

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση: αιτιολογία, προφύλαξη, θεραπεία

A. Τσάκαλη*, **Z. Κεφαλοπούλου***, **Σ. Παπαδούλας**, **B. Αργείτης**,
A. Λιάμης, **I. Τσολάκης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είναι μία παθολογική οντότητα κατά την οποία σχηματίζεται ένας θρόμβος σε μία εν τω βάθει φλέβα του σώματος, συνήθως των κάτω άκρων. Πρόκειται για μία όχι σπάνια κατάσταση, που διαφεύγει συχνά της προσοχής και αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας αν δεν εντοπισθεί και αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά.

Μέθοδος: Το άρθρο αυτό, προϊόν συστηματικής διερεύνησης της σύγχρονης βιβλιογραφίας, επικεντρώνει στην αιτιολογία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, καθώς και στις βασικές αρχές και πρόσφατες εξελίξεις σε ότι αφορά στην πρόληψη και στη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Αποτελέσματα: Η βλάβη του ενδοθηλίου, η φλεβική στάση και η υπερπηκτικότητα του αίματος (τριάδα του Virchow) είναι οι τρεις πρωτογενείς επιδράσεις που κλασικά εμπλέκονται στην παθογένεση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Η ηλικία, οι κακοήθειες, οι χειρουργικές επεμβάσεις, η παρατεταμένη ακινητοποίηση, τα κατάγματα, η κύηση, η παράλυση, τα από του στόματος αντισυλληπτικά και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της. Αρχικός στόχος της θεραπείας είναι η αντιμετώπιση του πόνου και του οιδήματος. Η πρόληψη τοπικής επέκτασης, αλλά και η μείωση του κινδύνου πνευμονικής εμβολής αποτελούν επιπλέον στόχους. Τέλος, η θεραπεία αποσκοπεί στην άμεση λύση του θρόμβου, στη μείωση του κινδύνου επαναθρόμβωσης και στην πρόληψη του μεταφλεβτικού συνδρόμου. Η αντιπηκτική αγωγή, που αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας, η θρομβόλυση, η θρομβεκτομή, τα φίλτρα της κάτω κοίλης και η χρήση φυσικών μέσων, αποτελούν τις θεραπευτικές επιλογές για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Ο πιο αποτελεσματικός, ωστόσο, τρόπος μείωσης του κινδύνου εμφάνισής της, καθώς και των συνεπειών της, της πνευμονικής εμβολής και του μεταφλεβτικού συνδρόμου, είναι η συστηματική εφαρμογή προφυλακτικής αγωγής σε ασθενείς με μεγάλη πιθανότητα να εμφανίσουν τη νόσο.

Αγγειοχειρουργικό Τμήμα,
Χειρουργική Κλινική
Πανεπιστημιακού Γενικού
Νοσοκομείου Πατρών, Ρίο

Συμπέρασμα: Η θρομβοεμβολική νόσος είναι μία συνήθης και δυνητικά σοβαρή επιπλοκή που αφορά κυρίως σε ενδοноσοκομειακούς ασθενείς και δύναται να προληφθεί. Σήμερα, συστηματικά ερευνητικά προγράμματα προσπαθούν να ενισχύσουν την εφαρμογή στρατηγικών προφύλαξης, αλλά και Evidence-based guidelines είναι πλέον διαθέσιμες, συνεκτιμώντας τα οφέλη, τους κινδύνους, τα εμπόδια και το κόστος των εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης.

Όροι ευρετηρίου: φλεβική θρόμβωση, αντιπηκτικά, θεραπεία, προφύλαξη.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Τρεις πρωτογενείς επιδράσεις προδιαθέτουν σε παραγωγή θρόμβων, οι οποίες συναποτελούν την κλασική τριάδα του Virchow, όπως αυτός τη διατύπωσε το 1864.

Βλάβη του ενδοθηλίου

Αποτελεί την κυριότερη επίδραση και από μόνη της μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαμορφώνουν διάφορα στοιχεία, που συχνά αντιπαρατίθενται της φυσιολογικής πήξης. Από τη μια μεριά, τα φυσιολογικά κύτταρα διαθέτουν αντιαιμοπεταλιακές, αντιπηκτικές και ινωδολυτικές ιδιότητες, ενώ από την άλλη διαθέτουν και την ικανότητα (μετά από βλάβη ή ενεργοποίηση) να διεγείρουν την πήξη. Η ισορροπία μεταξύ των αντιθρομβωτικών και των θρομβωτικών δραστηριοτήτων του ενδοθηλίου είναι αυτή που καθορίζει την παραγωγή, την επέκταση ή τη διάλυση του θρόμβου.

Αντιθρομβωτικές ιδιότητες

- Αντιαιμοπεταλιακές επιδράσεις: Το άθικτο ενδοθήλιο αποτελεί εξαιρετικό φραγμό, που εμποδίζει τα αιμοπετάλια να έρχονται σε επαφή με την υπενδοθηλιακή εξωκυττάρια ουσία, η οποία διαθέτει έντονες θρομβογενετικές ιδιότητες. Τα μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια δεν προσκολλώνται στο ενδοθήλιο. Επιπλέον, εάν τα αιμοπετάλια είναι ενεργοποιημένα, αυτά εμποδίζονται να προσκολληθούν στο γύρω άθικτο ενδοθήλιο από την προστακυκλίνη PGI₂ και το οξείδιο του αζώτου του ενδοθηλίου. Και οι δύο αυτές διαμεσολαβητικές ουσίες είναι έντονα αγγειοδιασταλτικές και ανασταλτικές

όσον αφορά στη συνάθροιση των αιμοπεταλίων. Η σύνθεσή τους από τα κύτταρα του ενδοθηλίου διεγείρεται από διάφορους παράγοντες, που παράγονται κατά την πήξη του αίματος.

- Αντιπηκτικές ιδιότητες: Διαμεσολαβούνται με ηπαρινοειδή μόρια, που συσχετίζονται με τη μεμβράνη και τη θρομβομοδουλίνη, η οποία αποτελεί ειδικό υποδοχέα θρομβίνης. Τα ηπαρινοειδή μόρια επενεργούν έμμεσα. Συνίστανται σε συμπαράγοντες που επιτρέπουν στην αντιθρομβίνη III να απενεργοποιεί τη θρομβίνη, τον παράγοντα Xa και άλλους παράγοντες της πήξης. Επίσης, η θρομβομοδουλίνη επιδρά και έμμεσα. Πράγματι, αυτή δεσμεύεται με τη θρομβίνη και τη μετατρέπει από ηπηκτικό σε αντιπηκτικό παράγοντα, ικανό να ενεργοποιεί την αντιπηκτική πρωτεΐνη C. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C αναστέλλει την πήξη με πρωτεολυτική διάσπαση των παραγόντων Va και VIIIa. Αυτή απαιτεί ως συμπαράγοντα την παρουσία της πρωτεΐνης S, η οποία συντίθεται από κύτταρα του ενδοθηλίου.
- Ινωδολυτικές ιδιότητες: Τα κύτταρα του ενδοθηλίου συνθέτουν ενεργοποιητή του πλασμινογόνου των ιστών (t-PA), ο οποίος προάγει την ινωδολυτική δραστηριότητα για την αποκάθαρση αποθεμάτων ινώδους από την επιφάνεια του ενδοθηλίου.

Θρομβωτικές ιδιότητες

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να προάγουν την πήξη, με επίδραση στα αιμοπετάλια, στις πρωτεΐνες της πήξης και το ινωδολυτικό σύστημα. Βλάβη στο ενδοθήλιο οδηγεί σε προσκόλληση αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο που βρίσκεται κάτω από το ενδοθήλιο. Αυτό διευκολύνεται από τον παράγοντα Willebrand (WF), προϊόν του φυσιολογικού ενδοθηλίου που βρίσκεται στο πλάσμα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επάγονται επίσης από κυτοκίνες ή από μικροβιακή ενδοτοξίνη για να εκκρίνουν ιστικό παράγοντα, ο οποίος ενεργοποιεί την εξωγενή οδό της πήξης του αίματος. Με σύνδεση στους ενεργοποιημένους παράγοντες IX και X, τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενισχύουν περισσότερο τις καταλυτικές δραστηριότητες των παραγόντων αυτών της πήξης. Τελικά, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν αναστολείς του ενεργοποιητού του πλασμογόνου (PAI), οι οποίοι καταστέλλουν την ινωδόλυση.

Συμπερασματικά, το ακέραιο ενδοθήλιο των φλεβών είναι εξαιρετη αντιθρομβωτική επιφάνεια. Όταν, όμως, υποστεί βλάβη, μετατρέπεται σε έντονα θρομβογόνο επιφάνεια. Οι ρήξεις του ενδοθηλίου, ανεξάρτητα από το αίτιο ή τους προδιαθεσικούς παράγοντες, οι οποίοι

θα αναλυθούν λίγο αργότερα, έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την έκθεση υπενδοθηλιακού κολλαγόνου, την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα και την τοπική εξάντληση της προστακυκλίνης και του PA.

Στάση του αίματος

Αποτελεί μείζονα παράγοντα για την ανάπτυξη θρόμβων σε φλέβες. Η φυσιολογική ροή του αίματος είναι γραμμική, δηλαδή τα κυτταρικά στοιχεία ρέουν στο κέντρο του αυλού του αγγείου και χωρίζονται από το ενδοθήλιο από ζώνη πλάσματος που ρέει με βραδύτερο ρυθμό. Γι' αυτό το λόγο, η στάση του αίματος διαταράσσει τη γραμμική ροή και φέρει τα αιμοπετάλια σε επαφή με το ενδοθήλιο. Ακόμη, παρεμποδίζει την αραίωση των ενεργοποιημένων παραγόντων της πήξης με το νέο αίμα. Επίσης, επιβραδύνει την προσκόμιση αναστολέων των παραγόντων της πήξης και επιτρέπει την ανάπτυξη θρόμβων και τέλος, προάγει την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και με αυτό τον τρόπο προδιαθέτει σε τοπική θρόμβωση, προσκόλληση αιμοπεταλίων και σε διάφορες άλλες επιδράσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Υπερπηκτικότητα του αίματος

Αποτελεί ασυνήθη και όχι καλά κατανοούμενη αιτία θρόμβωσης. Πρόκειται για κατάσταση που δεν καθορίζεται επακριβώς ως η οποιαδήποτε αλλοίωση των οδών της πήξης του αίματος που προδιαθέτει σε θρόμβωση.

Έχοντας ολοκληρώσει την περιγραφή της τριάδας του Virchow, θα αναφερθούμε στους παράγοντες και τις κλινικές καταστάσεις που προδιαθέτουν για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Διακρίνονται, λοιπόν, σε επίκτητους και σε αυτούς που συνδέονται με γενετική προδιάθεση ή θρομβοφιλία.

Όσον αφορά στους κληρονομικούς παράγοντες κινδύνου, η πρόσφατα ανακαλυφθείσα μετάλλαξη του παράγοντα V (που αναφέρεται ως μετάλλαξη Leiden) είναι εσπιακή μετάλλαξη (single – point mutation) του γονιδίου που κωδικοποιεί τον παράγοντα V. Ο παράγοντας αυτός συνδέεται με πενταπλάσια αύξηση της συχνότητας της ΕΒΦ σε ετεροζυγώτες και με 50πλάσια αύξηση σε ομοζυγώτες. Οι ετεροζυγώτες είναι κατά πολύ συχνότεροι από τους ομοζυγώτες. Ο μεταλλαγμένος παράγοντας V εμφανίζει ανθεκτικότητα στην αντιπηκτική επίδραση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, οπότε και παρατηρείται λειτουργική ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C. Η κύηση και η λήψη αντισυλληπτικών, αυξάνουν την αντίσταση

στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ακόμα και χωρίς να υπάρχει μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden.

Οι ασθενείς με πρωτογενείς καταστάσεις υπερπηκτικότητας που σχετίζονται με κληρονομική απουσία αντιπηκτικών παραγόντων (π.χ. αντιθρομβίνη III, πρωτεΐνη C ή πρωτεΐνη S), κατά τρόπο τυπικό προσέρχονται με φλεβική θρόμβωση και υπόστροφη θρομβοεμβολή κατά την εφηβική ή την αρχή της ενήλικης ζωής. Πιο αναλυτικά, η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III αυξάνει στο 25πλάσιο τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C ή S αυξάνει τον κίνδυνο στο δεκαπλάσιο.

Η μετάλλαξη του γονιδίου του παράγοντα II ή προθρομβίνης (G20210A) φαίνεται επίσης ότι είναι πολύ σημαντική πρωτοπαθής υπερπηκτική κατάσταση. Στην περίπτωση αυτή, μία άλλη μετάλλαξη ενός γονιδίου (single – gene mutation) είναι σημαντικά συχνότερη σε ασθενείς με ανεξήγητη ή υποτροπιάζουσα ΕΒΦ.

Άλλοι κληρονομικοί προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου είναι τα αυξημένα επίπεδα των παραγόντων VIII και IX και XI και οι ανωμαλίες της ινωδόλυσης.

Εκτός, όμως, των κληρονομικών υπάρχουν και οι επίκτητοι προδιαθεσικοί παράγοντες, οι οποίοι μπορούν αδρά να ταξινομηθούν, ανάλογα με τον παράγοντα της τριάδας του Virchow που επηρεάζουν.

Όσον αφορά στη βλάβη του φλεβικού τοιχώματος, πολυάριθμες μελέτες στη βιβλιογραφία απέδειξαν ότι τραυματισμοί της πυέλου, της κεφαλής του μηριαίου και των κάτω άκρων, καθώς και οι χειρουργικές επεμβάσεις στα σημεία αυτά αυξάνουν τον κίνδυνο ΕΒΦ (σχετικός κίνδυνος 5-200). Εν συνεχεία, όταν κάποιο άτομο έχει ιστορικό κατ' επανάληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, έχει αυξημένες πιθανότητες να ξαναεμφανίσει τη νόσο, με σχετικό κίνδυνο 50%. Ακόμη και ασήμαντες επιδράσεις, όπως προϊόντα που απορροφώνται από τον καπνό σιγαρέτων μπορεί να προκαλέσουν βλάβη του ενδοθηλίου.

Κατά δεύτερο λόγο, υπάρχουν επίκτητοι προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη φλεβική στάση του αίματος. Οι ελκοποιημένες αθηροσκληρυντικές πλάκες δεν εκθέτουν μόνο την υπενδοθηλιακή εξωκυττάρια ουσία, αλλά και προκαλούν τοπική στροβιλώδη ροή. Τα εμφράγματα του μυοκαρδίου δεν σχετίζονται μόνο με βλάβη του ενδοθηλίου, αλλά αποτελούν και περιοχές μυοκαρδίου που δε συστέλλονται, με αποτέλεσμα να προστίθεται ακόμα ένα στοιχείο στάσης αίματος για τη δημιουργία θρόμβων. Εκτός αυτού, η μυοκαρδιοπάθεια και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

Η ακινησία, η παράλυση και ο παρατεταμένος κλινοστατισμός, καθώς και οι νόσοι που απαιτούν νοσηλεία, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Τα παραμορφωμένα ερυθροκύτταρα στη δρεπανοκυτταρική αναιμία προκαλούν αποφράξεις αγγείων, με αποτέλεσμα τη στάση του αίματος που προδιαθέτει σε θρόμβωση.

Διάφορες μελέτες απέδειξαν ότι η ηλικία και το φύλο είναι παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή. Σε κάθε αύξηση της ηλικίας κατά 10 έτη η συχνότητα διπλασιάζεται, ενώ για κάθε αύξηση κατά 20 έτη διπλασιάζεται ο σχετικός κίνδυνος. Οι άνδρες φαίνεται σταθερά ότι έχουν μεγαλύτερη συχνότητα φλεβικής θρομβοεμβολής και μεγαλύτερη θνητότητα. Ακόμη, οι μεγάλης ηλικίας γυναίκες, κυρίως οι παχύσαρκες, έχουν σχετική αύξηση της συχνότητας της νόσου. Άλλοι επίκτητοι προδιαθεσικοί παράγοντες αυτής της κατηγορίας είναι το εγκεφαλικό επεισόδιο, η γενική αναισθησία διάρκειας μεγαλύτερης των 30 λεπτών, οι κερσοειδείς φλέβες και το μεγάλης διάρκειας ταξίδι.

Πέραν των πρωτοπαθών υπερπηκτικών καταστάσεων – θρομβοφιλίας υπάρχουν και οι δευτεροπαθείς υπερπηκτικές καταστάσεις ή αλλιώς οι επίκτητοι προδιαθεσικοί παράγοντες που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα του αίματος. Είναι σαφές ότι οι ασθενείς με κακοήθεις νόσους έχουν αυξημένο κίνδυνο ΕΒΦ. Πολλές ουσίες που προάγουν την πήξη έχουν συνδεθεί με κακοήθη κύτταρα ως προϊόντα αυτών, όπως η αύξηση των επιπέδων του ιστικού παράγοντα.

Συχνά, αυτό συμβαίνει σε προχωρημένα στάδια καρκίνου (κυρίως αδενοκαρκινώματος) με μεταστάσεις. Η πρόγνωση, συνήθως, είναι πολύ κακή, με ή χωρίς πνευμονική εμβολή. Έτσι, η εξαντλητική αναζήτηση λανθάνοντος κακοήθους νεοπλασματος σε ασθενή με ΕΒΦ σπάνια συμβάλλει στην παράταση της ζωής. Ωστόσο, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όπου η αιτία της φλεβικής θρόμβωσης δεν είναι σαφής, είναι φρόνιμη η διερεύνηση για υποκείμενη κακοήθεια.

Σε άλλες περιπτώσεις, όπως η χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα, η υπεροιστρογονική κατάσταση κατά την εγκυμοσύνη ή η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, η υπερπηκτικότητα μπορεί κατά ένα μέρος να προκαλείται από την αυξημένη παραγωγή από το ήπαρ πολλών παραγόντων πήξης του αίματος και την ελαττωμένη σύνθεση αντιθρομβίνης III. Αυτά τα δεδομένα αφορούν τα παλιά γενιάς αντισυλληπτικά (μεγαλύτερα από 50mg οιστρογόνα). Τα δεδομένα από τη νεότερη γενιά (μικρότερα από 50mg οιστρογόνα) υποδηλώνουν ότι ο συνολικός κίνδυνος είναι πολύ μικρότερος, ιδιαίτερα σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 35 ετών, που δεν καπνίζουν και

που δεν έχουν άλλες προδιαθεσικές καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης.

Μεταξύ των επίκτητων αιτιών της θρομβωτικής διάθεσης, τα καλούμενα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα αξίζουν ιδιαίτερης μνείας. Υπάρχουν τα αντισώματα αντικαρδιολιπίνης και τα μη ειδικά αντισώματα, όπως τα αντιπηκτικά του λύκου. Οι ασθενείς αυτοί έχουν υψηλούς τίτλους από αυτοαντισώματα, τα οποία κατευθύνονται εναντίον ανιονικών φωσfolιπιδίων και υψηλή επίπτωση αρτηριακών και φλεβικών θρομβώσεων.

Η χρόνια μορφή, εν συνεχεία, της διάσπαρτης ενδαγγειακής πήξης τείνει να εμφανίζεται με θρομβωτικές επιπλοκές. Τα υπερωσμωτικά σύνδρομα, ιδίως σε διαβητικούς, προάγουν την υπερπηκτικότητα και προκαλούν συχνά εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Το νεφρωσικό σύνδρομο έχει επίσης συνδεθεί με υπερπηκτικές καταστάσεις. Η θρόμβωση νεφρικής φλέβας, η οποία παρατηρείται σε περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου, μπορεί να είναι αποτέλεσμα και όχι αιτία του συνδρόμου.

Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με διαταραχές της πήκτικότητας του αίματος είναι οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η σπληνία, η λευκοκυττάρωση και η θρομβοκυττάρωση.

Θεραπεία

Αρχικός στόχος της θεραπείας είναι η αντιμετώπιση του πόνου και του οιδήματος. Η πρόληψη κεντρικότερης επέκτασης και η μείωση του κινδύνου πνευμονικής εμβολής αποτελούν επιπλέον στόχους. Τέλος, η θεραπεία αποσκοπεί στην άμεση λύση του θρόμβου, στη μείωση του κινδύνου επαναθρόμβωσης, καθώς και στην πρόληψη του μεταφλεβιτικού συνδρόμου.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί ακρογωνιαίό λίθο της θεραπείας. Διακρίνουμε τα αντιπηκτικά σε αυτά που αναστέλλουν τους παράγοντες πήξεως, παρεμβαίνοντας στο σχηματισμό θρόμβου (μη κλασματική ηπαρίνη, χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη), σε αυτά που αναστέλλουν τη σύνθεση των βιολογικά ενεργών παραγόντων της πήξεως (από του στόματος αντιπηκτικά) και τέλος τα νέα αντιπηκτικά.

Μη κλασματική ηπαρίνη

Πρόκειται για μια γλυκοζαμινογλυκάνη, η αντιπηκτική δράση της οποίας οφείλεται σε ένα πεντασακχαρίτη

που υπάρχει μόνο στο ένα τρίτο των μορίων της και ποικίλει μεταξύ των ασθενών, επειδή ενώνεται μη ειδικά με πρωτεΐνες του πλάσματος και των κυττάρων. Ο πεντασακχαρίτης αυτός της ηπαρίνης ενώνεται με την αντιθρομβίνη III και προκαλεί δομικές αλλαγές στο μόριό της. Το σύμπλεγμα αυτό αναστέλλει τους παράγοντες πήξης IIa, Xa, IXa, XIIa. Έτσι, επιταχύνεται η ικανότητα της αντιθρομβίνης III να αδρανοποιεί τα ένζυμα της πήξης. Η αναστολή του παράγοντα IIa (θρομβίνη) είναι 10 φορές ισχυρότερη από του Xa. Σε υψηλές δόσεις η ηπαρίνη απενεργοποιεί απ' ευθείας τη θρομβίνη μέσω του συμπάροντα II (heparin cofactor II). Τα κλάσματα της ηπαρίνης με μεγάλο MW αναστέλλουν επίσης τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Ο μηχανισμός αυτός συμβάλλει στην αιμορραγική δράση της ηπαρίνης.

Οι ενδείξεις χρήσης της μη κλασματικής ηπαρίνης συνίστανται στην πρόληψη και τη θεραπεία φλεβικής θρομβοεμβολής. Σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οξείας ισχαιμικής νόσου της καρδιάς, ενώ σε συνδυασμό με θρομβόλυση για απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων της καρδιάς. Ακόμη, αποτελεί αντιπηκτικό εκλογής στην κύηση, ενώ δίνεται σε περιπτώσεις όπου η αντιπηκτική αγωγή από το στόμα διακόπτεται λόγω αιματηρών επεμβάσεων.

Επιπλοκές

Στις πρώτες μέρες το 5% των ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη θα εμφανίσουν υποτροπή ΦΘΕ και το 2% αιμορραγία.

Η αιμορραγία αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή και συμβαίνει συχνότερα σε μεγάλες δόσεις ηπαρίνης με τιμή aPTT > 2,5 φορές της τιμής του μάρτυρα. Ακόμη ενοχοποιούνται η διακεκομμένη χορήγηση ηπαρίνης, η ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης ή άλλου παράγοντα, οι διαταραχές της αιμόστασης και ο χρόνιος αλκοολισμός.

Μία άλλη σημαντική επιπλοκή είναι η θρομβοπενία από ηπαρίνη (HIT, Heparin-induced-thrombocytopenia), διαταραχή ανοσολογικής αρχής. Μόρια ηπαρίνης σχηματίζουν συμπλέγματα με τον αιμοπεταλιακό παράγοντα IX, τα οποία συνδέονται με αντισώματα και προκαλούν θρομβοπενία. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται, αυξάνεται η παραγωγή θρομβίνης, με αποτέλεσμα θρομβώσεις.

Η συχνότητά της είναι 5-15% όταν η ηπαρίνη χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις. Το 0,4% των ασθενών με θρόμβωση παρουσιάζει βαριά θρομβοπενία, ενώ στο 2% των ασθενών ξεκινά μεταξύ 3^{ης} και 15^{ης} ημέρας μετά την

έναρξη της αγωγής με ηπαρίνη. Σε ευαισθητοποιημένο ασθενή είναι πιθανό να ξεκινήσει και εντός ωρών από την έναρξη. Λύση της επέρχεται εντός 4-5 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

Η διάγνωση της θρομβοπενίας από ηπαρίνη γίνεται κλινικά και επιβεβαιώνεται με εργαστηριακή μέθοδο μέτρησης της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων ή με την αναγνώριση αντισωμάτων έναντι του παράγοντα IX των αιμοπεταλίων.

Μία τελευταία επιπλοκή είναι η αντίσταση στην ηπαρίνη. Οι θεραπευτικές τιμές aPTT δεν συμπίπτουν με τα θεραπευτικά επίπεδα της ηπαρίνης στο πλάσμα, όταν μεταβάλλεται η συγκέντρωση των πρωτεϊνών που δεσμεύουν αυτή ή του παράγοντα IX των αιμοπεταλίων. Επί μεγάλης κατανάλωσης, όπως επί πνευμονικής εμβολής, απαιτούνται μεγάλες δόσεις ηπαρίνης (>35.000) για διατήρηση θεραπευτικών επιπέδων aPTT. Όταν η αντίσταση συνοδεύεται με υποτροπή ή επιδείνωση της θρόμβωσης, οφείλουμε να κάνουμε έλεγχο για ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III. Τέλος, πρέπει η δόση της ηπαρίνης να ρυθμιστεί ανάλογα με την αντι-Xa δραστηριότητα.

Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους

Παρασκευάζονται με αποπολυμερισμό των μακρομοριακών ηπαρινών (μη κλασματική ηπαρίνη) με χημικά ή ενζυμικά μέσα και το μέσο μοριακό βάρος της είναι το 1/3 της μη κλασματικής ηπαρίνης. Ο μηχανισμός δράσης της έγκειται στην απενεργοποίηση του παράγοντα Xa μέσω της αντιθρομβίνης. Χορηγούνται υποδορίως, μία δύο φορές την ημέρα, υπολογίζοντας τη δόση ανάλογα με το σωματικό βάρος, ενώ δεν είναι αναγκαία η εργαστηριακή παρακολούθηση.

Αντιπηκτικά από το στόμα

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της βιταμίνης K, αναστέλλοντας την αναγωγή της βιταμίνης K στην ενεργή της μορφή, την βιταμίνη K₂. Η διαδικασία αυτή επιτελείται στο ήπαρ σε δύο στάδια. Τελικά, αναστέλλεται η σύνθεση των εξαρτημένων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης II, VII, IX, X και πρωτεϊνών C και S.

Βαρφαρίνη

Το αντιπηκτικό αποτέλεσμα της βαρφαρίνης δεν είναι άμεσο, αφού η πλήρης αντιπηκτική δράση της καθυστερεί 4-5 ημέρες. Γι' αυτό το λόγο συχορηγούμε ηπαρίνη (μη

κλασματική ή χαμηλού μοριακού βάρους), την οποία διακόπτουμε μετά από 5 μέρες, με την προϋπόθεση ότι το INR βρίσκεται σε θεραπευτικά επίπεδα για 2 συνεχόμενες μέρες (INR: 2-3). Σε μαζική θρόμβωση, η θεραπεία με ηπαρίνη μπορεί να παραταθεί (7-14 μέρες).

Επειδή τα επίπεδα του παράγοντα VII και πρωτεϊνών C και S μειώνονται τις πρώτες ώρες πριν εξαντληθούν οι άλλοι παράγοντες πήξης, μπορεί να εμφανιστεί μια υπερπηκτική κατάσταση 1 έως 2 ημέρες από την έναρξή της.

Έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης κατά 90% μετά από θεραπεία 1-3 μηνών.

Σημαντική επιπλοκή και σε αυτή την ομάδα αντιπηκτικών είναι η αιμορραγία. Όταν η τιμή του INR είναι μικρότερη του 5 και δεν παρατηρείται αιμορραγία, διακόπτουμε τη βαρφαρίνη. Το θεραπευτικό εύρος της εξαρτάται από τις κλινικές ενδείξεις για τις οποίες χορηγείται, δηλαδή της επιθυμητής τιμής INR (1,3-2,5). Ίσως, βέβαια χρειαστεί επανέναρξη με μικρότερες δόσεις για να το επιτύχουμε αυτό. Σε περίπτωση αιμορραγίας πράττουμε άμεση αναστροφή, χορηγώντας 2-3 μονάδες φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος. Επί σημαντικής αιμορραγίας, μη ελεγχόμενης με φρέσκο κατεψυγμένο αίμα χορηγούμε βιταμίνη K1. Πρέπει, όμως, πάντα να προσέχουμε γιατί η αναστροφή της δράσης της βαρφαρίνης με βιταμίνη K1 μπορεί να προκαλέσει αντίσταση σε επακόλουθη θεραπεία.

Μία άλλη σημαντική επιπλοκή είναι η νέκρωση του δέρματος από βαρφαρίνη, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 0,01-0,1%, 2-7 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας και οφείλεται σε θρόμβωση φλεβιδίων και τριχοειδών του υποδορίου λίπους, κυρίως στα κάτω άκρα, τους γλουτούς ή τους μαστούς. Τέλος, συμβαίνει σε ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C ή S (επί γνωστής ανεπάρκειας η συγχορήγηση ηπαρίνης για 5 ημέρες επιτρέπει την πλήρη κατανάλωση των παραγόντων πήξης και την αποφυγή της νέκρωσης).

Αθηροεμβολικές επιπλοκές, επίσης, παρατηρούνται επί υποκείμενης αρτηριακής νόσου των αγγείων, όπως ισχαιμία δακτύλων, δικτυωτή πελίωση, γάγγραινα, σπλαχνικά έμφρακτα από έμβολα χοληστερόλης. Τέλος, έχουν παρατηρηθεί αλωπεκία, εξάνθημα και δυσλειτουργία ήπατος.

Anisindione

Χορηγείται σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη βαρφαρίνη και δρα όπως αυτή, δηλαδή αναστέλλοντας τη γ-καρβοξυλίωση των παραγόντων που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Η αντιπηκτική ενέργεια παρατηρείται σε

20-72 ώρες και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3-5 ημέρες. Η αναστροφή της δράσης της πραγματοποιείται με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) ή βιταμίνη K. Οι παρενέργειες που έχουν παρατηρηθεί είναι αιμορραγία, ανοσοκαταστολή, δερματίτιδα, ίκτερος και νεφρική ανεπάρκεια.

Νέα αντιπηκτικά

• Άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης

Δεν εξαρτώνται από την αντιθρομβίνη. Αντίθετα συνδέονται και με την ελεύθερη και με τη συνδεδεμένη με το θρόμβο θρομβίνη.

Λεπουριδίνη: Πρόκειται για την ανασυνδυασμένη ιρουδίνη, η οποία δεν έχει φυσικό αντίδοτο και έτσι ελαττώνεται η ασφάλειά της.

Argatroban: Πολλοί παράγοντες της τάξης αυτής (melagatran) απορροφώνται από τον πεπτικό σωλήνα, έχουν προβλέψιμη αντιπηκτική δράση και δεν είναι αναγκαία η εργαστηριακή παρακολούθηση.

Μπιβαλιρουδίνη (bivalirudin): Ανάλογο της ιρουδίνης υπό μελέτη.

• Έμμεσοι αναστολείς της θρομβίνης

Τα ηπαρινοειδή προέρχονται από το εντερικό επιθήλιο χοίρων. Το δαναπαρινοειδές είναι το μόνο εγκριθέν για χρήση στις ΗΠΑ από το FDA και χρησιμοποιείται στην πρόληψη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και στην πρόληψη θρόμβωσης στην αιμοδιάλυση ή αιμοδιήθηση.

• Ινωδολυτικοί παράγοντες

Το ancrod, ένζυμο που προέρχεται από την οξιά της Μαλαισίας, είναι αντιπηκτικό που διασπά το ινωδογόνο και προκαλεί υποϊνωδογονοπενία. Πρόκειται για ένα καλό εναλλακτικό αντιπηκτικό για ασθενείς με θρομβοπενία από ηπαρίνη, για το οποίο υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο. Επί αιμορραγίας χορηγείται ψυχρό ίζημα για αντικατάσταση του ινωδογόνου.

Η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής είναι τουλάχιστον 3 μήνες, ενώ η περαιτέρω συνέχισή της εξαρτάται από τη σχέση του κινδύνου επαναθρόμβωσης με τον κίνδυνο αιμορραγίας.

ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα θρομβολυτικά φάρμακα διαλύουν εγκατεστημέ-

νους θρόμβους, αυξάνοντας την ελεύθερη πλασμίνη με αποδόμηση του ινώδους και των άλλων παραγόντων πήξεως.

Η θρομβόλυση διακρίνεται σε συστηματική και τοπική. Θεωρητικά η τοπική θρομβόλυση είναι πιο αποτελεσματική. Για βελτίωση της επανάρδευσης είναι αναγκαία επιπρόσθετη αντιθρομβωτική θεραπεία. Παρά το θεωρητικό πλεονέκτημα ότι διατηρεί τη λειτουργία των βαλβίδων, δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την επίπτωση του μεταφλεβτικού συνδρόμου. Τα θρομβολυτικά φάρμακα είναι αποτελεσματικότερα αν χορηγηθούν έγκαιρα σε οξεία αρτηριακή θρόμβωση εντός 3-4 ωρών, σε πνευμονική εμβολή εντός 48 ωρών και σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση εντός 7 ημερών, πριν οι θρόμβοι οργανωθούν.

Οι ενδείξεις χρήσης τους είναι σε επαπειλούμενο μέλος (κίνδυνος φλεβικής γάγγραινας), όταν η διάρκεια συμπτωμάτων είναι μικρότερη της μίας εβδομάδας, σε μικρό κίνδυνο αιμορραγίας και σε ηλικία μικρότερη των 60 ετών.

Οι επιπλοκές που έχουν παρατηρηθεί είναι αιμορραγία, σε ποσοστά μεγαλύτερα σε σχέση με την ηπαρίνη, αλλεργικές αντιδράσεις, ανάπτυξη αντισωμάτων, έμβολα χοληστερίνης και αρρυθμίες. Τέλος, οι αντενδείξεις της χρήσης θρομβολυτικών είναι η ύπαρξη ενεργής αιμορραγίας, η υποψία διαχωρισμού της αορτής, η οξεία περικαρδίτιδα, καθώς και το ιστορικό εγκεφαλικής αιμορραγίας.

ΘΡΟΜΒΕΚΤΟΜΗ

Έχει τις ίδιες ενδείξεις με τη θρομβόλυση και λαμβάνει χώρα μόνο αν δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί αυτή.

ΦΙΛΤΡΟ ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΗΣ

Η χρήση φίλτρου κάτω κοιλής φλέβας ενδείκνυται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, σε αποτυχία της αντιπηκτικής θεραπείας, καθώς και σε περίπτωση επείγοντος χειρουργείου που αποκλείει τη χρήση αντιπηκτικών.

Τελευταία κυκλοφορούν και προσωρινά φίλτρα (temporary ή retrievable filters), τα οποία αφαιρούνται μετά λίγες βδομάδες, εφόσον ο ασθενής δεν έχει πλέον αντένδειξη λήψης αντιπηκτικών. Έτσι, αποφεύγονται οι χρόνιες επιπλοκές του φίλτρου.

Οι επιπλοκές του φίλτρου είναι η θρόμβωση στο σημείο εισαγωγής, η μετανάστευση, καθώς και η θρόμβωση και η διάτρηση της κάτω κοιλής φλέβας.

ΦΥΣΙΚΑ ΜΕΣΑ

Στόχος αυτών είναι η μείωση της φλεβικής στάσης, ενώ δε συνιστώνται σαν μοναδικό μέτρο σε ασθενείς με μέτριο ή αυξημένο κίνδυνο.

Περιλαμβάνονται η πρώιμη κινητοποίηση, που μπορεί να μειώσει τον πόνο και το οίδημα, η ελαστική περιέδεση με ειδικές κάλτσες και η συμπίεση των κνημών με ειδικούς αεροθαλάμους.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η προφύλαξη που χρησιμοποιούμε σήμερα έγκειται στην έγκαιρη κινητοποίηση, σε μηχανικές μεθόδους (ελαστικές κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης, αεροσυμπιεστικές περικνημίδες) και σε φαρμακολογικές μεθόδους, οι οποίες περιλαμβάνουν ηπαρίνη, ΜΜΒΗ, κουμαρινικά αντιπηκτικά και ασπιρίνη.

Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου προτιμούμε έγκαιρη κινητοποίηση. Σε αυτούς μετρίου κινδύνου, χορηγούμε μη κλασματική ηπαρίνη ή ΜΜΒΗ ή τοποθετούμε ελαστικές κάλτσες ή αεροσυμπιεστικές περικνημίδες. Τέλος, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου προτιμούμε μηχανικά και φαρμακευτικά μέσα, με μεγαλύτερη δόση ή συχνότητα χορήγησης ηπαρίνης.

ABSTRACT

Deep vein thrombosis: aetiology, prophylaxis, therapy

Tsakali A, Kefalopoulou Z, Papadoulas S, Argitis V, Liamis A, Tsolakis J

Department of Vascular Surgery, Surgery Clinic, General Hospital of Patra, Rio

Introduction: Deep vein thrombosis (DVT) is a condition in which a blood clot forms in a vein that is deep inside the body, usually in the legs. Deep vein thrombosis is a common but elusive illness that can result in suffering and death if not recognized and treated effectively.

Methods: This article, based on a systematic research of the current, up-to-date literature, is focused on aetiology, standards and recent advances in strategies for prevention and therapy of deep vein thrombosis.

Results: The factors traditionally implicated in the pathogenesis of venous thrombosis are vascular in-

jury, venous stasis and increase in blood coagulability ("Virchow's triad"). Risk factors for vein thrombosis include age, cancer, surgery, immobilisation, fractures, puerperium, paralysis, use of oral contraceptives and the antiphospholipid syndrome. Primary objectives of treating venous thrombosis are the management of pain and swelling. Prevent local extension of the thrombus and pulmonary embolism represents additional targets. Direct fibrinolysis, prevent recurrence and postthrombotic syndrome are the final therapeutic goals. Treatment options in venous thrombosis include anticoagulation, which is the standard initial management, fibrinolytic therapy, surgical thrombectomy, caval filters and mechanical devices. The most effective way of reducing its occurrence and its consequences, pulmonary embolism and the postthrombotic syndrome, is to institute a comprehensive institutional policy of primary prophylaxis in patients at risk for DVT.

Conclusion: Venous thromboembolism is a common but preventable serious complication in hospitalized patients. Alert programs improve prophylactic strategies and Evidenced-based guidelines are available, outweighing the benefits, risks, burdens and costs of the alternative therapeutic strategies.

Key words: venous thrombosis, anticoagulants, therapy, prophylaxis.

Διεύθυνση αλληλογραφίας

Τσολάκης Ιωάννης, MD, Av. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου Πατρών
Κιν.: 6973667377, Fax: 2610 999360
E-mail: itsolak@med.upatras.gr

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baglin T. Evidence-based management of deep vein thrombosis and pulmonary embolus. Clin Med 2001; 1(6):438-41.
2. Bates SM and Ginsberg JS. Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2004; 351(3):268-77.
3. Belcaro G, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin, administered primarily at home, with unfractionated heparin, administered in hospital, and subcutaneous heparin, administered at home for deep-vein thrombosis. Angiology 1999; 50(10):781-7.
4. Boneu B. Low molecular weight heparins: are they superior to unfractionated heparins to prevent and to treat deep vein thrombosis? Thromb Res 2000; 100(2):V113-20.
5. Cameron JL. Current Surgical Therapy. 8th ed. Elsevier Mosby 2004.
6. Comerota AJ and Paolini D. Treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis: a strategy of thrombus removal. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33(3):351-60 discussion 361-2.
7. Eriksson BI. New therapeutic options in deep vein thrombosis prophylaxis. Semin Hematol 2000; 37(3 Suppl 5):7-9.
8. Geerts WH, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(3 Suppl):338S-400S.
9. Hill J and Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance. Bmj 2007; 334(7602):1053-4.
10. Hirsh J and Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology). American Heart Association. Circulation 1996; 93(12):2212-45.
11. Hirsh J, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest 2001; 119 (1 Suppl):64S-94S.
12. Junger M, et al. Mobilization versus immobilization in the treatment of acute proximal deep venous thrombosis: a prospective, randomized, open, multicentre trial. Curr Med Res Opin 2006; 22(3):593-602.
13. Lin PH, et al. Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. Am J Surg 2006; 192(6):782-8.
14. Markel A. Origin and natural history of deep vein thrombosis of the legs. Semin Vasc Med 2005; 5(1):65-74.
15. Merli G. Anticoagulants in the treatment of deep vein thrombosis. Am J Med 2005; 118 Suppl 8A:13S-20S.
16. Merli GJ. Low-molecular-weight heparins versus unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Am J Phys Med Rehabil 2000; 79(5 Suppl):S9-16.
17. Morris RJ and Woodcock JP. Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis. Ann Surg 2004; 239(2):162-71.
18. Motsch J, et al. Update in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Curr Opin Anaesthesiol 2006; 19(1):52-8.
19. Muntz JE. Advances in deep vein thrombosis treatment. Surg Technol Int 2002; 10:249-53.
20. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999; 353(9159):1167-73.
21. Tovey C. and Wyatt S. Diagnosis, investigation, and management of deep vein thrombosis. Bmj 2003; 326(7400):1180-4.
22. Διαμαντόπουλος Ε.Ι. και Γρηγοριάδου Μ.Ε. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. ΙΑΤΡΙΚΗ 2002; 82(1):26-37.
23. Παπαλάμπρος Θ. και Καραμανιώλας Κ. Μετεχειρτητική φλεβική θρόμβωση. Αρχ Ελλ Ιατρ 2000; 17 (3):273-284.

**Η ανασκόπηση αυτή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της κλινικής άσκησης του 5ου έτους των ανωτέρω φοιτητριών υπό την καθοδήγηση του Αγγειοχειρουργικού Τμήματος*