότητας που παράγεται από τον πολυμερισμό του τσιμέντου<sup>19</sup> και η διάταση των φλεβών από την έκκριση αγγειοδραστικών ουσιών της περιοχής του τραύματος.<sup>20</sup>

Είναι πιθανό ότι υπάρχουν δύο ξεχωριστοί μηχανισμοί πρόκλησης ΕΒΘ στη χειρουργική του ισχίου:<sup>6,19</sup> ο συνδυασμός στάσης-υπερπηκτικότητας, που σχετίζεται με φλεβοθρόμβωση της γαστροκνημίας και κατανέμεται εξίσου στα δύο κάτω άκρα, και η βλάβη του ενδοθηλίου, που ευθύνεται για τη θρόμβωση της μηριαίας φλέβας και αφορά κυρίως το χειρουργημένο σκέλος.

#### 4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η θετική κλινική διάγνωση της ΜΦΘ των κάτω άκρων είναι ανεπαρκής,<sup>21</sup> δεδομένου ότι τα κλινικά σημεία της (οίδημα, ευαισθησία και άλγος γαστροκνημίας, σημείο Homan, αύξηση της τοπικής θερμοκρασίας)<sup>21</sup> δεν είναι ειδικά και πολλοί δυνητικά επικίνδυνοι θρόμβοι είναι μη αποφρακτικοί, δεν συνοδεύονται από φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος ή των περιαγγειακών ιστών και έχουν λίγες ή καθόλου κλινικές εκδηλώσεις. Επομένως, αντιμετώπιση της ΜΦΘ βασισμένη σε κλινική διάγνωση δεν είναι σήμερα αποδεκτή, τουλάχιστον για νοσοκομειακούς ασθενείς.<sup>22</sup>

Η ανιούσα φλεβογραφία είναι η πλέον ακριβής μέθοδος για την αντικειμενική διάγνωση της ΜΦΘ και χρησιμεύει ως μέτρο της διαγνωστικής αξίας των άλλων μεθόδων.<sup>23</sup> Οι ανεπιθύμητες ενέργειές της<sup>22</sup> (άλγος στο σκέλος κατά την έγχυση του σκιαγραφικού μέσου, υπερφόρτωση κυκλοφορίας σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια 1–2 ημέρες μετά την έγχυση και τοπική νέκρωση δέρματος από εξαγγείωση σκιαγραφικού) έχουν σήμερα μειωθεί στο ελάχιστο με τη χρήση ιοντικών σκιαγραφικών μέσων. Μειονεκτήματά της παραμένουν το αιματηρό της μέθόδου, η αδυναμία παρατήρησης ασθενών υψηλού κινδύνου, η δυσκολία παρακολούθησης των ασθενών (follow-up), η ανάγκη παρουσίας έμπειρου προσωπικού για την εφαρμογή της και η σημαντική δόση ακτινοβολίας, στην οποία εκθέτει τους ασθενείς.<sup>22</sup>

Η CT-φλεβογραφία, που εφαρμόζεται τα τελευταία χρόνια, είναι μέθοδος ανώτερη ποιοτικά από την ανιούσα φλεβογραφία.<sup>24</sup> Η ευαισθησία της στη διάγνωση ΕΒΘ των κάτω άκρων είναι 100% και η ειδικότητά της 96%. Η εφαρμογή της είναι περιορισμένη λόγω του υψηλού κόστους και της μεγάλης δόσης ακτινοβολίας, στην οποία εκθέτει τους ασθενείς.

Η δοκιμασία ραδιενεργού ινωδογόνου στηρίζεται στην ενσωμάτωση στο σχηματιζόμενο θρόμβο του σεσημασμένου με <sup>125</sup>I ινωδογόνου, που κυκλοφορεί στο αίμα. Πλεονεκτήματά της είναι ο υψηλός (95%) δείκτης ευαισθησίας και ειδικότητας στην ανίχνευση φλεβοθρόμβωσης της γαστροκνημίας, ιδιαίτερος σε ασθενείς με συμπτωματολογία φλεβοθρόμβωσης για διάστημα μικρότερο της εβδομάδας,<sup>22</sup> η ακρίβεια στην αναζήτηση κεντρικής επέκτασης της ΕΒΘ<sup>22</sup> και η δυνατότητα ελέγχου ασθενών υψηλού κινδύνου.<sup>21</sup> Μειονεκτήματα της μεθόδου<sup>21,22</sup> είναι η μικρότερη ευαισθησία στην ανίχνευση κεντρικών ΕΒΘ (η ειδικότητά της προσεγγίζοντας το ριζομήριο μειώνεται στο 70%) και η αναξιπιστία της για τον έλεγχο του άνω 1/3 του μηρού και της πυέλου (παρουσία στην περιοχή μεγάλων φλεβών και αρτηριών και γεινίαση με την ουροδόχο κύστη). Σοβαρά μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν, επίσης, η μεγάλη συχνότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (σε περιπτώσεις αιματώματος, κυτταρίτιδας, τραύματος, φλεγμονής, επιπολής θρομβοφλεβίτιδας, κιρσών των κάτω άκρων), αλλά και η καθυστέρηση στη διάγνωση μέχρι να ενσωματωθεί στο θρόμβο επαρκές ραδιενεργό υλικό. Λόγω χαμηλής ειδικότητας της μεθόδου, θετικό αποτέλεσμα απαιτεί πάντα επιβεβαίωση με φλεβογραφία.

Η πληθυσμογραφία αντιστάσεως (impedance plethysmography, IPG)<sup>21,22</sup> είναι διαγνωστική μέθοδος της ΕΒΘ των κάτω άκρων. Βασίζεται σε μεταβολές του όγκου του

αίματος, που προκαλούνται στο κάτω άκρο με τη βοήθεια αεροθαλάμου και προκαλούν μεταβολές της ηλεκτρικής αντίστασης. Η νεότερη μορφή, με την προσθήκη PC (computerized IPG), είναι πιο εύχρηστη και δίνει σταθερότερα αποτελέσματα.<sup>25</sup> Είναι μέθοδος απλή και ανώδυνη, με 95% ειδικότητα και ευαισθησία σε φλεβοθρόμβωση της ιγνυακής, της μηριαίας και των λαγονίων φλεβών. Είναι σημαντική για τη διάγνωση υποτροπιάζουσας ΕΒΘ και χρήσιμη για την παρακολούθηση ασθενών μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, ενώ ασθενείς με αρνητική δοκιμασία δεν χρειάζεται να νοσηλευθούν, παρακολουθούμενοι ως εξωτερικοί. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η χαμηλή (30%) ευαισθησία στη διάγνωση φλεβοθρόμβωσης της γαστροκνημίας, η αδυναμία διάκρισης θρομβωτικής από μη θρομβωτική απόφραξη της φλεβικής αιματικής ροής, η δυνατότητα ανίχνευσης μόνο θρόμβων που αποφράσσουν τη φλεβική αιματική ροή και, τέλος, τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα στην κεντρική ΕΒΘ. Τα τελευταία μπορεί να οφείλονται σε κακή θέση του ασθενούς, σύσπαση των μυών των κάτω άκρων, σφικτά ρούχα, πλήρη ουροδόχο κύστη ή ακόμη σε ύπαρξη εξωαγγειακής μάζας, σοβαρής αποφρακτικής περιφερικής νόσου, αυξημένης κεντρικής φλεβικής πίεσης ή υποογκαιμίας.

Τέλος, ο συνδυασμός IPG-ραδιενεργού ιωδογόνου φαίνεται να έχει μεγαλύτερη διαγνωστική δυνατότητα στην ανίχνευση ΕΒΘ στα κάτω άκρα.<sup>23</sup>

Η διαδοχική (serial) IPG είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για τη διάγνωση και παρακολούθηση εξωτερικών ασθενών με κλινική υποψία ΕΒΘ.<sup>21,26</sup> Η διαγνωστική της ακρίβεια είναι συγκρίσιμη με αυτή της ανιούσας φλεβογραφίας.

Η υπερηχητική αιμοταχυμετρία (Doppler compression ultrasonography) είναι μη αιματηρή μέθοδος διάγνωσης της ΕΒΘ, με την οποία γίνεται ποιοτική εκτίμηση της φλεβικής αιματικής ροής.<sup>21,22</sup> Είναι απλή, γρήγορη, προσιπή, μη δαπανηρή μέθοδος, που επαναλαμβάνεται εύκολα. Παρουσιάζει ανάλογη ευαισθησία με την IPG στην ανίχνευση φλεβοθρόμβωσης ιγνυακής-μηριαίας-λαγονίων και μεγαλύτερη κατά 50% στη διάγνωση φλεβοθρόμβωσης της γαστροκνημίας. Είναι, επίσης, χρήσιμη για την εκτίμηση ασθενών στους οποίους δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η IPG και ασθενών με μεταφλεβιτιδικό σύνδρομο. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η υποκειμενικότητά της (απαιτείται μεγάλη εμπειρία του εξεταστή) και η αδυναμία ανίχνευσης μικρών, μη αποφρακτικών θρόμβων μεγάλων φλεβών.

Η διαδοχική υπερηχητική αιμοταχυμετρία<sup>27</sup> (serial compression ultrasonography) έχει το πλεονέκτημα της

μεγαλύτερης διαγνωστικής ακρίβειας και επιτρέπει την παρακολούθηση εξωτερικών ασθενών με κλινική υποψία ΕΒΘ.

Η υπερηχογραφία δύο διαστάσεων<sup>28</sup> (B-mode ultrasonography, duplex scanning) αποτελεί περισσότερο σύγχρονη μέθοδο ανίχνευσης της οξείας ΕΒΘ, αλλά και των χρόνιων θρόμβων των κάτω άκρων. Προσφέρει τη δυνατότητα τρισδιάστατης παρατήρησης των εν τω βάθει φλεβών κάτω από τη λαγονία ακρολοφία. Η μέθοδος έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στις κεντρικές ΕΒΘ. Επαναλαμβάνεται εύκολα και είναι ιδανική για παρακολούθηση υψηλού κινδύνου ασθενών, εγκύων και ασθενών με ασυνήθεις απίες ΕΒΘ. Μειονεκτήματα<sup>29</sup> της μεθόδου αποτελούν η χαμηλή ευαισθησία της στις περιφερικές θρομβώσεις (36%), η αδυναμία της να ανιχνεύσει μεμονωμένους θρόμβους της λαγονίου φλέβας (έγκυοι), αλλά και θρόμβους της επιπολής μηριαίας εντός του προσαγωγού σωλήνα, και, τέλος, το γεγονός ότι τα κριτήρια διάγνωσης διαφέρουν στα διάφορα κέντρα.

Η έγχρωμη απεικόνιση<sup>30</sup> (color coded duplex sonography), η οποία τέθηκε σε εφαρμογή κατά την τελευταία 10ετία, μπορεί να δώσει λύση σε προβλήματα όπως τα παραπάνω. Είναι απλή μέθοδος, υψηλής ακρίβειας για την ανίχνευση μηροϊγνυακών φλεβοθρομβώσεων, ιδιαίτερα αποτελεσματική στην ανίχνευση φλεβικών θρομβώσεων που υποτροπιάζουν και ικανή να αποκαλύψει φλεβοθρομβώσεις σε θέσεις που δεν ανιχνεύονται με τη φλεβογραφία. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 98–100% για τις μηροϊγνυακές φλεβοθρομβώσεις και 89% για τις φλεβοθρομβώσεις της γαστροκνημίας, ενώ η ειδικότητά της είναι, αντίστοιχα, 94–100% και 91%. Τέλος, η αρνητική προγνωστική της αξία (negative predictive value) είναι 88,8%.<sup>32</sup> Για τους παραπάνω λόγους και κυρίως λόγω του μη αιματηρού της χαρακτήρα, τείνει να αντικαταστήσει τη φλεβογραφία ως ανατομική δοκιμασία εκλογής.<sup>30</sup> Μερικοί ερευνητές, όμως, εξακολουθούν να θεωρούν την έγχρωμη απεικόνιση αναξιόπιστη μέθοδο για την ανίχνευση ασυμπτωματικών ΕΒΘ της γαστροκνημίας μετά από ΟΑΙ ή αρθροπλαστική του γόνατος.<sup>33</sup>

Η εξελιγμένη μορφή έγχρωμης απεικόνισης (power Doppler ή color Doppler energy) είναι μέθοδος με υψηλότερη ευαισθησία από την κλασική μορφή έγχρωμης απεικόνισης, όσον αφορά την ανίχνευση φλεβοθρόμβωσης της γαστροκνημίας.<sup>34</sup>

Σημαντική μέθοδος για τον έλεγχο εγκατεστημένης φλεβοθρόμβωσης θεωρείται η ανίχνευση των D-dimers (η παρουσία τους σημαίνει ενεργοποίηση παραγόντων της πήξης) με μέθοδο ELISA ή μέθοδο συγκόλλησης

Latex. Το πλεονέκτημα του ελέγχου των D-dimers, συγκριτικά με την παλαιότερη μέθοδο των FDP (fibrinogen degradation products), είναι το γεγονός ότι δίνει τη δυνατότητα διάκρισης μιας ειδικής υποκατηγορίας των προϊόντων αποδομής, καθώς βασίζεται σε ένα πολύ ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα<sup>35</sup> που κατευθύνεται σε ένα μοναδικό νέο αντιγόνο, πάνω στα ομοιοπολικά συνδεδεμένα D-τεμάχια που προέρχονται από την ινωδόλυση. Δεύτερο πλεονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι ο έλεγχος των D-dimers γίνεται και στο πλάσμα. Η ειδικότητα της μεθόδου επιτρέπει τη διαφοροποίηση μεταξύ ινωδόλυσης (D-dimers) και ινωδογονόλυσης (FDP), μια διάκριση που είναι αδύνατο να γίνει με τη μέθοδο των FDP, η οποία χρησιμοποιεί πολυκλωνικό αντίσωμα.

Τα τελευταία χρόνια κερδίζει συνεχώς έδαφος ο συνδυασμός της μεθόδου των D-dimers με τη μέθοδο του ραδιενεργού ινωδογόνου ή την υπερηχητική αιμοταχυμετρία ή την υπερηχογραφία δύο διαστάσεων ή την έγχρωμη απεικόνιση.<sup>36</sup> Ο συνδυασμός εξασφαλίζει μεγαλύτερες διαγνωστικές δυνατότητες για την ανίχνευση ΕΒΘ νοσοκομειακών ασθενών, ιδιαίτερα δε για την ανίχνευση ΜΦΘ, παρά το γεγονός ότι σε άμεση μετεγχειρητική περίοδο τα επίπεδα των D-dimers βρίσκονται σχετικά αυξημένα. Ακόμη, η υψηλή διαγνωστική αξία των αυξημένων επιπέδων D-dimers είναι δυνατό να οδηγήσει στη διάγνωση εγκατεστημένης ΕΒΘ ακόμη και σε περιπτώσεις όπου η φλεβογραφία αποδεικνύεται ανεπιτυχής.<sup>37</sup>

Για τη διάγνωση της ΜΦΘ έχουν, επίσης, χρησιμοποιηθεί η ραδιοϊσοτοπική φλεβογραφία, το σπινθηρογράφημα με <sup>123</sup>I-ινωδογόνο, η φλεβοροεογραφία, η θερμογραφία, η φλεβογραφία αντανάκλασης φωτός, η θερμογραφία υγρών κρυστάλλων, η strain gauge πηλοσμογραφία, αιμοπετάλια σεσημασμένα με <sup>111</sup>In και η αγγειοσκόπηση. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρησιμοποίηση τα τελευταία χρόνια του <sup>99m</sup>Tc-rt-PA (technetium-99m tissue plasminogen activator)<sup>38</sup> και της μαγνητικής απεικόνισης (GRE-MR-imaging) ως μεθόδων για τη διάγνωση της ΜΦΘ.<sup>39</sup>

## 5. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μεγάλη συχνότητα ΕΒΘ και πνευμονικής εμβολής μετά από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις,<sup>3</sup> το υψηλό ποσοστό (80%) εμφάνισης πνευμονικής εμβολής χωρίς προειδοποιητικά κλινικά σημεία φλεβοθρόμβωσης, το γεγονός ότι τα 2/3 των θανάτων από πνευμονική εμβολή συμβαίνουν μέσα στα πρώτα 30 min από την εμφάνιση του εμβολικού επεισοδίου και, τέλος, η πιθανότητα ανάπτυξης του μεταφλεβιδικού συνδρόμου,<sup>40</sup> καθι-

στούν επιτακτική την ανάγκη λήψης προφυλακτικών μέτρων στους ασθενείς αυτούς.

Η χρησιμοποίηση αναίμακτων διαγνωστικών τεχνικών, όπως αυτές που προαναφέρθηκαν, καθώς και η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στις περιπτώσεις όπου διαπιστώνεται ΜΦΘ (δευτερογενής πρόληψη), έχουν υψηλό κόστος, προσθέτουν φόρτο εργασίας και συνοδεύονται από τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών. Αντίθετα, η εφαρμογή προφυλακτικών μεθόδων, που έχουν σκοπό την αποτροπή της θρομβογένεσης (πρωτογενής πρόληψη), είναι –στις περισσότερες περιπτώσεις– αποτελεσματική, ασφαλέστερη και χαμηλότερου κόστους.<sup>41</sup>

Η εφαρμογή θρομβοπροφύλαξης περιλαμβάνει γενικά και ειδικά μέτρα. Στα γενικά μέτρα περιλαμβάνονται η διατήρηση του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών, η διασφάλιση ομαλής καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας, η πρόληψη των λοιμώξεων, η διάγνωση και η θεραπεία συνοδών νοσημάτων, η καταγραφή προηγούμενων θρομβοεμβολικών επεισοδίων και η διακοπή λήψης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, με την προοπτική πιθανής χορήγησης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής. Είναι γνωστό ότι τα φάρμακα αυτά προκαλούν αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (στην περίπτωση της ασπιρίνης, μη αναστρέψιμη για 7 ημέρες).<sup>42</sup> Πρέπει, επίσης, να λαμβάνεται μέριμνα για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και την έγκαιρη μετεγχειρητική κινητοποίηση των ασθενών.

Τα ειδικά μέτρα αποβλέπουν στην άρση ή μείωση της φλεβικής στάσης (φυσικά μέσα) και στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού συνδρόμου υπερπηκτικότητας (αντιπηκτικά) ή στο συνδυασμό αυτών. Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων είναι δευτερεύουσας σημασίας.

### 5.1. Φυσικά μέσα

Η τμηματική εξωτερική συμπίεση των γαστροκνημίων με αέρα θεωρείται η περισσότερο αποτελεσματική σήμερα μηχανική μέθοδος προφύλαξης,<sup>43</sup> με δυνατότητα εφαρμογής τόσο κατά τη διάρκεια της επέμβασης όσο και κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Πέρα από την αύξηση της ταχύτητας φλεβικής ροής στα κάτω άκρα, αυξάνει πιθανότατα και τη συστηματική ινωδολυτική δραστηριότητα. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση της παραπάνω μεθόδου μείωσε τις περιπτώσεις ΜΦΘ, ιδιαίτερα μετά από ΟΑΙ,<sup>44,45</sup> ενώ μείωσε και τη συχνότητα εμφάνισης του μεταφλεβιδικού συνδρόμου.<sup>46</sup> Είναι μέθοδος απλή, δεν συνοδεύεται από επιπλοκές, προκαλεί όμως σχετική δυσφορία στον ασθενή. Η αποτελεσματικότητά της χρειάζεται περαιτέρω επιβεβαίωση, αν

και προβάλλει ως ιδιαίτερα ελκυστική εναλλακτική λύση σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατή η χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής.<sup>47</sup>

Οι ελαστικές κάλτσες και ιδιαίτερα εκείνες που ασκούν βαθμιαία ελαττούμενη πίεση (graduated elastic compression stockings), είναι μερικώς αποτελεσματικές, αφού αναστέλλουν τη διάταση των φλεβών, που προκαλείται από το μειωμένο τόνο αυτών, και επομένως την ανάπτυξη των ενδοθηλιακών δακρύων.<sup>48</sup> Η μέθοδος, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα 9 μελετών,<sup>48</sup> φαίνεται να μειώνει την επίπτωση ΜΦΘ κατά 50%. Η εφαρμογή της σε ορθοπαιδικούς χειρουργικούς ασθενείς την αναδεικνύει ως ικανοποιητική εναλλακτική λύση για περιπατητικούς ασθενείς.<sup>49</sup>

Ο ηλεκτρικός ερεθισμός των γαστροκνημίων θεωρείται αποτελεσματική μέθοδος για τη μείωση της φλεβικής στάσης και την ελάττωση της συχνότητας ΜΦΘ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις και ιδιαίτερα σε ΟΑΙ.<sup>50</sup> Η μυϊκή σύσπαση, όμως, που προκαλεί είναι επώδυνη και έτσι η εφαρμογή της μεθόδου περιορίζεται στο χειρουργείο, με τους ασθενείς σε αναισθησία.

Άλλα φυσικά μέτρα προφύλαξης είναι η έγκαιρη κινητοποίηση του ασθενούς, οι ασκήσεις των κάτω άκρων πριν και μετά την εγχείρηση και η ελαστική επίδεση των κάτω άκρων.

Ο συνδυασμός των διαφόρων μηχανικών μεθόδων προφύλαξης (ιδιαίτερα της τμηματικής εξωτερικής συμπίεσης των γαστροκνημίων με αέρα) με σχήματα αντιπηκτικής αγωγής φαίνεται να μειώνει σημαντικά την εμφάνιση ΜΦΘ.<sup>51,52</sup>

## 5.2. Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αρχική βλάβη στη φλεβοθρόμβωση είναι ένας μικρός αιμοπεταλιακός πυρήνας, που δημιουργείται σε θέσεις ενδοθηλιακής βλάβης ή σε σημεία επιβράδυνσης της ροής του αίματος, όπως είναι οι βαλβιδικοί κόλποι των περιφερικών φλεβών. Κάκωση αγγείου και απώλεια ενδοθηλίου έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση υπενδοθηλιακών ιστών στο αίμα, τη γρήγορη προσκόλληση και συσσώρευση αιμοπεταλίων στο σημείο της βλάβης και την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης. Πρόληψη της συσσώρευσης αιμοπεταλίων θα μπορούσε να αποτρέψει το σχηματισμό θρόμβου. Τα παραπάνω αποτελούν τη θεωρητική βάση της προφυλακτικής χορήγησης φαρμάκων όπως η ασπιρίνη, η διπυριδαμόλη, η δεξτράνη, η κλωροκίνη και η σουλφινοπυραζόνη, τα οποία μεταβάλλουν την αιμοπεταλιακή λειτουργία.<sup>53</sup>

Η αντιθρομβωτική δράση της ασπιρίνης οφείλεται στην αναστολή σύνθεσης της κυκλοοξυγενάσης, με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή της θρομβοξάνης  $A_2$ , παράγοντα που προάγει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων.<sup>53</sup> Δεν είναι δυνατό να αποδοθεί συγκεκριμένος θρομβοπροφυλακτικός ρόλος στην ασπιρίνη, λόγω των αντιφατικών αποτελεσμάτων των μέχρι τώρα μελετών. Η συγκεντρωτική ανάλυση πολλών τυχαίοποιημένων μελετών<sup>54</sup> έδειξε ότι το ποσοστό ΜΦΘ μετά από λήψη ασπιρίνης ήταν 40%, ενώ της ομάδας ελέγχου 46%. Παρά την παρουσία αναφορών για στατιστικά σημαντική μείωση του ποσοστού φλεβοθρόμβωσης μετά από ΟΑΙ,<sup>55,56</sup> δεν υπάρχουν γενικά πειστικές ενδείξεις ότι η ασπιρίνη αποτελεί δραστικό προφυλακτικό παράγοντα.

Η δεξτράνη είναι πολυμερές της γλυκόζης, που έχει υδρολυθεί μερικώς. Χρησιμοποιείται σε δύο τύπους: ο πρώτος έχει μέσο μοριακό βάρος 40.000 daltons (Dextran 40) και ο δεύτερος 70.000 daltons (Dextran 70).<sup>53</sup> Η δεξτράνη-40 προκαλεί αιμοαραίωση και βελτίωση της μικροκυκλοφορίας, ενώ η δεξτράνη-70 αυξάνει τον όγκο του πλάσματος. Η θρομβοπροφυλακτική αξία της δεξτράνης φαίνεται να οφείλεται στην ελάττωση της προσκολλητικότητας και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, την παρεμπόδιση της δράσης του παράγοντα VIII και την αύξηση της λυτικότητας των θρόμβων από μεταβολές στη δομή της ινικής. Ακόμη, αυξάνει τον όγκο του πλάσματος και επιταχύνει τη φλεβική αιματική ροή.<sup>53</sup> Από διάφορες μελέτες<sup>57</sup> προκύπτει ότι η δεξτράνη δεν είναι το ίδιο αποτελεσματική με τις μικρές δόσεις ηπαρίνης (ΜΔΗ) και τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ) στην πρόληψη ΜΦΘ. Υπάρχουν, όμως, μελέτες που δείχνουν ότι η δεξτράνη-70 μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΜΦΘ στον ίδιο βαθμό με τις ΜΔΗ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΙ.<sup>58</sup> Παρά το γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η δεξτράνη δεν προκαλεί μείωση της επίπτωσης της ΜΦΘ στον ίδιο βαθμό με τις ΜΔΗ, φαίνεται να είναι το ίδιο αποτελεσματική στην πρόληψη της πνευμονικής εμβολής, ίσως γιατί παρεμποδίζει την ανάπτυξη και επέκταση του θρόμβου.<sup>57</sup> Η δεξτράνη προκαλεί μικρότερο ποσοστό αιματωμάτων τραύματος από τις ΜΔΗ, το υψηλό όμως κόστος, η ενδοφλέβια χορήγηση και οι πολλές επιπλοκές<sup>53</sup> (αιμορραγίες, καρδιακή υπερφόρτωση και πνευμονικό οίδημα, νεφρική ανεπάρκεια, αναφυλακτικές αντιδράσεις) καθιστούν προβληματική τη χορήγησή της σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις.

## 5.3. Αντιπηκτικά

**5.3.1. Ηπαρίνη.** Οι θρομβοπροφυλακτικές δυνατότητες της ηπαρίνης περιλαμβάνουν την υποδόρια χορή-

γηση ΜΔΗ, τις ρυθμιζόμενες δόσεις ηπαρίνης, τις ΗΧΜΒ και το συνδυασμό με διυδροεργοταμίνη.

Η κλασική, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη έχει μέσο μοριακό βάρος 15.000 daltons. Το αντιπηκτικό της αποτέλεσμα εξαρτάται κυρίως από την παρουσία αντιθρομβίνης III, με την οποία σχηματίζει ενεργό σύμπλεγμα,<sup>60</sup> το οποίο επιταχύνει 50–100 φορές την αναστολή του ενεργοποιημένου παράγοντα X και της θρομβίνης. Η ηπαρίνη εξουδετερώνει πιθανώς και τους παράγοντες IX και XI.

Από πολυάριθμες μελέτες γίνεται φανερό ότι η υποδόρια χορήγηση ΜΔΗ μειώνει σημαντικά την επίπτωση της ΜΦΘ και της θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε γενικές χειρουργικές επεμβάσεις.<sup>3,53</sup> Οι ΜΔΗ δεν φαίνεται να είναι το ίδιο δραστικές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΙ.<sup>3,18</sup> Επίσης, από τα αποτελέσματα φλεβογραφικής και νεκροτομικής μελέτης προκύπτει ότι οι ΜΔΗ είναι περισσότερο δραστικές στη μείωση της ΜΦΘ της γαστροκνημίας και λιγότερο της μηριαίας φλέβας.<sup>19</sup> Κύριος περιορισμός στη χορήγηση ΜΔΗ είναι ο κίνδυνος αιμορραγιών. Αναφέρεται στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας αιματωμάτων τραύματος μετά από χορήγηση ΜΔΗ.<sup>53</sup> Η θρομβοπενία μετά από χορήγηση ΜΔΗ αποτελεί σπάνια επιπλοκή.<sup>53</sup> Μείωση της συχνότητας αιμορραγιών παρατηρείται με την αποφυγή συνδυασμένης θεραπείας με ασπιρίνη, δεξτράνη, κορτικοστεροειδή, ενώ υπάρχει πλήρης αντένδειξη χορήγησης σε περιπτώσεις αιμορραγικής διάθεσης, σοβαρής ενδοκαρδίτιδας, ενεργού πεπτικού έλκους και σοβαρής αρτηριακής υπέρτασης.<sup>53</sup>

Η χορήγηση ρυθμιζόμενων δόσεων ηπαρίνης σε άτομα που υποβάλλονται σε ΟΑΙ, με σκοπό ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (ΑΡΤΤ) να βρίσκεται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (ανάλογα με το εύρος των τιμών του χρησιμοποιούμενου από το εργαστήριο συγκεκριμένου αντιδραστηρίου) 6 ώρες μετά τη χορήγηση της ηπαρίνης, βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά ( $P < 0,01$ ) τη συχνότητα της ΜΦΘ (από 39% σε 13%, σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε μικρές δόσεις ηπαρίνης), αλλά και της κεντρικής φλεβικής θρόμβωσης (από 32% σε 5%), χωρίς να προκληθεί μεγαλύτερη απώλεια αίματος.<sup>61</sup> Οι παραπάνω παρατηρήσεις δείχνουν ότι η ΟΑΙ προκαλεί αυξημένη υπερπηκτικότητα, η οποία απαιτεί μεγαλύτερες δόσεις ηπαρίνης.<sup>62</sup> Η αποτελεσματικότητα των ρυθμιζόμενων δόσεων ηπαρίνης στην ΟΑΙ επιβεβαιώθηκε σε μεταγενέστερη μελέτη,<sup>63</sup> όμως η μέθοδος δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής, γιατί απαιτεί περίπλοκο τρόπο εργαστηριακής παρακολούθησης.<sup>57</sup>

Η ΗΧΜΒ (μοριακό βάρος 2.000–8.000 daltons) έχει αξιοσημείωτη δραστηριότητα κατά του παράγοντα Χα, ενώ, σε σχέση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, εμφανίζει μικρότερη αντιθρομβινική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα να επηρεάζει λιγότερο τον ΑΡΤΤ ή το χρόνο θρομβίνης *in vitro*.<sup>58</sup> Αναμένεται έτσι να έχει μεγαλύτερη αντιθρομβωτική παρά αντιπηκτική δράση και, επομένως, λιγότερες επιπλοκές.<sup>53</sup> Άλλα πλεονεκτήματά της είναι η ελάχιστη αντιαμοπεταλιακή δραστηριότητα,<sup>58</sup> η μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής (σχεδόν διπλάσιος από τον αντίστοιχο της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης), που ενθαρρύνει τη χορήγηση μίας μόνο δόσης την ημέρα. Παρουσιάζει επίσης μικρότερη χημική συγγένεια με τα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>60</sup> Από τα αποτελέσματα πολλών μελετών, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε γενικές χειρουργικές επεμβάσεις,<sup>63</sup> προκύπτει ότι οι ΜΔΗ και οι ΗΧΜΒ αποτελούν εξίσου δραστικές προφυλακτικές μεθόδους κατά της ΜΦΘ, αλλά οι ΗΧΜΒ υπερέχουν ως προς την ασφάλεια. Μελέτες σε ορθοπαιδικούς ασθενείς<sup>53,64,65</sup> δείχνουν υπεροχή των ΗΧΜΒ έναντι των ΜΔΗ ως προς τη δραστικότητα, ενώ δεν υπάρχουν διαφορές ως προς την ασφάλεια των δύο μεθόδων.<sup>65</sup> Σε ορθοπαιδικούς ασθενείς, οι ΗΧΜΒ βρέθηκε ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές και κατά της μετεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής.<sup>53</sup>

Η μεθανοσουλφονική εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη σε μικρές δόσεις (0,5 mg υποδορίως) δρα ως αγγειοσυσπαστικός παράγοντας σε φλέβες και φλεβίδια, ενώ έχει ελάχιστη δράση σε αρτηρίες και αρτηριόλια. Με την αγγειοσυσπαστική της δράση στις λείες μυϊκές ίνες του φλεβικού τοιχώματος προκαλεί επιτάχυνση της φλεβικής επιστροφής από τα κάτω άκρα.<sup>53</sup> Συνδυαζόμενη με ηπαρίνη, πέρα από την ελάττωση της στάσης στις εν τω βάθει φλέβες, μειώνει τόσο την τοπική παραγωγή θρομβίνης όσο και την επακόλουθη εξουδετέρωση της ηπαρίνης.<sup>53</sup> Από διάφορες μελέτες σε ασθενείς υποβαλλόμενους σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις,<sup>53,68</sup> φαίνεται ότι ο συνδυασμός ΜΔΗ και διυδροεργοταμίνης μειώνει σημαντικά την επίπτωση ΜΦΘ, σε σχέση με ασθενείς που λαμβάνουν μόνο ΜΔΗ. Ιδιαίτερα, σε ασθενείς υποβαλλόμενους σε εκλεκτικές ορθοπαιδικές επεμβάσεις, συγκριτικές μελέτες αναφέρουν σημαντική μείωση της συχνότητας θανατηφόρου μετεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής με το συνδυασμό ΜΔΗ και διυδροεργοταμίνης, σε σχέση με μεμονωμένη χορήγηση ΜΔΗ.<sup>66</sup> Μια άλλη συγκριτική μελέτη σε ασθενείς υποβαλλόμενους σε ΟΑΙ αναδεικνύει ως περισσότερο δραστική θρομβοπροφυλακτική μέθοδο τη χορήγηση ΗΧΜΒ σε σχέση με το

συνδυασμό ΜΔΗ και διυδροεργοταμίνης.<sup>67</sup> Τα αποτελέσματα μελετών<sup>68,69</sup> φανερώνουν, επίσης, υπεροχή του συνδυασμού ΗΧΜΒ και διυδροεργοταμίνης έναντι του συνδυασμού ΜΔΗ και διυδροεργοταμίνης ως προς τη θρομβοπροφυλακτική δυνατότητα, ενώ άλλοι ερευνητές<sup>71</sup> δεν βρίσκουν διαφορά στη δραστικότητα των δύο συνδυασμών. Εξάλλου, σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης,<sup>72</sup> η προφυλακτική δυνατότητα του συνδυασμού ΗΧΜΒ και διυδροεργοταμίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΙ, λίγο υπολείπεται της προφυλακτικής δυνατότητας των ρυθμιζόμενων δόσεων ηπαρίνης. Τέλος, από διάφορες μελέτες<sup>73</sup> προκύπτει ότι και οι δύο συνδυασμοί της διυδροεργοταμίνης, που αναφέρθηκαν, είναι εξίσου ασφαλείς και συνοδεύονται από χαμηλό ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΙ. Η χορήγηση διυδροεργοταμίνης αντενδείκνυται<sup>53</sup> σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, υπόταση, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, εγκυμοσύνη, σοβαρή υπέρταση, σπαιμία. Κυριότερη επιπλοκή της είναι ο εργοτισμός (χαρακτηρίζεται από αρτηριοσπασμο).

**5.3.2. Από του στόματος αντιπηκτικά (αντιβιταμίνες Κ).** Η κουμαρίνη και οι συγγενείς χημικές ενώσεις (βαρφαρίνη και άλλα κουμαρινικά παράγωγα) οφείλουν την αντιπηκτική τους δράση στον ανταγωνισμό της δράσης της βιταμίνης Κ στη σύνθεση στο ήπαρ τεσσάρων πλασματικών πρωτεϊνικών παραγόντων πήξης, των παραγόντων II (προθρομβίνη), VII, IX και X. Η δράση των *per os* χορηγούμενων αντιπηκτικών αρχίζει όταν τα αποθέματα των παραπάνω παραγόντων στον οργανισμό μειώνονται με ρυθμό ανάλογο με το βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής, ο οποίος για την προθρομβίνη είναι 60–120 ώρες και για τον παράγοντα X 20–48 ώρες. Επομένως, η δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών αναμένεται ουσιαστικά την 4η ημέρα από τη χορήγησή τους. Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι, όταν η χορήγηση των αντιβιταμινών Κ αρχίζει πριν από την επέμβαση, τα φάρμακα αυτά αποτελούν μέθοδο προφύλαξης κατά της ΜΦΘ.<sup>53</sup> Ειδικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πρώτη ή επαναληπτική ΟΑΙ, προκαλούν μείωση κατά 60% της συχνότητας ΜΦΘ και κατά 80% της μετεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής.<sup>53,58</sup> Περιορισμούς στην πρόληπτική χορήγηση των αντιβιταμινών Κ αποτελούν οι συχνές αιμορραγικές επιπλοκές, η αλληλεπίδραση με φάρμακα διαφόρων κατηγοριών και η ανάγκη για συχνή και προσεκτική εργαστηριακή παρακολούθηση.<sup>53</sup> Τα δεδομένα σχετικά πρόσφατων μελετών<sup>59</sup> συμφωνούν ότι τιμές χρόνου προθρομβίνης 15–18 sec (με χρόνο μάρτυρα 12 sec) δίνουν ασφαλή (ποσοστό αιμορραγικών επιπλοκών 1,5%) και επαρκή επίπεδα υποπηκτικότητας, ικανά για θρομβοπροφύλαξη (ποσοστά μετεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής 0,5% και θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής 0%). Η Παγκό-

σμια Οργάνωση Υγείας συνιστά τα αποτελέσματα του χρόνου προθρομβίνης για την αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες Κ να αναφέρονται με το σύστημα INR (International Normalized Ratio). Στις περισσότερες περιπτώσεις, τιμές INR 2–3 δίνουν ασφαλή και επαρκή επίπεδα υποπηκτικότητας, ικανά για θρομβοπροφύλαξη.<sup>70,78</sup>

**5.3.3. Ιρουδίνη.** Η ιρουδίνη (πρωτεΐνη, που λαμβάνεται από τη βδέλλα *Hirudo medicinalis*) είναι ένας νέος ειδικός αναστολέας της θρομβίνης (δεν απαιτεί την ύπαρξη συμπαράγοντα στο πλάσμα),<sup>74</sup> που δίνει πολλές υποσχέσεις στον τομέα της προφύλαξης από τη ΜΦΘ και τη μετεγχειρητική πνευμονική εμβολή. Είναι πολυπεπτιδίο μικρού μοριακού βάρους (7.000 daltons), με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής από την ηπαρίνη (50 έναντι 90 min).<sup>75,76</sup> Δεν έχει άμεση δράση στα αιμοπετάλια και δεν προκαλεί θρομβοπενία. Έχει χαμηλή τοξικότητα και δεν προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις<sup>74,75</sup> ούτε σοβαρές αιμορραγίες,<sup>76</sup> ενώ δεν απαιτεί εξουδετέρωση. Από μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΙ, η ιρουδίνη φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματική στην πρόληψη της ΜΦΘ και της μετεγχειρητικής πνευμονικής εμβολής, τόσο από τις ΜΔΗ<sup>77</sup> όσο και από τις ΗΧΜΒ,<sup>74</sup> ενώ είναι τουλάχιστον εξίσου ασφαλής με τις ΗΧΜΒ.<sup>74</sup>

## 6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιθρομβωτική αγωγή, που εφαρμόζεται σε περιπτώσεις ΜΦΘ, περιλαμβάνει τη χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, ΗΧΜΒ, αντιβιταμινών Κ, ιρουδίνης και θρομβολυτικών.<sup>78</sup>

Σκοπός της αγωγής είναι ο περιορισμός της επέκτασης της φλεβοθρόμβωσης στην οξεία φάση, η πρόληψη της πνευμονικής εμβολής, ο περιορισμός του μεταθρομβωτικού συνδρόμου και η πρόληψη της επανάληψης της φλεβοθρόμβωσης και των άωτερων αποτελεσμάτων της πνευμονικής εμβολής. Κάθε ΕΒΘ (κεντρική ή περιφερική) πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία. Δεν υποβάλλονται σε θεραπεία οι επιπολής θρομβοφλεβίτιδες, γιατί δεν προκαλούν πνευμονική εμβολή.<sup>79</sup> Εξαιρέση αποτελεί η θρόμβωση της σαφηνούς φλέβας, όταν εντοπίζεται στο άνω 1/3 του μηρού, οπότε υπάρχει κίνδυνος επέκτασης του θρόμβου στη μηριαία φλέβα.<sup>79</sup>

Η Επιτροπή Αντιμετώπισης της Θρομβοεμβολικής Νόσου προτείνει να συνεχίζεται η αντιπηκτική αγωγή για 3–6 μήνες και οπωσδήποτε για 6 μήνες σε βαριά φλεβοθρόμβωση. Σε περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να διαρκεί περισσότερο από 6 μήνες και καλύτερα ένα χρόνο. Όταν ο ασθενής πα-



**Πίνακας 1.** Θεραπευτικά σχήματα αντιπηκτικής αγωγής προτεινόμενα από την Επιτροπή Αντιμετώπισης Θρομβοεμβολικής Νόσου (τροποποιημένα σύμφωνα με σύγχρονα δεδομένα).

*Συνήθης φλεβική θρόμβωση*

1. Αρχικά, νατριούχος ηπαρίνη 20.000–25.000 μονάδες ενδοφλεβίως/24ωρο (συνιστάται η χρησιμοποίηση ανιλίας ηπαρίνης) για 48 ώρες. Ο έλεγχος της ηπαρινοθεραπείας γίνεται κάθε 24–48 ώρες με ΑΡΤΤ, με σκοπό οι τιμές ΑΡΤΤ να είναι 1,5–2 φορές μεγαλύτερες της διάμεσης τιμής του εύρους των φυσιολογικών μαρτύρων (που διαφέρει ανάλογα με το εργαστήριο ελέγχου).
2. Νατριούχος ηπαρίνη+αντιβιταμίνες Κ επί 5 ημέρες.
3. Διακοπή νατριούχου ηπαρίνης και χορήγηση αντιβιταμινών Κ επί 3–6 μήνες. Ο έλεγχος των αντιβιταμινών Κ αρχικά γίνεται κάθε 24–48 ώρες για τον καθορισμό επιθυμητής δόσης (προσπάθεια επίτευξης και διατήρησης τιμών INR 2–3)<sup>70,78</sup> και ακολούθως κάθε 7–10 ημέρες.

Ανάλογα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με την εφαρμογή και του ακόλουθου σχήματος:

1. Νατριούχος ηπαρίνη 5.000 μονάδες εφάπαξ ενδοφλεβίως.
2. Συγχρόνως, νατριούχος ή ασβεστούχος (Calciparine) ηπαρίνη υποδορίως σε δόση 0,01 mL/kg βάρους κάθε 12 ώρες επί 7–10 ημέρες. Έλεγχος του αντιπηκτικού αποτελέσματος γίνεται με ΑΡΤΤ (όπως ανωτέρω) ανά 24–48 ώρες.
3. Συνέχιση με ηπαρίνη υποδορίως+αντιβιταμίνες Κ επί 5 ημέρες και στη συνέχεια διακοπή ηπαρίνης και συνέχιση με αντιβιταμίνες Κ επί 3–6 μήνες.

*Βαριά (λαγονομηριαία) φλεβική θρόμβωση*

1. Νατριούχος ηπαρίνη 35.000–40.000 μονάδες ενδοφλεβίως/24ωρο για 48 ώρες.
2. Μείωση των δόσεων (αναλόγως του ΑΡΤΤ) σε 25.000–35.000 μονάδες/24ωρο για 7–10 ημέρες.
3. Ηπαρίνη (ως ανωτέρω)+αντιβιταμίνες Κ επί 5 ημέρες.
4. Διακοπή ηπαρίνης και συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής με αντιβιταμίνες Κ επί 6μηνου.

ρουσιάζει δεύτερο επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης, η αγωγή πρέπει να διαρκεί ένα χρόνο, ενώ όταν εμφανιστεί τρίτο επεισόδιο, πρέπει να λαμβάνεται θεραπεία εφόρου ζωής.<sup>80</sup>

Τα προτεινόμενα από την Επιτροπή Θρομβοεμβολικής Νόσου θεραπευτικά σχήματα αντιπηκτικής αγωγής φαίνονται στον πίνακα 1.

Η ΗΧΜΒ (χορηγούμενη υποδορίως σε δόσεις ρυθμιζόμενες ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς) φαίνεται να είναι τουλάχιστον το ίδιο δραστική και ασφαλής με την κλασματοποιημένη ηπαρίνη στη θεραπεία της ΜΦΘ.<sup>78,81,82</sup> Το απλοποιημένο σχήμα με ΗΧΜΒ (μία δόση υποδορίως/ημέρα) δίνει τη δυνατότητα, σε περιπτώσεις κεντρικής ΕΒΘ χωρίς επιπλοκές, να συνεχιστεί η θεραπεία και μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, δεδομένου ότι δεν απαιτεί εργαστηριακή παρακολούθηση.<sup>78</sup>

Η ιρουδίνη, που αντιπροσωπεύει μια νέα πραγματικότητα στην αντιμετώπιση της ΜΦΘ, αναδεικνύεται, σύμφωνα με διάφορες μελέτες, αποτελεσματικότερη ή τουλάχιστον εξίσου δραστική και ασφαλής με την ηπαρίνη.<sup>78,83</sup>

Η θρομβολυτική αγωγή (ενδοφλέβια χορήγηση στρεπτοκινάσης ή ουροκινάσης ή ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστικού τύπου ή προουροκινάσης) προορίζεται για περιπτώσεις σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή μεταχειρητικής πνευμονικής εμβολής ή ΜΦΘ.<sup>78</sup> Δεν εφαρμόζεται σε περιπτώσεις ενεργού αιμορραγίας, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης, εγκεφαλικού επεισοδίου, σοβαρού τραύματος ή αιμορραγικής νόσου.<sup>72</sup>

Παρά τις σημαντικές προόδους των τελευταίων χρόνων, παραμένουν ακόμη βήματα που πρέπει να πραγματοποιηθούν προς την κατεύθυνση της ανεύρεσης του ιδανικού θρομβολυτικού, το οποίο πρέπει να χαρακτηρίζεται από έλλειψη αντιγονικότητας, ικανότητα να δρα εκλεκτικά στο θρόμβο και να μην προκαλεί γενικευμένη ινωδόλυση και, τέλος, από βραχεία ημίσεια ζωή, ώστε να είναι δυνατή τυχούσα αιματηρή πράξη μετά τη διακοπή του.

## ABSTRACT

### Postoperative deep vein thrombosis

T. PAPALAMPROS, K. KARMANIOLAS

3rd Department of Internal Medicine, NIMTS Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(3):273–284

Venous thromboembolism (VTE) is a common complication and the main cause of death in patients undergoing major general surgical procedures, especially knee or hip arthroplasty. The high risk of VTE and the severe late sequelae of this disease, the post-thrombotic syndrome, necessitate the use of simple, reliable and rapid diagnostic techniques and appropriate prophylactic measures. This review presents current thinking on the diag-

nosis and prevention of deep vein thrombosis following surgery (PDVT). It refers to the incidence and pathogenesis of PDVT and includes an analysis of the main methods of diagnosis and prophylaxis. The review focuses on the preventive treatment which, with the experience of many clinical trials and the recent use of hirudin, makes possible the application of effective and safe prophylactic regimens. Such therapeutic schemes include adjusted doses of heparin, low molecular weight heparins (LMWHs), heparin (HMWH or unfractionated) and dihydroergotamine combinations, low doses of warfarin and hirudin. Recent advances in the treatment of PDVT are also summarized.

**Key words:** Deep vein thrombosis, Heparin, Hirudin

## Βιβλιογραφία

1. WHEELER BA, ANDERSON FA. Prophylaxis against venous thromboembolism in surgical patients. *Am J Surg* 1991, 161:507–511
2. NICOLAIDES AN, IRVING D. Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis. In: Nicolaides AN (ed) *Thromboembolism: Aetiology/Advance in Prevention and Management*. Lancaster, MTP, 1975:193
3. CONSENSUS CONFERENCE OF NIH. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986, 256:744–749
4. HAAKE DA, BERKMAN SA. Venous thromboembolic disease after hip surgery. Risk factors, prophylaxis and diagnosis. *Clin Orthop* 1989, 242:212–231
5. HIRSH J. Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopaedic surgical procedures. *Acta Chir Scand* 1996, 556:30–35
6. STAMATAKIS JD, KAKKAR VV, SAGAR S, LAWRENCE D, NAIRN D, BENTLEY DG. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *Br Med J* 1977, 2:223–225
7. ΚΑΛΤΕΖΙΩΤΗΣ Γ, ΠΑΠΑΛΑΜΠΡΟΣ Θ, ΚΑΝΕΛΛΟΠΟΥΛΟΥ Α, ΣΠΗΛΙΩΤΟΥ Σ, ΚΑΡΜΑΝΙΩΛΑΣ Κ, ΣΧΙΖΑΣ Ν. Η μετεγχειρητική φλεβική θρόμβωση στους ηλικιωμένους ασθενείς. *Ελλ Χειρουργ* 1991, 63: 358–363
8. REILLY DT, WOLFE JHN. The swollen leg. *Br Med J* 1991, 303:1462–1465
9. ΣΧΙΖΑΣ Ν. Φυσιοπαθολογία φλεβικής θρομβώσεως–Παράγοντες κινδύνου. Στο: *Σύγχρονα Θέματα στη Θρομβοεμβολική Νόσο*. Ελληνική Επιτροπή Αντιμετώπισης της Θρομβοεμβολικής Νόσου, Αθήνα, 1990
10. SIKORSKI JM, HAMPSON WG, STADDON GE. The natural history and etiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1981, 63B:171–177
11. CHARNLEY J. Prophylaxis of postoperative thromboembolism. *Lancet* 1972, ii:134–135
12. HAVING O. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Acta Chir Scand* 1977, 478:42–47
13. UROKINASE-STREPTOKINASE EMBOLISM TRIAL. Phase 2 results: a cooperative study. *JAMA* 1974, 229:1606–1613
14. COMEROTA AJ, STEWART GJ, WHITE JW. Combined dihydroergotamine and heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. Proposed mechanism of action. *Am J Surg* 1985, 150:39–44
15. OGSTON D. *Venous thrombosis–Caustion and Prediction*. Wiley Medical Publ, 1987
16. KAKKAR VV, FLANC C, HOWE CT, CLARKE MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1969, ii:230–232
17. ABERG M, NIELSON IM, HENDER V. Antithrombin III after operation. *Lancet* 1973, ii:1337–1338
18. FRANCIS CW, PELLEGRINI VD, MARDER VJ, HARRIS CM, TOTTERMAN S, GABRIEL KR ET AL. Prevention of venous thrombosis after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1989, 71A:327–335
19. PLANES A, VACHELLE N, FAGOLA M. Total hip replacement. A venographic and necropsy study. *J Bone Joint Surg* 1990, 72B:9–13
20. COMEROTA AJ, STEWART GJ, ALBURGER PD, SMALLEY K, WHITE JV. Operative venodilation. A previously unsuspected factor in the cause of postoperative deep vein thrombosis. *Surgery* 1989, 186:301–309
21. HIRSH J. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1990, 65:45–49
22. LECLERC JR, HULL R, HIRSH J. Clinical management of venous thromboembolism. In: *Blood Disorders in the Elderly*. Churchill Livingstone, London, 1985:157–187
23. MOSER KM. State of the art. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141:235–249
24. ZONTSICH T, TURETSCHKE K, BALDT M. CT-phlebography. A new method for the diagnosis of venous thrombosis of the upper and lower extremities. *Radiology* 1998, 38:586–590
25. PRANDONI P, LENSING AW, HUISMAN MV, JONKER JJ, VIGO M, BORN JJ ET AL. A new computerized impedance plethysmography. Accuracy in the detection of proximal deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Thromb Haemost* 1991, 65:229–232
26. HUISMAN MV, BULLER HB, TEN GATE JW, VREEKE J. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. *N Engl J Med* 1986, 314:823–828
27. LENSING AW, PRANDONI P, PRINS MH, BULLER HR. Deep vein thrombosis. *Lancet* 1999, 353:479–485
28. HOBSON RW, MINTZ BL, JAMIL Z, BREITBART GB. Diagnosis of acute deep venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 1990, 70:143–157
29. LENSING AW, PRANDONI P, BRANDJES D. Detection of deep vein thrombosis by real time  $\beta$ -mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989, 320:342–345
30. BELCARO G. Evaluation of recurrent deep vein thrombosis using color duplex scanning–comparison with venography. *Vasa* 1992, 21:22–26
31. LANGHOLZ J, HEIDRICH H. Sonographic diagnosis of deep pelvic/leg venous thrombosis: is color coded duplex sonography "superfluous"? *Ultraschall Med* 1991, 12:176–181
32. BELCARO GV, LAURORA G, CESARONE MR, ERRICH BM. Color duplex scanning and phlebography in deep vein thrombosis. *Panminerva Med* 1992, 34:1–3

33. CICCONE WJ, FOX PS, NEUMYER M, RUBENS D, PARRISH WM, PELLEGRINI VD. Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1998, 80:1167–1174
34. FORBES K, STEVENSON AS. The use of power Doppler ultrasound in the diagnosis of isolated deep venous thrombosis of the calf. *Clin Radiol* 1998, 53:752–754
35. RYLATT DB, BLAKE AS, COTTIS LE. An immunoassay for human D-dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res* 1983, 31:767–778
36. KRAAIJENHAGEN RA, LENSING AW, LIJMER JG, PRANDONI P, PRINS MH, GINSBERG JS ET AL. Diagnostic strategies for the management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 1997, 3:268–274
37. LINDAHL TL, LUNDAHL TH, RANBY M, FRANSSON SG. Clinical evaluation of diagnostic strategy for deep venous thrombosis with exclusion by low plasma levels of fibrin degradation product D-dimer. *Scand J Clin Lab Invest* 1998, 58:307–316
38. BUTTLER SP, RAHMAN T, BOYD SJ, PARKES SL, QUINN RJ. Detection of postoperative deep venous thrombosis using technetium 99m labeled tissue plasminogen activator. *J Nucl Med* 1997, 38:219–223
39. SPRITZER CE, TROTTER P, SOSTMAN HD. Deep venous thrombosis: gradient recalled echo MR imaging changes over time—experience in 10 patients. *Radiology* 1998, 208:631–639
40. KAKKAR VV. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1990, 65:50–54
41. EVARTS CM. Prevention of venous thromboembolism. *Clin Orthop Rel Res* 1987, 222:98–104
42. CYGAN R, WAITZKIN H. Stopping and restarting medications in the postoperative period. *J Geriatr Intern Med* 1987, 2:270–283
43. NICOLAIDES AN, MILES C, HOARE M. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983, 94:21–25
44. SODERDAHL DW, HENDERSON SR, HANSBERRY KL. A comparison of intermittent pneumatic compression of the calf and whole leg in preventing deep venous thrombosis in urological surgery. *J Urol* 1997, 157:1774–1776
45. HULL RD, RASKOB GE, GENT M, McLOUGHLIN D, JULIAN D, SMITH FC ET AL. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventive deep vein thrombosis after hip replacement. *JAMA* 1990, 263:2313–2317
46. BRANDJES DP, BULLER HR, HIJBOER H, HUISMAN MV, DE RIJK M, JAGT H ET AL. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal vein thrombosis. *Lancet* 1997, 349:759–762
47. WARWICK D, HARRISON J, GLEW D, MITCHELMORE A, PETERS TJ, DONOVAN J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low molecular weight heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 1998, 80:1158–1166
48. NICOLAIDES AN. Benefits of prophylaxis in general surgery. *Acta Chir Scand* 1990, 556:25–29
49. WILDIN CJ, HUI AC, ESSLER CN, GREGG PJ. *In vivo* pressure profiles of thigh length graduated compression stockings. *Br J Surg* 1998, 85:1228–1231
50. FAGHRI PD, VAN MEERDERVORT HF, GLASER RM, FIFONI SF. Electrical stimulation-induced contraction to reduce blood stasis during arthroplasty. *IEEE Trans Rehabil Engl* 1997, 5:62–69
51. SAMAMA CM, CLERGUE F, BARRE J, MONTEFIORE A, ILL P, SAMII K. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. ARAR Study Group. *Br J Anaesth* 1997, 78:660–665
52. ANGELLI G, PIOVELLA F, BUONCRISTIANI P, SEVERI P, PINI M, ANGELO A ET AL. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998, 339:80–85
53. KAKKAR VV. Prophylaxis of venous thromboembolism. *World J Surg* 1990, 14:670–678
54. HIRST J, LEVINE M. Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopaedic surgical procedures. *Br J Clin Pract* 1989, 655:2–8
55. HARRIS WH, SALZMAN EW, ATHANASOULIS CA, WALTMAN AC, SANCTIS RW. Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1977, 297:1246–1249
56. KIM YH, CHOI IY, PARK MR, PARK TS, CHO JL. Prophylaxis for deep vein thrombosis with aspirin or low molecular weight dextran in Korean patients undergoing total hip replacement. A randomized controlled trial. *Int Orthop* 1998, 22:6–10
57. CLAGETT CP, ANDERSON FA, LEVINE MN, SALZMAN EW, WHEELER HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1992, 102:391–407
58. GALLUS AS. Anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism. *Bailliere's Clin Haematol* 1990, 3:651–684
59. AMSTUTZ HC, FRISVA DA, DOREY F, CARNEY BI. Warfarin prophylaxis to prevent mortality from pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1990, 71A:321–326
60. VAERSTRAETE M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. *Drugs* 1990, 40:498–530
61. LEYVRAZ PF, RICHARD J, BACHMAN F. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983, 309:954–958
62. KAKKAR VV. Prevention of venous thromboembolism. In: Bloom AL, Thomas DP (eds) *Haemostasis and Thrombosis*. London, Churchill Livingstone, 1987:802–819
63. TABERNER DA, POLLER L, THOMSON JM, LEMON G, WEIGHILL FJ. Randomized study of adjusted versus fixed low dose heparin prophylaxis of deep vein thrombosis in hip surgery. *Br J Surg* 1989, 76:933–935
64. KAKKAR VV. Efficacy and safety of Clivarin and other LMWHs in general surgery: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993, 4(Suppl 1):23–27
65. KOCH A, BOUGES S, ZIEGLER S, DINKEL H, DAURES JP, VICTOR M. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: Update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997, 84:750–759
66. LINDBLAND B. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low dose heparin alone or in combination with dihydroergotamine. *Acta Chir Scand* 1988, 543:31–42
67. LEYVRAZ P, BACHMANN F, BOHNET J, BREYER HG, ESTOPPEY D, HAAS S ET AL. Thromboembolic prophylaxis in total hip replacement: a comparison between the low molecular weight heparinoid

- Lomoparan and heparin-dihydroergotamine. *Br J Surg* 1992, 79: 911-914
68. OSKAR-HELENE-HEIM. Different effectiveness of two preparations of low molecular weight heparin in patients with elective joint replacement. *Langenbecks Arch Chir* 1991, 376:147-151
  69. FREICK H, HAAS S. Prevention of deep vein thrombosis by low molecular weight heparin and dihydroergotamine in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res* 1991, 63:133-143
  70. HULL RD, PINEO GF, VALENTINE KA. Treatment and prevention of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1998, 24 (Suppl 1):21-31
  71. LASSEN MR, BORRIS LC, CHRISTIANSEN HM. Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties. Comparison of LMWH and placebo. *Acta Orthop Scand* 1991, 62:33-38
  72. HORNBACH T, WOLF H, MICHAELIS HC, WAGNER W, HOFFMAN A, SCHMIDT A ET AL. A fixed dose combination of low molecular weight heparin with dihydroergotamine versus adjusted-dose unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *Thromb Haemost* 1996, 75:246-250
  73. WEBER N, KOPPENHAGEN K, MALRER H, MATTHES M. Different effectiveness of two preparations of low molecular weight heparin in patients with elective hip joint replacement. *Langenbecks Arch Chir* 1991, 376:147-151
  74. WALSMANN B, KAISER B. Biochemical and pharmacological properties of recombinant hirudin. *Drugs Today* 1989, 25:473-485
  75. MARKWARDT F, NOVAK G, STURZEBECKER J, GRIESBACH U, WALSMANN B, VOGEL G ET AL. Pharmacokinetics and anticoagulant effect of hirudin in man. *Thromb Haemost* 1984, 52:160-163
  76. ERIKSSON BI, JORGENSEN PW, KALEBO P, MOURET P, ROSENCHER N, BOSCH P ET AL. A comparison of recombinant hirudin with a low molecular weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997, 337: 1329-1335
  77. ERIKSSON BI, EKMAN S, LINDBRATT S, BAUR M, BACH D, TORHOLM C ET AL. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin. *J Bone Joint Surg* 1997, 79A:326-332
  78. HYERS TM, HULL RD, WEG JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1992, 102:408-425
  79. Σχιζιώ Ν. Αντιπηκτική αγωγή-αντιβιταμίνες Κ. Στο: Σύγχρονα Θέματα στη Θρομβοεμβολική Νόσο. Ελληνική Επιτροπή Αντιμετώπισης της Θρομβοεμβολικής Νόσου, Αθήνα, 1990
  80. HIRSH J, MARDER VJ, SALZMAN EW, HULL RD. Treatment of venous thromboembolism. In: Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, Hull RD (eds) *Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia, JB Lippincot, 1987:1266-1272
  81. BULLER HR, GENT M, GALLUS AS. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997, 337:657-662
  82. SIMONNEAU G, SORS H, CHARBONNIER B, PAGE Y, LAABAN JP, AZARIAN R ET AL. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997, 337:663-669
  83. SCHIELE F, LINDGAERDE F, ERIKSSON H. Subcutaneous recombinant hirudin (HBW 23) versus intravenous sodium heparin in treatment of established acute deep vein thrombosis of the legs: a multicentre prospective dose ranging randomized trial. International Multicentre Hirudin Study Group. *Thromb Haemost* 1997, 77:834-838
- Corresponding author:*  
T. Papalampros, 4 Eratous street, GR-156 69 Athens, Greece