



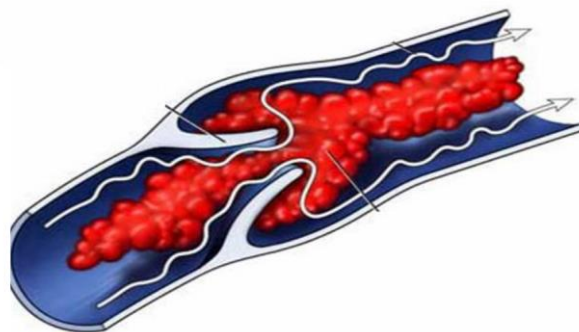
**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ - ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ**

*Διπλωματική Εργασία*

## **ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΑΠΟ ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ**

**ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ,  
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**



**ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ**

**Νοσηλεύτρια Τ.Ε. Εξωτερικού Αιματολογικού Ιατρείου**

**Λαϊκό Νοσοκομείο**

Αριθμός Μητρώου: 20191241

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ**

**Αθήνα 2022**

## **Εξεταστική Επιτροπή**

**Αγγελοπούλου Μαρία**

Καθηγήτρια Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Βασιλακόπουλος Θεόδωρος**

Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Μερκούρη Ευφροσύνη**

Καθηγήτρια Βιοχημείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

*Η εργασία αυτή  
αφιερώνεται  
στο παιδί  
τον έφηβο  
στον νεαρό ενήλικα  
στον ενήλικα  
αλλά και στον ηλικιωμένο ασθενή  
που δίνουν τη μάχη τους καθημερινά για την αντιμετώπιση  
του νοσήματός τους.*

*Επίσης σε όλους τους επαγγελματίες Υγείας  
που βρίσκονται δίπλα στον χρόνιο ασθενή και κυρίως  
στο Νοσηλευτικό προσωπικό που με την άρτια  
επαγγελματική τους κατάρτιση, είναι υπεύθυνοι για  
την φροντίδα των κεντρικών φλεβικών καθετήρων των ασθενών  
έως την ολοκλήρωση των θεραπειών τους.*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα κατ' αρχήν να ευχαριστήσω όλη την ομάδα των καθηγητριών / καθηγητών του Μεταπτυχιακού αυτού προγράμματος για τις γνώσεις τις οποίες μου παρείχαν κάτω από τόσο δύσκολες συνθήκες εν μέσω πανδημίας Covid.

Την κα Πολίτου Μαριάννα, καθηγήτρια Αιματολογίας του ΕΚΠΑ και την κα Τραυλού Ανθή, καθηγήτρια Αιματολογίας του ΕΚΠΑ για τη στήριξη τους ακόμη και σε μη εξειδικευμένους νοσηλευτές στο κομμάτι της θρόμβωσης - αιμορραγίας - ιατρικής των μεταγίσεων.

Την καθηγήτριά μου και επιβλέπουσα κα Αγγελοπούλου Μαρία, καθηγήτρια Αιματολογίας ΕΚΠΑ για τις διορθώσεις και επεξηγήσεις της εργασίας μου.

Την κα Μερκούρη Ευφροσύνη, καθηγήτρια Βιοχημείας ΕΚΠΑ, μέλος της Εξεταστικής Επιτροπής καθώς και τον κο Βασιλακόπουλο Θεόδωρο, καθηγητή Αιματολογίας ΕΚΠΑ, μέλος της εξεταστικής επιτροπής.

Τον κο Παναγιωτίδη Παναγιώτη, καθηγητή και Διευθυντή της Πανεπιστημιακής Αιματολογικής Κλινικής και του Εξωτερικού Αιματολογικού Ιατρείου Ημερήσιας Νοσηλείας

Κυρίως όμως ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου, Βασίλη και Ειρήνη, για τη στήριξη τους, στα παιδιά μου Βασίλη και Κωνσταντίνο, καθώς και στον σύζυγό μου Δημήτρη για την υπομονή τους όλο αυτό το διάστημα της συγγραφής της εργασίας μου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες είναι διαδεδομένοι στα πλαίσια της εντατικής θεραπείας. Η χρήση τους είναι πανταχού παρούσα στο πλαίσιο της θεραπείας - χημειοθεραπείας και συχνά σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή.

Με μια τάση προς αυξημένη χρήση των κεντρικών καθετήρων (CVCs) που εισάγονται σε περιφερικές φλέβες (κυρίως τα PICC lines), η συχνότητα της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καθετήρα είναι πιθανό να αυξηθεί περαιτέρω. Παρά την κλίμακα του προβλήματος, υπάρχει έλλειψη κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση ασθενών με θρόμβωση που σχετίζεται με τον καθετήρα (CRT), ιδιαίτερα εκείνων που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση.

Αυτό έχει οδηγήσει σε ετερογένεια των διαγνωστικών ενεργειών και της θεραπευτικής στρατηγικής στην καθημερινή κλινική πράξη.

Σε αυτή την ανασκόπηση περιγράφουμε τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καθετήρα και παρέχουμε πρακτικές συμβουλές σχετικά με τη πρόληψη, διάγνωση και αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος.

**Λέξεις κλειδιά:** CRT: θρόμβωση που σχετίζεται με τους καθετήρες, VTE: φλεβική θρομβοεμβολή, PICC: περιφερικά τοποθετημένος κεντρικός φλεβικός καθετήρας, SVC: σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας.

Εν συντομία θα χρησιμοποιούμε τον όρο CRT για την θρόμβωση που οφείλεται στους καθετήρες και: CVC για τον όρο κεντρικός φλεβικός καθετήρας.

## SUMMARY

Central venous catheters are already well known in intensive therapy. Thrombosis based on catheter is a relatively common complication when is inserted in a vein. The use of Central Venus Catheter (CVC) is widespread in the context of intensive chemotherapy and in fact at patients with multiple Risk Factors for thrombosis.

There is an increased sensitivity for central venus catheters imported in a peripheral vein. There is an upholding trend of imported catheters so the frequency of thrombosis in these catheters may be increased. Despite of the problem scale there is loss of standard guidelines based on how these patients must be taken care of. Particularly, patients being in a serious condition. This fact has led to heterogeneity of diagnostic and therapeutic strategies in daily clinical practice. In this review we try to describe the risk factors of thrombosis based on catheters and we try to give practical advice how to recognize, diagnose and cure this common problem.

**Key words:** CRTs (Catheter Related Thrombosis), CVCs (Central Venus Catheters), LMWH (Low Molecular Weight Heparin), VTE (Venus Thrombo Ebolism)

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	8
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	9
2.ΠΗΞΗ ΑΙΜΑΤΟΣ .....	15
3. ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ.....	22
4. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ .....	25
5. ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	31
6. ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ .....	32
7. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΦΚ.....	40
8. ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΚΦΚ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	45
<b>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	46
9. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	47
10. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	48
11. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49
12. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ Κ.Φ.Κ. ....	50
13. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ - ΠΡΟΛΗΨΗ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	59
14. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	70
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	73

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως θρόμβωση ορίζεται ο σχηματισμός πήγματος αίματος (θρόμβου) εντός κάποιου αιμοφόρου αγγείου (φλέβα, αρτηρία) προερχόμενου από τη συγκόλληση των έμμορφων συστατικών του αίματος υποβοηθούμενων από τους παράγοντες πήξης. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός πυροδοτείται κάθε φορά που υπάρχει εξωγενές αγγειακό τραύμα (π.χ. λύση της συνεχείας του δέρματος) και αποτελεί προστασία του οργανισμού από την αιμορραγία. Αντίθετα όταν ο σχηματισμός θρόμβου συμβαίνει ενδαγγειακά, υποκρύπτει παθολογική διαδικασία.<sup>[1]</sup> Ο ενδαγγειακός θρόμβος (φλεβικός ή αρτηριακός) προκαλεί απόφραξη του αγγείου και διακοπή της φυσιολογικής κυκλοφορίας του αίματος με κίνδυνο τη βιωσιμότητα των αντίστοιχων οργάνων. Ο σχηματισμένος θρόμβος μπορεί να αποσπασθεί και να προκαλέσει εμβολή, δηλαδή απόφραξη σε άλλη περιοχή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων κατά την οποία θρόμβος μπορεί να αποσπαστεί και να προκαλέσει πνευμονική εμβολή, κατάσταση με υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα.

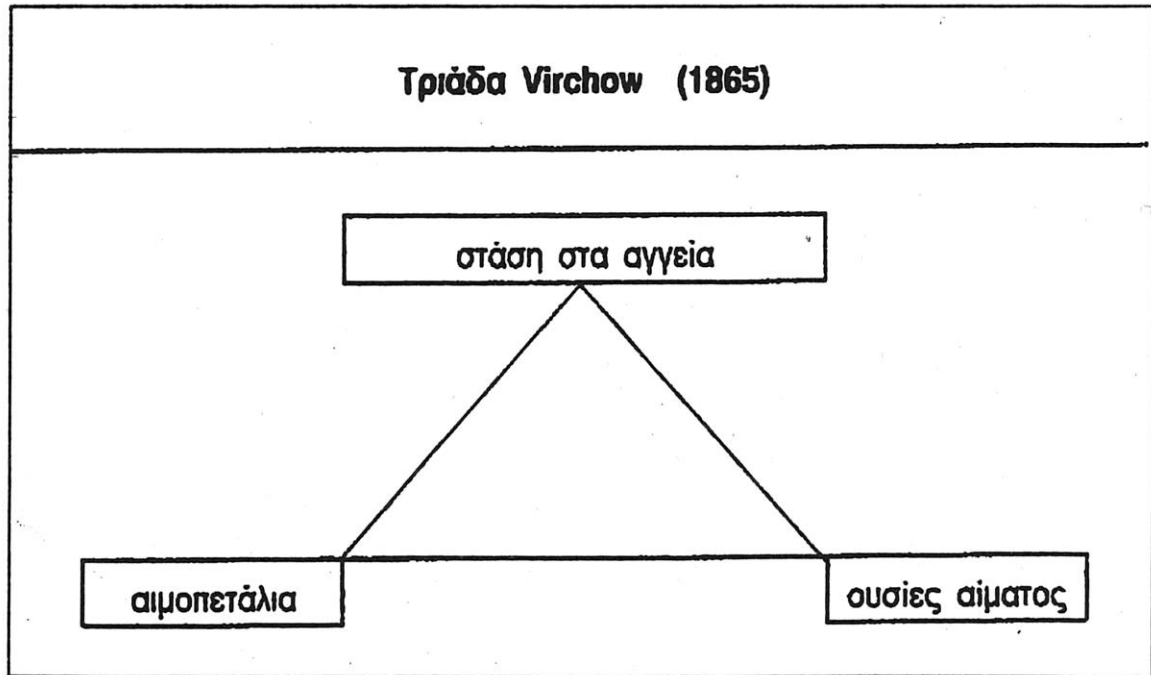
Το 1865 ο Γερμανός παθολογοανατόμος Rudolf Virchow (1821-1902), πρώτος ανέλυσε την παθοφυσιολογία της θρόμβωσης συσχετίζοντας την με τρεις επιμέρους παράγοντες (τριάδα του Virchow), υποστηρίζοντας ότι για να επισυμβεί ενδαγγειακή θρόμβωση θα πρέπει απαραίτητα να υπάρχει ένας ή και περισσότεροι από τους 3 παράγοντες της τριάδας:



*Εικόνα 1*

- ✓ **στάση στη ροή του αίματος – μειωμένη ταχύτητα ροής,**

- ✓ βλάβη ή τραυματισμός του ενδοθηλίου και
- ✓ υπερπηκτικότητα του αίματος, με κύριο εκπρόσωπο τη θρομβοφιλική διάθεση.



*Σχήμα 1. Τριάδα του Virchow*

## ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ :

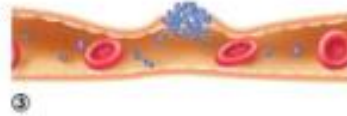
1. Αγγειακό τραύμα



2. Αγγειακός σπασμός



3. Συσσώρευση αιμοπεταλίων



4. Πήξη



*Σχήμα 2. Μηχανισμός αιμόστασης*

### Μηχανισμός Αιμόστασης - Πήξης

Κατά τον τραυματισμό ενός αιμοφόρου αγγείου, ο οργανισμός κινητοποιεί τα αιμοπετάλια (PLT-platelets) και το ινώδες για να σχηματίσει ένα θρόμβο αίματος ώστε να αποφευχθεί η αιμορραγία. Ωστόσο, ακόμα και όταν ένα αιμοφόρο αγγείο δεν υφίσταται κάποια βλάβη, θρόμβοι αίματος μπορεί να σχηματιστούν στο σώμα παρουσία κατάλληλων συνθηκών (Φαινόμενο το οποίο θα αναλυθεί στα επόμενα κεφάλαια).<sup>[2,3]</sup>

**Πίνακας 1: Αιτιοπαθογένεια της θρόμβωσης (τριάδα του Virchow)**

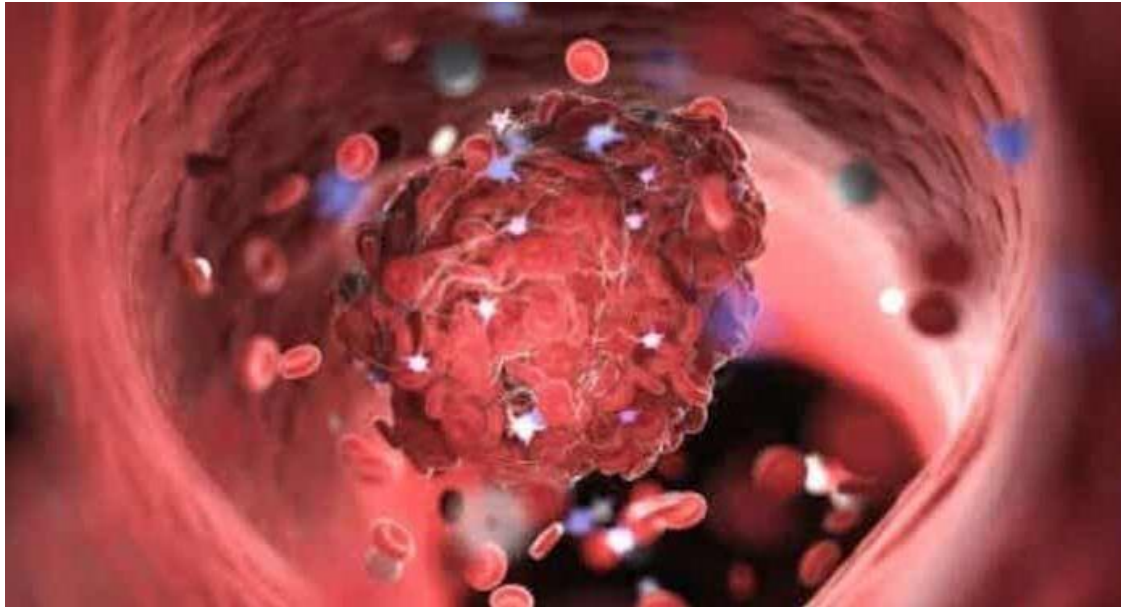
Στάση στη ροή του αίματος - μειωμένη ταχύτητα ροής	Βλάβη ή τραυματισμός του ενδοθηλίου	Υπερπηκτικότητα
Ακινησία, κλινοστατισμός, παράλυση, μετεγχειρητική περίοδος, γυψονάρθηκες.	Φλεβοτομή, αρτηριοτομή	Κληρονομικές Θρομβοφιλίες Θρομβοφιλική Διάθεση
Φλεβική ανεπάρκεια με κιρσούς	Ενδοαυλικές επεμβάσεις, χειρουργικές επεμβάσεις	Νεοπλασίες
Παχυσαρκία	Μεταλλικά ενθέματα, stents, μοσχεύματα, βηματοδότες, <b>ενδοφλέβιοι καθετήρες</b>	Κύηση, τοκετός, λοχεία
Στένωση μιτροειδούς, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια	Χημικό τραύμα από φάρμακα (αντινεοπλασματικά, χημειοθεραπεία)	Οιστρογονικά σκευάσματα (αντισυλληπτικά)
Εξωτερική πίεση φλέβας από χωροκατακτική βλάβη (κύημα,	Αρτηριοσκλήρυνση Αγγειίτιδες	Νεφρωσικό σύνδρομο

καρκίνος, κύστη, λεμφώματα κτλ)		
	Καρκινική διήθηση	Φλεγμονώδη, αυτοάνοσα νοσήματα Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο
	Μικροβιακό τραύμα ενδοθηλίου (Λοιμώξεις)	Πολυκυτταραιμία, μυελοϋπερπλαστικά
	Κάπνισμα Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο (UAS)	Σήψη - Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ - DIC) Νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (PNH) Θρόμβωση σχετιζόμενη με ηπαρίνη (HIT)

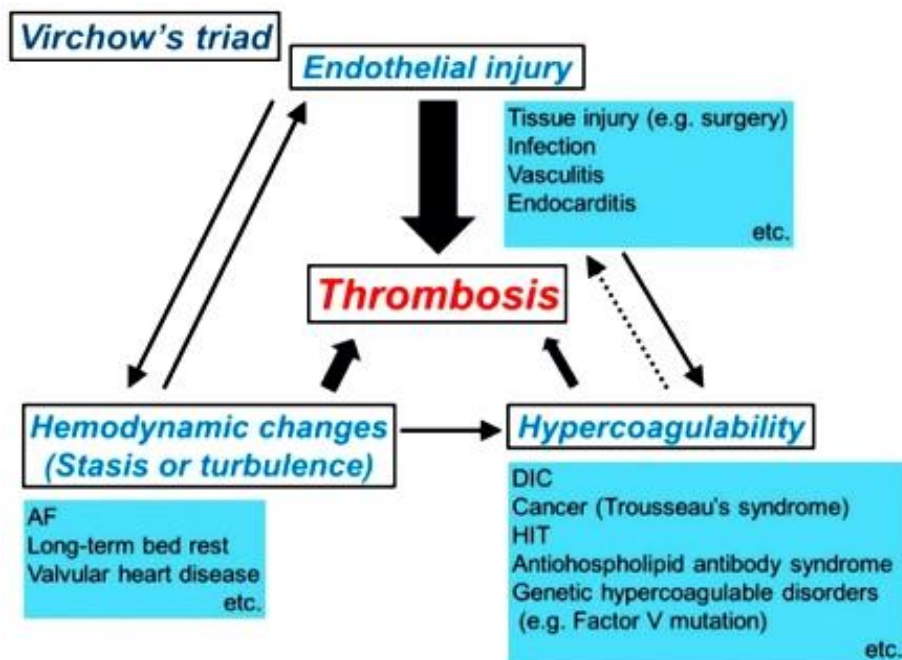
Ειδικότερα η παθοφυσιολογία της δημιουργίας θρόμβου κατά την κλασική άποψη (τριάδα του Virchow), περιλαμβάνει:

- Την υπερπηκτικότητα συγγενή ή επίκτητη οφειλόμενη σε γενετικές μεταλλάξεις ή άλλα νοσήματα (βλ. πίνακα 1).
- Την ποιότητα του αγγειακού τοιχώματος (ενδοθηλιακή βλάβη) κατά την οποία παρατηρείται τραυματισμός του ενδοθηλίου ως συνέπεια τραυματισμού του αγγειακού τοιχώματος από χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη (βλ. πίνακα 1). Ως κύριος μηχανισμός κινητοποίησης του μηχανισμού πήξης είναι ο **ιστικός παράγοντας (T.F.)**<sup>[4]</sup>.

- Τη φύση της ροής του αίματος (στάση - στροβιλισμός) όπως συμβαίνει στην καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή<sup>[5,6]</sup>.



Εικόνα 2. Θρόμβος μέσα σε αγγείο (Πηγή: cdc.gov)

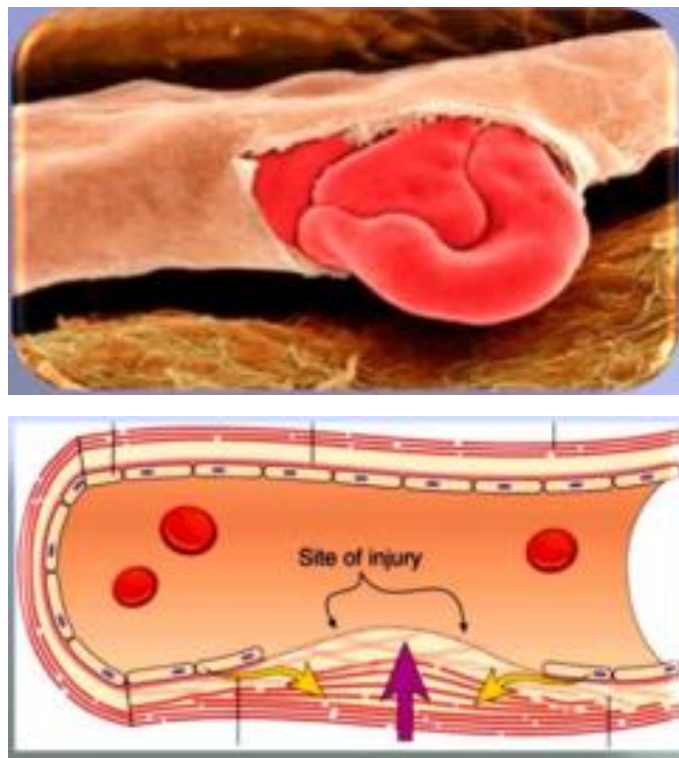


Σχήμα 3. Δημιουργία θρόμβου, κατά τριάδα του Virchow

## 2. ΠΗΞΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Το αίμα αποτελεί υγρό ιστό που κυκλοφορεί στο καρδιαγγειακό σύστημα, χωρίς να υπάρχει κίνδυνος πήξεως. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που αποτρέπουν την πήξη του αίματος μέσα στα αγγεία. Στους μηχανισμούς αυτούς περιλαμβάνονται η **λεία και στιλπνή** επίστρωση που εξασφαλίζει το ενδοθήλιο στην εσωτερική επιφάνεια των αγγείων και διάφορα **ινωδολυτικά ένζυμα** τα οποία **λύουν το ινώδες**, καθώς και τα **φυσικά αντιπηκτικά**.

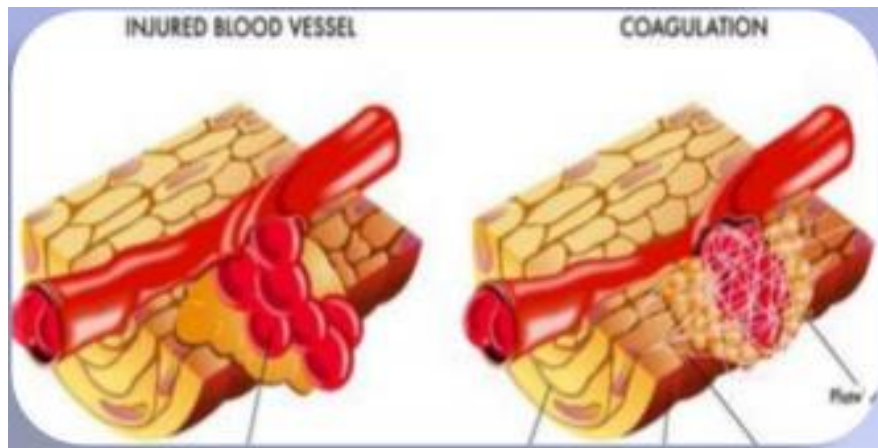
Κατά τη δημιουργία τραύματος, τα τοιχώματα κάποιου αγγείου υφίστανται ρήξη, οπότε το κυκλοφορούν αίμα τείνει να εξαγγειωθεί. Με το μηχανισμό της αιμόστασης (μηχανισμός πήξης) **ανακόπτεται η αιμορραγία στο τρωθέν αγγείο**, Εικόνα 3.



**Εικόνα 3. Τρωθέν αγγείο (Πηγή: wikipedia)**

Η **αιμόσταση** αποσκοπεί στην παρεμπόδιση της αιμορραγίας επί αγγειακής ρήξης και στη διατήρηση ομαλής κυκλοφορίας αίματος.

Η ενεργοποίηση του μηχανισμού της αιμόστασης αρχίζει από τη βλάβη, με τη δημιουργία αιμοστατικού θρόμβου (Εικόνα 4).



*Εικόνα 4. Σχηματισμός αιμοστατικού θρόμβου (Πηγή: wikipedia)*

## 2.1 Μηχανισμός αιμόστασης - πήξης

Ο **μηχανισμός πήξης** είναι ένας αρκετά πολύπλοκος μηχανισμός ο οποίος είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ:

- A) **Του τοιχώματος των αγγείων** (ενδοθήλιο) το οποίο υπό φυσιολογικές συνθήκες εμποδίζει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο τοίχωμα των αγγείων και τον σχηματισμό θρόμβου.
- B) **Των αιμοπεταλίων ή θρομβοκυττάρων**, τα οποία επί βλάβης του αγγείου προσκολλώνται στο υποενδοθήλιο του τοιχώματος και κυρίως μέσω του παράγοντα V. Willebrand, προκαλούν συγκόλληση και στη δημιουργία ενός σαθρού θρόμβου από αιμοπετάλια. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν διάφορες ουσίες



όπως σεροτονίνη και θρομβοξάνη και προκαλούν σύσπαση του αγγείου.

Γ) **Των παραγόντων πήξεως του αίματος**, οι οποίοι ενεργοποιούνται από τη δημιουργία του αιμοπεταλιακού θρόμβου

Δ) **Ινωδολυτικών παραγόντων**, οι οποίοι υπό φυσιολογικές συνθήκες εμποδίζουν την πήξη του αίματος μέσα στα αγγεία, αλλά και επί παθολογικών καταστάσεων, όπως π.χ επί κακώσεως ενός αγγείου όπου κινητοποιείται ο μηχανισμός της πήξεως ενεργοποιούνται οι ινωδολυτικοί παράγοντες για να σταματήσει κάποτε ο ενεργοποιηθείς μηχανισμός πήξεως όταν αυτός ολοκληρωθεί. Η ινωδόλυση εξισορροπεί την πήξη και η πρόωμη δραστηριότητά της προκαλεί αιμορραγίες ενώ ανεπάρκειά της δυνατόν να οδηγήσει σε θρομβώσεις. Η κεντρική ουσία στο μηχανισμό της ινωδόλυσης είναι το πλασμινογόνο (PG) συντιθέμενο στο ήπαρ.

**Ο κύριος εκλυτικός παράγοντας της ενεργοποίησης του μηχανισμού πήξης ενός τραυματισμένου αγγείου είναι ο ιστικός παράγοντας (TF) που ενεργοποιεί τον εξωγενή μηχανισμό πήξης.**

## 2.2 Μηχανισμός αιμόστασης

**Η αιμόσταση** λαμβάνει χώρα τοπικά στην περιοχή όπου υπάρχει λύση του αγγειακού βλεννογόνου είτε λόγω τραυματισμού είτε λόγω αιμορραγικού νοσήματος και ξεκινάει εντός 30 sec προκειμένου να αναχαιτιστεί η αιμορραγία και ολοκληρώνεται σε 5 min.

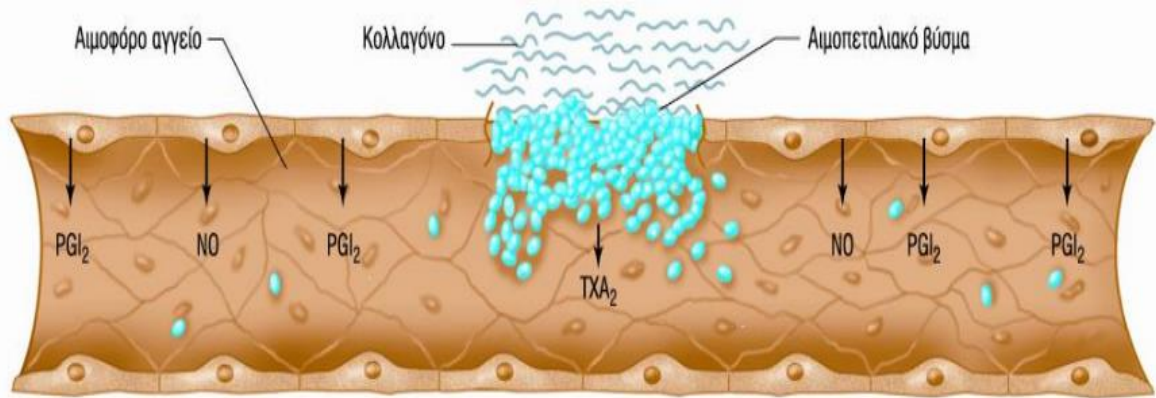


**Εικόνα 5. Μηχανισμός αιμόστασης και των παραγόντων που συμμετέχουν (Πηγή: [slideshare.net](http://slideshare.net))**

Ο πολύπλοκος αυτός μηχανισμός της αιμόστασης προστατεύει από την αιμορραγία μέσω της δημιουργίας αιμοστατικού θρόμβου, ενώ ταυτόχρονα συμβάλλει στη διατήρηση της ροής του αίματος μέσα στα αγγεία προκειμένου να αποφευχθεί η θρόμβωση και να διατηρηθεί η σωστή αιμάτωση.

Ο αιμοπεταλιακός θρόμβος δεν επεκτείνεται πέραν του κατεστραμμένου ενδοθηλίου, διότι ανακόπτεται από:

- α)** την συνεχή ροή του αίματος
- β)** την παραγωγή προστακυκλίνης και NO, Εικόνα 6. [7]

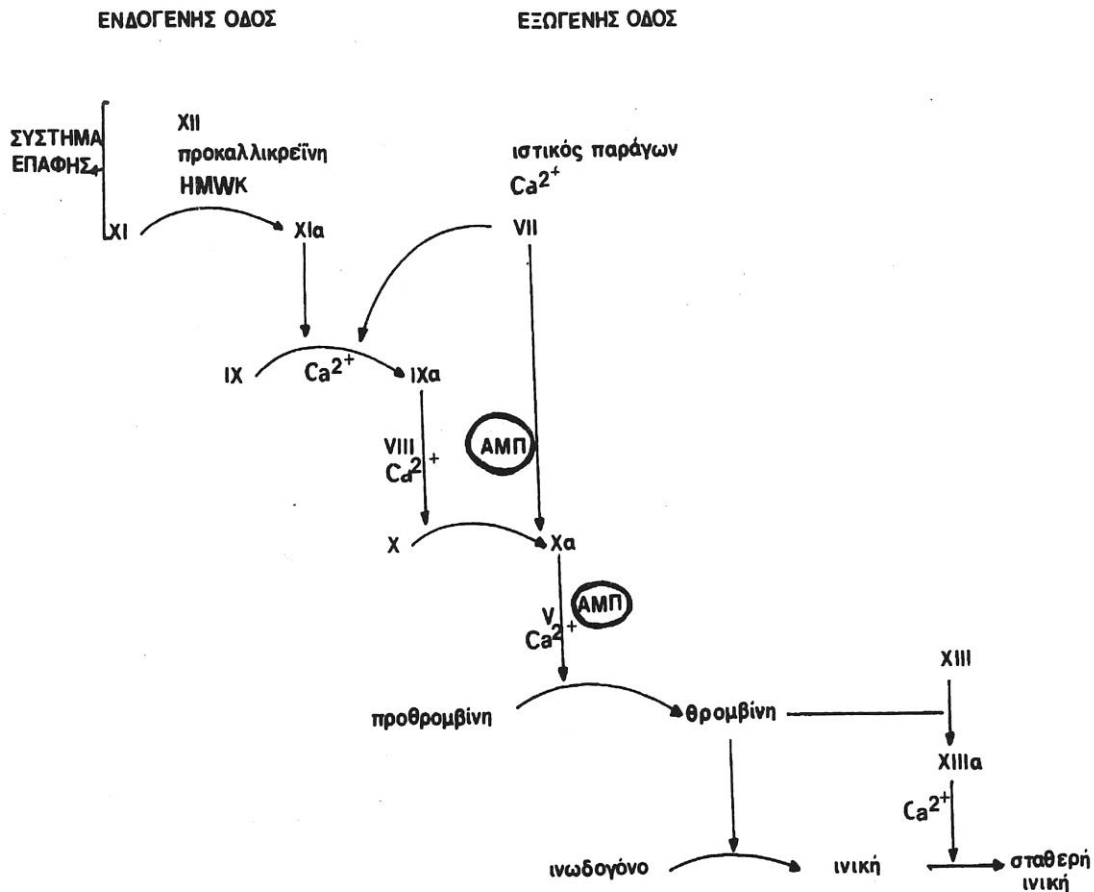


**Εικόνα 6. Ο σχηματισμός αιμοπεταλιακού θρόμβου στο σημείο βλάβης**

### 2.3 Στάδια διαδικασίας αιμόστασης

Τα στάδια της διαδικασίας της αιμόστασης λαμβάνουν χώρα συγχρόνως και συνοψίζονται αδρά σε 4 βήματα:

- A) **Η πρωτογενής αιμόσταση**, κατά την οποία συσπάται το τρωθέν αγγείο και ακολουθεί δημιουργία αιμοπεταλιακού θρόμβου (λευκός θρόμβος). Ο θρόμβος αυτός ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στις ανάγκες ανάσχεσης της αιμορραγίας τριχοειδικών αγγείων, ωστόσο δεν καλύπτει ανάγκες μεγάλων αγγείων.
- B) **Η δευτερογενής αιμόσταση**, κατά την οποία τοπικά ενεργοποιείται ο μηχανισμός πήξης στον οποίο συμμετέχουν οι παράγοντες πήξης. Οι παράγοντες αυτοί είναι πρωτεΐνες με προπηκτικές ιδιότητες ζυμογόνων δηλ. αδρανών ουσιών οι οποίες ενεργοποιούνται σε δραστικές ουσίες – ένζυμα διαδοχικά η κάθε μία από την προηγούμενή της εν είδει καταράκτου.



**Εικόνα 7. Σχηματική αναπαράσταση της ενδογενούς και εξωγενούς οδού πήξεως - καταρράκτης της πήξης (τροποποίηση από Ratnoff 1991)**

Γ) Η ινωδολύση διακόπτει την άμετρη αύξηση του θρόμβου, συμβάλλοντας στη διάλυση του 2-3 ώρες μετά την αναχαίτιση της αιμορραγίας. Ο ινωδολυτικός μηχανισμός αποτελεί ρυθμιστικό στάδιο της διαδικασίας της πήξης με στόχο την αποδόμηση του πλέγματος της ινικής που αποτελεί το κυριότερο πρωτεϊνικό συστατικό του θρόμβου.

**Πλασμινογόνο → πλασμίνη ← αναστολείς (α<sub>2</sub> αντιπλασμίνη)**

↓

**Ινική      Ινωδόλυση → FPD**

Δ) Ακολουθεί η διαδικασία επιδιόρθωσης και επαναδιαμόρφωσης του τρωθέντος αγγείου, με τη βοήθεια μεταλλοπρωτεϊνών και ινωδολυτικού συστήματος, η οποία διαρκεί 2-3 ημέρες<sup>[8]</sup>

### 3. ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

**Θρομβοφιλία ή υπερπηκτικότητα** (hypercoagulable state) ονομάζεται η τάση για σχηματισμό θρόμβων εντός των αγγείων.

Στον όρο περιλαμβάνονται πολλές παθολογικές καταστάσεις **κληρονομικές ή επίκτητες** που χαρακτηρίζονται από την παραγωγή παθολογικών παραγόντων πήξης προκαλώντας **ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού**.

#### 3.1 Κατάταξη Θρομβοφιλιών

##### *A) Επίκτητες θρομβοφιλίες*

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο που περιλαμβάνει το αντιπηκτικό λύκου (LA) ή

-αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα (IgG, IgM) ή

-αντισώματα έναντι γλυκοπρωτεΐνης Ia (antib2GPIa) (IgG, IgM)

Νεοπλασίες, μυελουπερπλαστικά σύνδρομα,

Θρομβοκυττοπενία από ηπαρίνη (HIT)

Αυτοάνοσα νοσήματα

Νυχτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία

##### *B) Κληρονομούμενες θρομβοφιλίες*

Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C

Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S,

Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III

παράγοντας V-Leiden – γονιδιακή μετάλλαξη κ.ά.

### **Γ) Μικτές**

Υψηλό ινωδογόνο (φλεγμονές, νεοπλασίες, έγκαιμα, νεφρωσικό σύνδρομο, φάρμακα, κύηση, κάπνισμα)

Αυξημένος παράγοντας VIII, IX, XI

## **3.2 Επίπτωση και κλινική εικόνα θρομβοφιλίας**

Την τελευταία εικοσαετία έχει αποδειχθεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων που κάνουν θρομβώσεις είτε έχουν κάποια κληρονομική προδιάθεση, είτε αυτές αποτελούν μέρος ενός επίκτητου συνδρόμου. Το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 50 % στα επεισόδια θρόμβωσης χωρίς άλλη προφανή αιτία (ιδίως στα νέα άτομα). Οι ασθενείς με θρομβοφιλία μπορεί να εκδηλώσουν **αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση** και των δύο τύπων (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, επιπλοκές κύησης).

Ιδιαίτερα στην κύηση αυτές οι θρομβοφιλικές καταστάσεις είναι υπεύθυνες για επιπλοκές όπως: οι αποβολές πρώτου τριμήνου, η προεκλαμψία, η καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου, η αποκόλληση του πλακούντα και ο εμβρυϊκός θάνατος.

### 3.3 Κατηγοροποίηση θρομβοφιλιών

Οι θρομβοφιλίες διαχωρίζονται σε **υψηλού κινδύνου** για θρόμβωση όπως: ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, S, αντιθρομβίνης III, HIT, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και **χαμηλού κινδύνου** όπως: παράγοντας V-Leiden και αυξημένος παράγοντας VIII, IX, XI.

Επιπλέον, μπορεί να απαντώνται συχνά όπως η ύπαρξη του παράγοντα V-Leiden ή σπάνια όπως η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III. Αξίζει να σημειώσουμε ότι οι θρομβοφιλίες αποτελούν **“μοντέρνες ασθένειες”** αφού η πρώτη (ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III) ταυτοποιήθηκε το 1965, ενώ οι πιο κοινές ανωμαλίες (συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα V-Leiden) περιγράφησαν τη δεκαετία του 1990. Στις περιπτώσεις λοιπόν που διαγιγνώσκεται θρόμβωση κυρίως **άτυπης θέσης**, αλλά δεν αποδεικνύεται ύπαρξη θρομβοφιλικού παράγοντα και φυσικά ελλείπει κλασικής αιτίας θρόμβωσης (πχ ακινησία, χειρουργείο, καρκίνος), πιθανώς υπάρχει θρομβοφιλικός παράγοντας που ακόμη **δεν έχει αναγνωριστεί και ταυτοποιηθεί**. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί από τις πλέον επικίνδυνες θρομβοφιλίες προκαλώντας αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις σε πολύ υψηλό ποσοστό, αλλά και αποβολές κατά την εγκυμοσύνη. Επιπλέον, οι θρομβώσεις που σχετίζονται με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι σε άτυπες θέσεις (πυλαία φλέβα, μεσεντέρια αγγεία, σπληνική, υποκλείδιος και εγκεφαλικές φλέβες).



## **4. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ**

Η παθολογική θρόμβωση σε αρτηρίες και φλέβες πυροδοτείται είτε από τη “μη φυσιολογική” παραγωγή του Ιστικού παράγοντα (TF-Tissue Factor) π.χ. από τα αφρώδη μακροφάγα της αθηρωματικής πλάκας, από τα κύτταρα του ενδοθηλίου, τα μονοκύτταρα, τα αιμοπετάλια κ.λπ. είτε από το εσωτερικό μονοπάτι της πήξεως.

Η παθολογική θρόμβωση δημιουργείται σε ορισμένες καταστάσεις όπως:

### **A) Από ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ πλάκα σε αρτηρία**

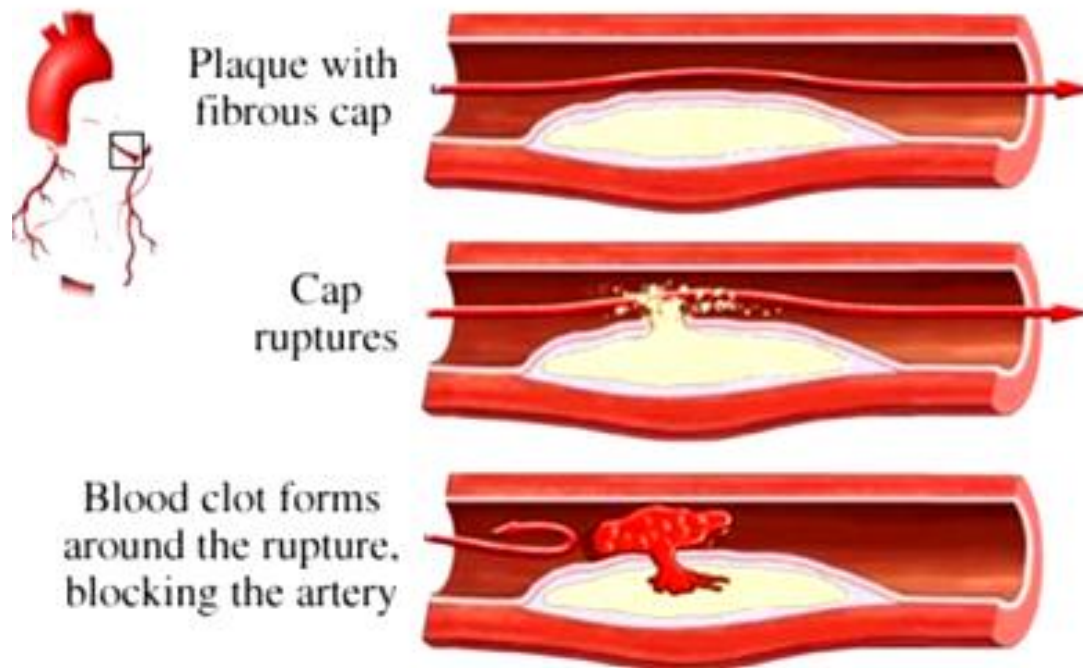
Ο θρόμβος που δημιουργείται λόγω αθηρωματικής πλάκας οφείλεται σε ρήξη ή διάβρωση του ενδοθηλίου πάνω από αυτήν και είναι η αφορμή για τη δημιουργία ορισμένων επικινδύνων για τη ζωή καταστάσεων όπως: των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων (έμφραγμα STEMI και N-STEMI), αν η πλάκα βρίσκεται σε στεφανιαία αρτηρία ή ισχαιμικών Εγκεφαλικών επεισοδίων, αν η πλάκα βρίσκεται σε αρτηρία του εγκεφάλου ή στην έσω καρωτίδα.

### **Παθοφυσιολογία:**

Επί ρήξεως μιας αθηρωματικής πλάκας η υποενδοθηλιακώς κείμενες ίνες κολλαγόνου, με ισχυρώς θρομβογόνες ιδιότητες έρχονται σε επαφή, αφενός με τα αιμοπετάλια, τα οποία ενεργοποιούνται προσκολλούμενα στο υποενδοθήλιο, εκλύουν ουσίες που προάγουν ακόμα περισσότερο την προσκόλληση στο αγγείο αλλά και την μεταξύ τους συγκόλληση, αφετέρου δε με παράγοντες πήξης, που ερχόμενοι σε επαφή με τον ιστικό παράγοντα (TF) εκλυόμενο από το ενδοθήλιο ενεργοποιούνται περαιτέρω.

ρω, κλείνοντας μαζί με τα αιμοπετάλια τον κύκλο της ενεργοποίησης για παραγωγή θρομβίνης, ουσία που επιταχύνει τη διαδικασία της θρόμβωσης.

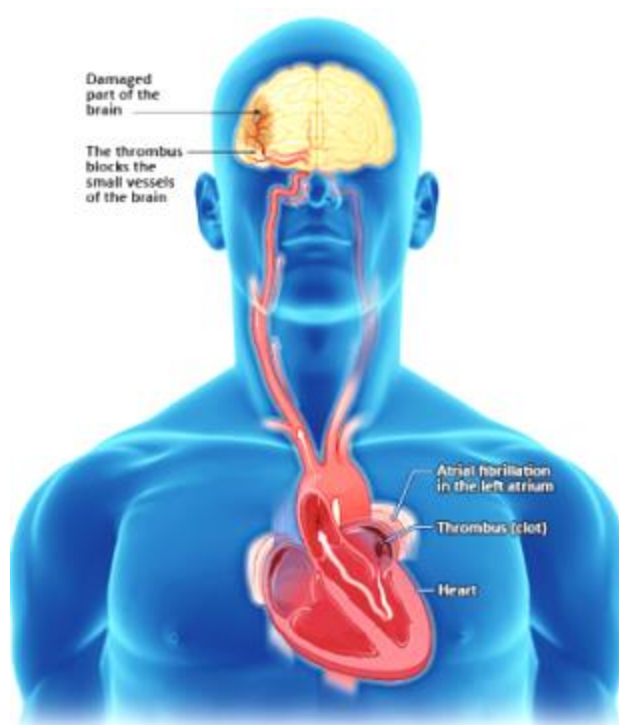
### **Περίπτωση Α**



### **Β) Από ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

Η Κολπική μαρμαρυγή δημιουργεί βραδεία κυκλοφορία και περιδίνηση του αίματος, ιδίως στο ωτίο του αριστερού κόλπου.

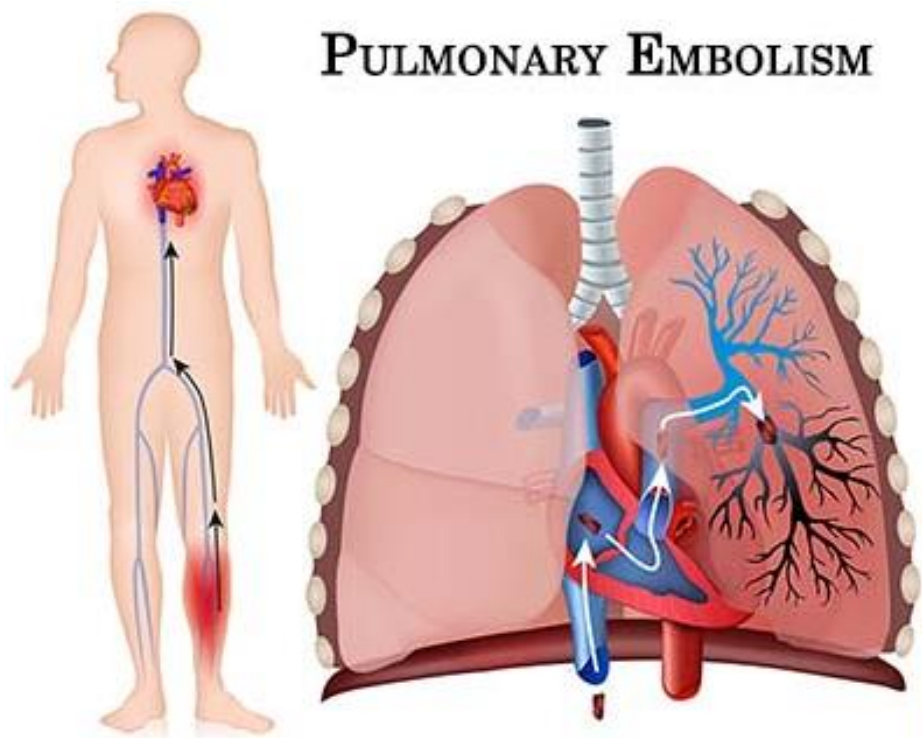
## Περίπτωση Β



Γ) Από βραδεία κυκλοφορία του αίματος στις φλέβες που μπορεί να οδηγήσει σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Σημαντικό ρόλο παίζει η στάση του αίματος και μάλιστα η λίμναση στοιχείων αίματος στην κοίτη των φλεβικών βαλβίδων.

Η εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα (DVT) και η επακόλουθη πνευμονική εμβολή (PE) μπορεί να δημιουργηθούν από προσωρινά αίτια του προηγούμενου τριμήνου όπως: μεγάλη εγχείρηση με πολυήμερη ακινησία ή από χρονιότερη αιτία όπως νεοπλασματική νόσο. Οι καταστάσεις αυτές αποτελούν την «αχίλλειο πτέρνα» για τη δημιουργία πυρήνων ινικής στις βαλβίδες μέσω του μηχανισμού ερεθισμού του ενδοθηλίου.

## Περίπτωση Γ



Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (ΤΜΑ) οι κυριότερες εκ των οποίων είναι:

- Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (ΤΤΡ)
- Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (DIC) και
- Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο (UHS)<sup>[9,10]</sup>

Πρόκειται για οντότητες που χαρακτηρίζονται από ενδοθηλιακή βλάβη και σχηματισμό θρόμβων. Έχουν ως κοινό γνώρισμα την δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων που είναι η «**κεντρική βλάβη**» στην παθογένεια των νοσημάτων αυτών. Η διάχυτη απόφραξη αρτηριδίων και τριχοειδών της μικροκυκλοφορίας από αιμοπεταλιακούς μικροθρόμβους

έχει ως συνέπεια την ισχαιμική δυσλειτουργία πολλών ζωτικών οργάνων (νεφρών εγκεφάλου).

Κλινικά, σχεδόν όλοι οι ασθενείς με TTP έχουν την πεντάδα αναιμίας, θρομβοπενίας, νεφρικής δυσλειτουργίας, πυρετού και νευρολογικές διαταραχές.

Η TTP αποτελεί επείγουσα κατάσταση και η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση είναι απαραίτητες για την επιβίωση του ασθενή.

Η θεραπεία σε πολλούς ασθενείς είναι η πλασμαφαίρεση σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις κορτικοειδών. Επίσης η ριτουξιμάμπη καθώς και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες (λιγότερο εφαρμόσιμοι), έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές θεραπείες<sup>[13]</sup>.

## **DIC (Disseminated Intravascular-coagulation)**

Είναι ένα πολύπλοκο φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από τη διπολική ιδιομορφία του και περιλαμβάνει αιμορραγίες και θρομβώσεις. Και ενώ οι αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι πιο εμφανείς και εντυπωσιακές και αναγνωρίζονται εύκολα, οι θρομβωτικές, οι οποίες βρίσκονται και στη βάση της απαρχής του φαινομένου, είναι αβληχρές ή και αφανείς και γι' αυτό περνούν απαρατήρητες. Σπανίως δε, αναγνωρίζονται ως θρομβώσεις των μικρών και σπανιότερα των μεγάλων αγγείων, ενώ συνηθέστερα διατρέχουν απαρατήρητες με τη μορφή **αφανούς εναποθέσεως ινικής** σε μικρά αγγεία ζωτικών οργάνων, προκαλώντας δυσλειτουργία και τελικά την ανεπάρκειά τους.

Κύριος μηχανισμός της είναι η ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης – με έκλυση της κεντρικής και πανίσχυρης ουσίας της θρομβίνης, υπεύθυνη για το μηχανισμό πήξης. Συγχρόνως, μαζί με τη θρομβίνη και «παγιδευ-

μένα» αιμοπετάλια στα σημεία εναπόθεσης της ινικής, συμβάλλουν στο σχηματισμό μικροθρόμβων. Το φαινόμενο μπορεί να οδηγήσει σε **πολυοργανική ανεπάρκεια** από δέρμα, πνεύμονες, νεφρούς, ήπαρ, ΚΝΣ.

## **HUS (Haemolytic Uremic Syndrome)**

Προσβάλλει συχνότερα παιδιά και νεαρά άτομα με χαρακτηριστικά αιμολυτικής αναιμίας, θρομβοπενίας και προσβολής των νεφρών. Για τη νόσο υπεύθυνα αίτια ενοχοποιούνται κυρίως οι ιοί Coxsackie A και B, το μυκόπλασμα της πνευμονίας, πρόσφατοι εμβολιασμοί, καθώς και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Φαίνεται πως η ενδοθηλιακή βλάβη που οφείλεται στις ενδοτοξίνες των λοιμογόνων παραγόντων προκαλεί διαταραχές στο μεταβολισμό της προστακυκλίνης (PGI<sub>2</sub>), η οποία και εμφανίζεται ελαττωμένη<sup>[11-12]</sup>.

## 5. ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η σχέση μεταξύ νεοπλασίας και υπερπηκτικής κατάστασης είναι καλά αναγνωρισμένη για πάνω από έναν αιώνα. Η χημειοθεραπεία ή η ορμονική θεραπεία μπορεί επίσης να σχετίζεται με θρομβοεμβολικά φαινόμενα, όπως φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση, αγγειακά – εγκεφαλικά συμβάματα, πνευμονική εμβολή και ισχαιμία εντέρου. Τέτοιες επιπλοκές έχουν περιγραφεί κυρίως με συνδυασμένα σχήματα χημειοθεραπείας για τη θεραπεία καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, όγκων γεννητικών κυττάρων των όρχεων, λέμφωμα και καρκίνο του μαστού<sup>[13-14]</sup>.

Η Πνευμονική εμβολή, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, τα αγγειακά – εγκεφαλικά συμβάματα και η ισχαιμία εντέρου έχουν καταγραφεί κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας συνδυασμού κυρίως με σισπλατίνη (cisplatin) για καρκίνο των όρχεων και άλλων νεοπλασιών.<sup>[15-21]</sup>

## 6. ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ (ΚΦΚ)

Οι Κεντρικοί Φλεβικοί καθετήρες χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια για τη διαχείριση ασθενών με νεοπλασία και όχι μόνο.

Οι επιπλοκές που παρατηρούνται έγκειται<sup>[22-23]</sup>:

- Στην τοποθέτηση
- Δυσλειτουργία της συσκευής
- Λοίμωξη<sup>[24]</sup>
- Στη θρόμβωση (θα αναλυθεί λεπτομερώς στην επόμενη ενότητα)

### 6.1 Τοποθέτηση – εξαρτάται από το αγγείο στο οποίο τοποθετείται ο καθετήρας:

Οι πιο συχνές επιπλοκές που σχετίζονται με την τοποθέτηση του CVC είναι η νύξη της φλέβας, το αρτηριοφλεβικό συρίγγιο, ο πνευμονοθώρακας, ο τραυματισμός νεύρου και οι ανεπιτυχείς πολλαπλές προσπάθειες καθετηριασμού, οι οποίες καθυστερούν τη θεραπεία. Οι κίνδυνοι και οι συνέπειες των επιπλοκών ποικίλουν σημαντικά σε διαφορετικές ομάδες ασθενών ανάλογα με την ανατομία του ασθενή (πχ νοσηρή παχυσαρκία, καχεξία, κοντό τράχηλο ή τοπικές ουλές από X/O ή ακτινοβολία, τις συνθήκες στις οποίες πραγματοποιείται η τοποθέτηση του CVC [π.χ. για έναν ασθενή που λαμβάνει μηχανικό αερισμό ή σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης όπως καρδιακή ανακοπή και συννοσηρότητες (π.χ. εμφύσημα)]. Πιθανόν η πιο συνήθης και λιγότερο δημοσιευμένη επιπλοκή είναι η τυχαία μετατόπιση ή αφαίρεση των εμφυτεύσιμων ή μή εμφυτεύσιμων ΚΦΚ<sup>[25]</sup>.



## 6.2 Απόφραξη της συσκευής

Η **απόφραξη της συσκευής** λόγω ανατομικών παραγόντων, όπως οι κόμβοι του καθετήρα στους υποδόριους ιστούς, ενδέχεται να είναι διορθώσιμη με τοπική εξερεύνηση της περιοχής<sup>[22]</sup>. Εάν ένας καθετήρας έχει μεταναστεύσει ή έχει δημιουργήσει πτύχωση στην κεντρική κυκλοφορία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τεχνικές επεμβατικής ακτινολογίας για την επανατοποθέτηση του άκρου του καθετήρα και τη διάσωση της συσκευής. Η πτύχωση καθώς ο καθετήρας περνά **κάτω από την κλείδα και πάνω από την πρώτη πλευρά, πιθανόν να μη μπορεί να διορθωθεί**. Στην πραγματικότητα, αυτοί οι καθετήρες είναι επιρρεπείς στο σπάσιμο σε εκείνο το σημείο, το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε εμβολή από τον καθετήρα. Εάν παρατηρηθεί σημάδι **«pinch-off»** ενός αποφραγμένου καθετήρα, πρέπει να ληφθεί σημαντική φροντίδα για την αφαίρεσή του και την αποφυγή θραύσης.<sup>[31]</sup> Ο καθετήρας πρέπει να ελέγχεται κατά την απόσυρση για την επιβεβαίωση ότι δεν έχει συμβεί καμία θραύση. Η νύξη σε αυτό το επίπεδο μπορεί ίσως να αποφευχθεί από την επαρκή διαστολή της περιοχής που ο καθετήρας διασχίζει κατά την εισαγωγή και την απουσία προσπάθειας να εισαχθεί ένας καθετήρας διαμέσου ενός θηκαρίου εισαγωγέα που είναι πολύ στενό.

Το 1990, οι Bern et al. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας προοπτικής τυχαιοποιημένης δοκιμής τοποθετώντας ασθενείς με κανάλια πρόσβασης είτε σε χαμηλή δόση βαρφαρίνης (1 mg ημερησίως) είτε σε φάρμακο placebo<sup>[32]</sup>. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν με μη επεμβατικές μελέτες θρόμβωσης των μεγάλων αρτηριών. Σχεδόν το 40% της ομάδας ελέγχου ανέπτυξε θρόμβωση που σχετιζόταν με τον καθετήρα (οι περισσότεροι ασυμπτωματικοί), ενώ λιγότεροι από το 10% των θεραπευμένων ασθενών ανέπτυξαν θρόμβωση. Η πολύ χαμηλή δόση βαρφαρίνης απέτρεψε τη φλεβική θρόμβωση και την καταστροφή της συσκευής, χωρίς αλλαγές στις παραμέτρους πήκτικότητας και χωρίς αύξηση στις επιπλοκές. Αυτά

τα δεδομένα βέβαια υποστηρίζουν την τοποθέτηση των ασθενών σε έναν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση με μια χαμηλή δόση βαρφαρίνης ενώ η συσκευή φλεβικής πρόσβασης είναι στη θέση της. Μερικοί κλινικοί ιατροί έχουν υποστηρίξει ότι όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν αυτή την αγωγή. Παρόλα αυτά, παράγοντες όπως το κόστος, η συμμόρφωση, και η σημασία της εν τω βάθει θρόμβωσης (εφόσον σχεδόν το 10% της θεραπευμένης ομάδας ανέπτυξε αποδεδειγμένη θρόμβωση χωρίς συμπτώματα) πρέπει να ληφθούν υπόψη.

### 6.3 Λοίμωξη

Η **λοίμωξη** παραμένει η πιο σημαντική επιπλοκή της φλεβικής πρόσβασης και μπορεί να χαρακτηριστεί **τοπική ή συστηματική**. Οι φλεβικές αυτές συσκευές που χρησιμοποιούνται κυρίως σε ασθενείς με κακοήθεια είναι είτε με εξωτερική σήραγγα (T.E.) π.χ. Hickman ή Broviac οι οποίοι διοχετεύονται κάτω από το δέρμα και εισάγονται σε μια μεγάλη φλέβα ή είναι ολικά εμφυτεύσιμοι (TIDS).



Αρκετές προοπτικές μελέτες cohort με συστηματική παρακολούθηση ασθενών κυρίως με αιματολογικές κακοήθειες διεξήχθησαν.

Ο (-) σταφυλόκοκκος (CONS) Coagulase ήταν ο πιο συνηθισμένος οργανισμός που προκαλούσε βακτηριακό αποικισμό και λοίμωξη αίματος σχετιζόμενο με τον καθετήρα (CABSI)<sup>[35]</sup>.

Η πλειοψηφία μελετών που συγκρίνει συσκευές κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVC) υποστήριξε **χαμηλότερο ποσοστό μόλυνσης για τους ολικά εμφυτεύσιμους καθετήρες (TIDS)** σε σύγκριση με τις συσκευές με **εξωτερική σήραγγα (TE)** πιθανώς οφειλόμενη στην μειωμένη έκθεση στα μικρόβια του δέρματος. Άλλες προοπτικές μελέτες που βασίστηκαν κυρίως σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες – ενήλικες ως επί το πλείστον – κατέδειξαν αυξημένα ποσοστά μόλυνσης σε συσκευές με εξωτερική σήραγγα (T.E.) απ' ότι σε συσκευές ολικά εμφυτεύσιμες (TIDs) αλλά όχι με μεγάλη στατιστική διαφορά. Τα ποσοστά CABSI που περιγράφονται στις μελέτες των Alien et al και Adler et al αναφέρουν ποσοστά από 0,7 – 12,6 λοιμώξεις ανά 1000 ημέρες καθετηριασμού. Εκτός από το είδος της συσκευής που χρησιμοποιείται, τα ποσοστά CABSI μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία, το πρωτόκολλο θεραπείας και τον τύπο της αιματολογικής ή άλλης κακοήθειας. Η σύγκριση των ποσοστών CABSI μεταξύ των μελετών σε αυτόν τον τομέα περιπλέκεται με τη χρήση διαφορετικών ορισμών για την περιγραφή λοιμώξεων που σχετίζεται με τη συσκευή, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν λοιμώξεις από το σημείο εισόδου, αποικισμό και βακτηραιμία που σχετίζεται με τον καθετήρα με ή χωρίς πυρετό<sup>[35-36]</sup>. Η λοίμωξη στο σημείο εξόδου του καθετήρα εκδηλώνεται με τοπική ευαισθησία, σκληρία, ερήθιμα χωρίς απόδειξη συστηματικής λοίμωξης. Αυτές οφείλονται κυρίως σε λοίμωξη από σταφυλόκοκκο epidermidis. Ο καθετήρας μπορεί εύκολα να διασωθεί με τοπική συστηματική φροντίδα και τα κατάλληλα αντιβιοτικά. Τα διαφορετικά νοσήματα, οι τοπικές συσκευές που χρησιμοποιούνται, οι χειρουργικές διαδικασίες, η χρήση προφυλακτικών αντιβιοτικών κατά την εισαγωγή της συσκευής και η διάρκεια παρακολούθησης διαφέρουν

μεταξύ των μελετών. Οι Penel et al διαπίστωσαν πως η λοίμωξη που σχετίζεται με τον καθετήρα κατά τον 1<sup>ο</sup> μήνα μετά την εισαγωγή του, σχετίζεται με την ηλικία, τη δυσκολία κατά την εισαγωγή της συσκευής, τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή αλλά όχι με τον σχεδιασμό του καθετήρα. Οι **Adler** et al σε μια αναδρομική μελέτη διαπίστωσαν ότι η **υποτροπιάζουσα βακτηριαμία** από τον ίδιο μικροοργανισμό σχετίζεται με προηγούμενη λοίμωξη με CONS και μεγαλύτερης ηλικίας ασθενών κι ότι οι καθετήρες T.E. και **ΟΧΙ** οι TIDS σχετίζονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από άλλο μικροοργανισμό.

Η μόλυνση του αυλού του καθετήρα ή όλου του καθετήρα είναι η μια σοβαρή επιπλοκή στις μόνιμες αυτές συσκευές πρόσβασης. Οι αιμοκαλλιέργειες που λαμβάνονται τόσο από τον ΚΦΚ όσο και από μια περιφερική φλέβα του ασθενή απομονώνουν το ίδιο μικρόβιο γεγονός που ουσιαστικά θέτει τη διάγνωση της **μικροβιαμίας** σχετιζόμενης με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα<sup>[37]</sup>. Μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή στον ασθενή είτε είναι ουδετεροπενικός είτε όχι, παρουσία εμπύρετου και άλλων συνοδών συμπτωμάτων (ρίγος, ταχυκαρδία, σήψη). Τέτοιου είδους λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και μη ελέγξιμες γι' αυτό οι καθετήρες θα πρέπει να αφαιρούνται άμεσα και να γίνεται η έναρξη συστηματικής αντιβιοτικής αγωγής.

## 6.4 Θρόμβωση

Η **θρόμβωση** οποιασδήποτε από αυτές τις συσκευές όπου έχει τοποθετηθεί πρέπει έγκαιρα να διαγιγνώσκεται και να θεραπεύεται για την επαναφορά της λειτουργίας αλλά και αποφυγής εξέλιξης της θρόμβωσης που μπορεί να σχετίζεται και με την αντίστοιχη φλέβα.

Τα κλινικά σημεία των θρομβωτικών επιπλοκών αποτελούν<sup>[22]</sup>: η μερική δυσλειτουργία ή απόφραξη, όταν είναι δυνατόν να εγχυθούν διαλύματα αλλά υπάρχει δυσκολία στην αναρρόφηση ή όταν αποκλείεται η συνολική ροή προς τον καθετήρα και προς τις δύο κατευθύνσεις. Ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί για επιβεβαίωση ή όχι σημείων και συμπτωμάτων φλεβικής θρόμβωσης όπως: φλεβική πληθώρα στο θώρακα ή τον τράχηλο, οίδημα και δυσκαταποσία<sup>[26, 33-34]</sup>.

Σε υποψία θρόμβωσης θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση με Doppler<sup>[33-34]</sup> ή φλεβογραφία. Εάν δεν βρεθεί θρόμβωση η συσκευή ενδέχεται να αφαιρεθεί ή αντικαθίσταται - χωρίς περαιτέρω παρέμβαση<sup>[23]</sup>. Εάν εξακριβωθεί θρόμβωση η έναρξη συστηματικής αντιπηκτικής αγωγής είναι υποχρεωτική ώστε να αποφευχθεί περαιτέρω επέκτασή της<sup>[28,30,35]</sup> (θα αναλυθεί στα επόμενα κεφάλαια).

Η πρώτη προσέγγιση για την αποκατάσταση της βατότητας του καθετήρα απαιτεί τη χρήση θρομβολυτικών παραγόντων με καθιερωμένο ρόλο στη διαχείριση θρομβωτικών επιπλοκών του CVC. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα του ανασυνδυασμένου ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (rt - PA) για τη θεραπεία της αποφρακτικής δυσλειτουργίας του CVC. Πολλές μελέτες ανέφεραν πως διαφορετική έκθεση χρόνου και δόσης rt - PA προσαρμοσμένες σε ηλικία - βάρος, αλλά θα μπορούσε να διεξαχθεί το συμπέρασμα πως το rt - PA είναι ένα ασφαλές φάρμακο για τη λύση του θρόμβου στους καθετήρες με αποτελεσματικές δόσεις να κυμαίνονται από 0,1 - 2 mg σε συγκέντρωση 1mg/ml <sup>[35]</sup>.

Το φάρμακο ενσταλάσσεται στον CVC και αφήνεται επί τόπου για χρονικό διάστημα από 20λεπτά (min) έως 4 ώρες (h)

Τέτοιο φάρμακο είναι η ουροκινάση (urokinase) η οποία διατίθεται σε ένα σετ - το Abokinase - Open - Cath .

Έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για να αποκατασταθεί η λειτουργία του CVC από θρόμβωση. Επίσης αναφέρθηκε σημαντικό ποσοστό επιτυχίας 5.000 iu/ml UK για 15-60 λεπτά με πλήρη επίλυση του προβλήματος σε ποσοστό 89-98%. Η χρήση υψηλότερων δόσεων δεν έδειξαν ανώτερη αποτελεσματικότητα και το γεγονός ότι η συνεχής έγχυση σε ασθενή με CVC που δεν έχει θρομβωθεί ολοκληρωτικά ή που εμφανίζει ένα μικρό θρόμβο στο άκρο του<sup>[35]</sup>.

Με κάθε υποψία θρόμβωσης πρέπει να πραγματοποιείται αξιολόγηση με μελέτες υπερηχογραφήματος Doppler ή φλεβογραφία<sup>[27-28,30]</sup>.

## **6.5 Ιστορική αναδρομή ΚΦΚ<sup>[38]</sup>**

Το 1929 ο Dr Werner Forssmann τοποθέτησε στη δεξιά κοιλία (ΔΚ) της καρδιάς τον πρώτο κεντρικό φλεβικό καθετήρα.

Το 1930 καθιερώνεται ως κύρια οδός χορήγησης υγρών.

Το 1940 στη Μασαχουσέτη ειδικοί νοσηλευτές ορίζονται υπεύθυνοι για την ενδοφλέβια χορήγηση.

Το 1949 ο Duffy τοποθέτησε σε 43 ασθενείς επιτυχώς σε μηριαία και έξω σφαγίτιδα.

Το 1952 ο Authaniac χρησιμοποίησε την υποκλείδιο φλέβα για εισαγωγή ΚΦΚ.

Το 1956 πραγματοποιήθηκε η πρώτη ενδοφλέβια (i.v) έγχυση σε σκύλους (Christopfer Wren).

Το 1960 ο Scribner πραγματοποίησε μακράς διάρκειας φλεβική προσπέλαση για χρόνια αιμοκάθαρση.

Το 1966 ο Brescia τοποθέτησε ΚΦΚ για αιμοκάθαρση.

Το 1968 χρησιμοποιήθηκαν καθετήρες για μακροχρόνια χρήση και συνέχεια τροποποιήθηκαν.

Το 1973 ο John Broniac τοποθέτησε καθετήρα από σιλικόνη με σημείο εξόδου στο άνω θωρακικό τοίχωμα και σχηματισμού υποδορίου τούνελ (SC TUNNEL).

Η 25<sup>η</sup> Ιανουαρίου ορίστηκε από το Κοινοβούλιο των ΗΠΑ ως ημέρα νοσηλευτών i.v χορήγησης και Κεντρικής Φλεβικής Γραμμής (ΚΦΓ).

## 6.6 Επιδημιολογικά Δεδομένα

- Στις ΗΠΑ τοποθετούνται 15.000.000 ΚΦΚ ανά έτος
- Ενοχοποιούνται για 250.000 βακτηριακές λοιμώξεις ετησίως (CLABSI)
- 1/11 λοιμώξεις σχετίζονται με αποικισμό τμήματος του καθετήρα
- Η τοποθέτηση του καθετήρα στην ίδια θέση αυξάνει το ποσοστό των λοιμώξεων από 2,1% έως 6,1%
- Παράταση νοσηλείας 7-14 ημέρες
- Το κόστος ανά λοίμωξη είναι από 25.000\$- 127.000\$
- Στις παρεμβάσεις για μείωση των CLABSI σημειώθηκε μείωση 38%-71% στο κόστος και 66% μείωση των λοιμώξεων<sup>[43-46]</sup>
- Το CDC αναφέρει ότι στις ΗΠΑ ετησίως συμβαίνουν 92.011 CLABSI<sup>[44-46]</sup>

## 7. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ

### ΚΑΘΕΤΗΡΑ (ΚΦΚ)<sup>[38-39,41]</sup>

Ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της νοσηλείας ενός μεγάλου αριθμού ασθενών επιτρέποντας τη μακροχρόνια ιατρική θεραπεία, την ασφαλή χορήγηση παρεντερικής διατροφής (PRN) και τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής<sup>[22]</sup>.

Έχουν την ικανότητα παραμονής στη θέση τους για μεγάλο χρονικό διάστημα σε αντίθεση με έναν περιφερικό καθετήρα μέσω του οποίου χορηγούνται φάρμακα χημειοθεραπείας (υψηλής ιστικής τοξικότητας), μετάγγιση αίματος και προϊόντων, πλασμαφαιρέσεις, μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και αιμοδυναμική παρακολούθηση.

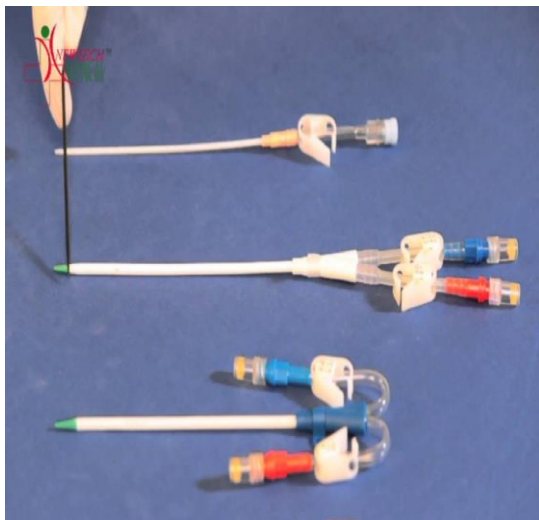
Ο **τύπος** του ενδαγγειακού καθετήρα ορίζεται με βάση τα ιδιαίτερα γνωρίσματά του και σύμφωνα με το CDC για να περιγραφεί με ακρίβεια ένας συγκεκριμένος καθετήρας πρέπει να περιγράφονται αναλυτικά όλα τα παρακάτω χαρακτηριστικά του:

- Ο τύπος του αγγείου που καταλαμβάνει: φλεβικός, αρτηριακός, περιφερικός.
- Η διάρκεια ζωής του: μόνιμος ή μακροχρόνιας χρήσης (long term) έναντι προσωρινού ή βραχυχρόνιας χρήσης (short term).
- Το σημείο εισόδου του (υποκλείδιος, μηριαίος, έσω σφαγίτιδα περιφερικά εισερχόμενος κεντρικός καθετήρας - picc).
- Η διαδρομή του από το δέρμα προς το αγγείο.
- Καθετήρας με υποδόριο κανάλι (tunneld), όπως οι καθετήρες Broviac - Hickman και Groshong ή πλήρως εμφυτεύσιμοι καθετήρες με υποδόριο ρεζερβουάρ (port a cath).



- Καθετήρας χωρίς υποδόριο κανάλι (non tunnel) όπως οι καθετήρες υποκλείδιας έσω σφαγίτιδας ή μηριαίας.
- Το φυσικό του μήκος: μακρύς ή κοντός.
- Ο αριθμός των αυλών που διαθέτει: μονού αυλού (single lumen) ή πολλαπλών αυλών (multi lumen).
- Κάποια ειδικά χαρακτηριστικά όπως αν διαθέτει «σφουγγαράκι» (cuff) ή εάν έχει εμποτιστεί (impregnated) με ηπαρίνη, αντιβιοτικά, αντισηπτικά διαλύματα<sup>[46]</sup>.

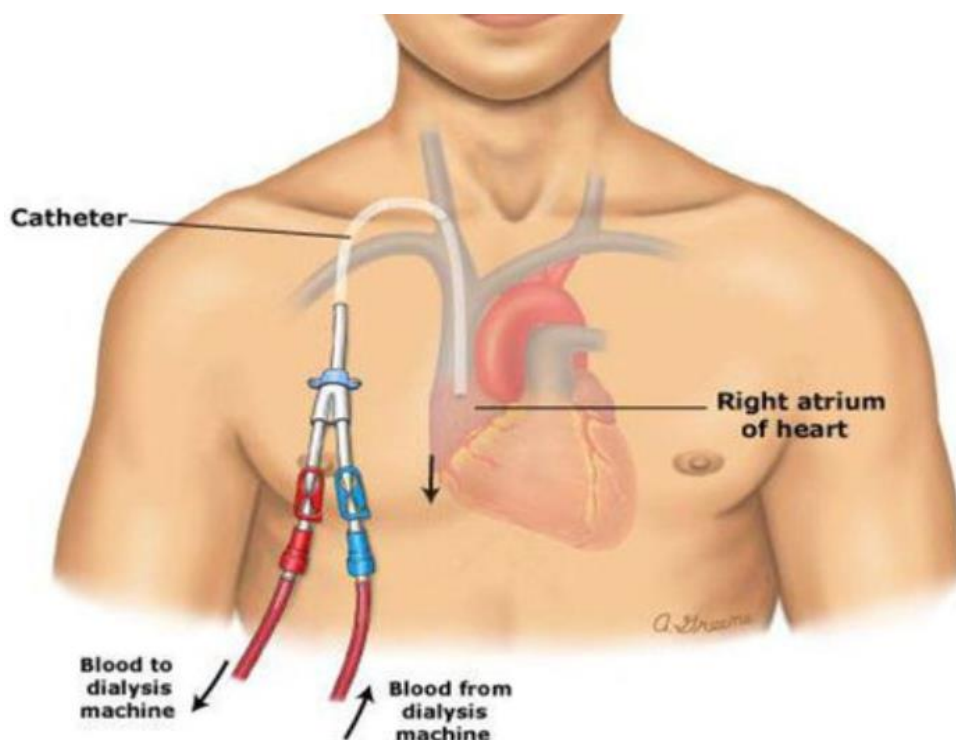
**Σκοπός του κεντρικού καθετηριασμού είναι η προώθηση του καθετήρα στον αυλό της φλέβας ώστε το άκρο του να φθάνει στην περιοχή που αναφέρεται.**



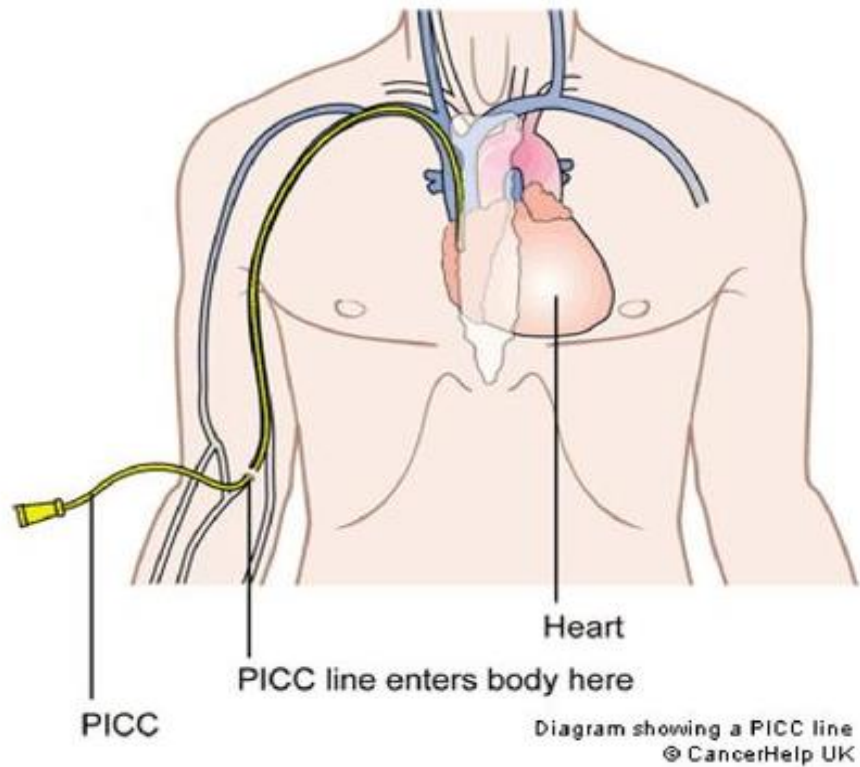
***Εικόνα 7. Κεντρικός φλεβικός καθετήρας***

## Πλεονεκτήματα ΚΦΚ - Τύποι ΚΦΚ

Οι ΚΦΚ προσφέρουν τη δυνατότητα:	Τύποι ΚΦΚ
<ul style="list-style-type: none"><li>ο Αιμοδυναμικής παρακολούθησης του ασθενή</li><li>ο Χορήγησης υγρών, φαρμάκων, αίματος, ολικής παρεντερικής διατροφής</li><li>ο Αιμοδιάλυσης</li><li>ο Λήψης αίματος για εργαστηριακές εξετάσεις</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>ο Με υποδόριο κανάλι (π.χ. καθετήρας τύπου Hickman)</li><li>ο Χωρίς υποδόριο κανάλι</li><li>ο Περιφερικά εισερχόμενοι κεντρικοί καθετήρες (Peripherally Inserted Central Catheters)</li><li>ο Ενταφιασμένοι καθετήρες (Port-a-cath)</li><li>ο Καθετήρες αιμοκάθαρσης</li><li>ο Ομφαλικοί καθετήρες</li><li>ο Βαλβίδες εμφύτευσης</li></ul>



Εικόνα 8. Hickman (Πηγή: ©Cancerhelp UK)



**Εικόνα 9. P.I.C.C**

## **7.1 Καθετήρες κεντρικών φλεβών**

Οι καθετήρες κεντρικών φλεβών εισέρχονται σε μία από τις κεντρικές φλέβες: άνω και κάτω κοίλη φλέβα.

Σημεία εισόδου είναι:

- ❖ Έσω σφαγίτιδα
- ❖ Υποκλείδιος
- ❖ Βασιλική
- ❖ Μασχαλιαία
- ❖ Μηριαία

Αξίζει να τονιστεί πως παλαιότερα χρειαζόταν χειρουργική επέμβαση για την τοποθέτηση των καθετήρων αυτών, ωστόσο σήμερα η τοποθέτησή τους μπορεί να διενεργηθεί από έναν έμπειρο επεμβατικό ακτινολόγο, χωρίς την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης<sup>[46]</sup>.

## **8. ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΚΦΚ (CRTs) - ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ**

Γενικά τα στάδια της ανάπτυξης της θρόμβωσης αφορούν:

- Τη στοιβάδα ινικής γύρω από τον ΚΦΚ.
- Τον τοιχωματικό θρόμβο της φλέβας (10 -30% των ΚΦΚ) και
- Τον αποφρακτικό θρόμβο (1 - 10%)

Η θρόμβωση σχετιζόμενη με την μηριαία / υποκλείδιο φλέβα ανέρχεται σε ποσοστό 21,5/ 1,9% των ασθενών, ( $p<0,001$ )

Η υποκλείδιος φλέβα έχει το μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβωσης.

Η αναλογία σφαγίτιδας/υποκλείδιο φλέβα για εμφάνιση θρόμβωσης είναι 4/1<sup>[47]</sup>.

## **Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **9. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Η θρόμβωση των ΚΦΚ αποτελεί τη σημαντικότερη επιπλοκή στους καθετήρες αυτούς. Η συγκεκριμένη ανασκόπηση προσεγγίζει την παθοφυσιολογία των θρομβώσεων και παραθέτει τρόπους πρόληψης, διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης του σημαντικού αυτού προβλήματος. Επίσης σημαντικό στόχο της μελέτης αποτέλεσε και η εμπειριστατωμένη χρήση από το ιατρικό και κυρίως από το νοσηλευτικό προσωπικό το οποίο έρχεται σε άμεση επαφή με τη φροντίδα των ΚΦΚ, γνωρίζοντας και εφαρμόζοντας τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη σωστή διαχείρισή τους.

## 10. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Αναζητήθηκαν μελέτες σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (evidence-based guidelines) και τα νέα πρωτόκολλα διαχείρισης, προκειμένου να διερευνηθεί η θρόμβωση που επισυμβαίνει σε ασθενείς στους οποίους γίνεται τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, να γίνει σύγκριση και ομαδοποίηση των αποτελεσμάτων διαφορετικών ερευνών και να αναδειχθεί το συγκεκριμένο θέμα της θρόμβωσης από καθετήρες (CRT) σε όλες του τις διαστάσεις.

Επιμέρους μελέτες δημοσιευμένες στο pubmed NCBI, EMBASE, google scholar, ASH CLINICAL PRACTICE GUIDELINES APP (Guideline Implementation Tools and Resources), ιστοσελίδες επιστημονικών και εμπορικών εταιρειών στο διαδίκτυο, με τις λέξεις κλειδιά: Thrombosis, prevention, treatment, CRT (Catheter Related Thrombosis), management of VTE (Venus Thromboembolism), catheters, prophylaxis, pathophysiology in thrombosis.



## **11. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ**

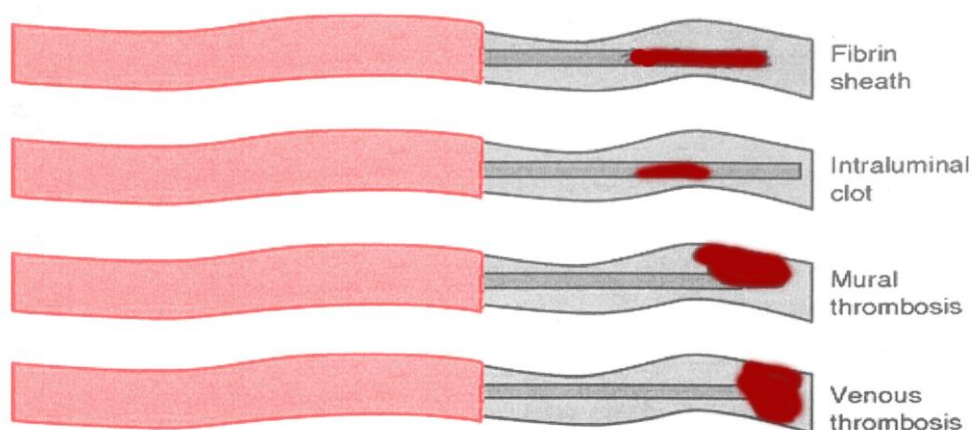
Οι CVCs ενδείκνυνται για τη βραχυ-μακροπρόθεσμη θεραπεία ασθενών με νεοπλασία και όχι μόνο. Χρησιμοποιούνται στους περισσότερους ασθενείς που απαιτούν «κρίσιμη» και «ιδιαιτέρη» φροντίδα όπως των αιματολογικών ασθενών, των ασθενών εντατικής θεραπείας και σε πολλούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία εξωνοσοκομειακά. Βέβαια υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα σχετικά με τους κινδύνους, τη θεραπεία και την πρόληψη των θρομβώσεων στους καθετήρες λόγω της ουσιαστικής ετερογένειας των μελετών και της έλλειψης αυστηρών κλινικών δοκιμών. Επίσης παρατηρείται δυσκολία στην διαχείριση, στην προσέγγιση αλλά και στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας που αφορά τη θρόμβωση του καθετήρα (CRT).

## 12. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΚΑΘΗΤΗΡΑ (CRT)

Η παθοφυσιολογία της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον CVC είναι πολυπαραγοντική. Η βλάβη του αγγείου μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες όπως μηχανική λόγω κίνησης του καθετήρα προς πίσω μέσα στη φλέβα, τον αριθμό των φλεβικών παρακεντήσεων, καθώς και την έγχυση χημειοθεραπευτικών διαλυμάτων που ερεθίζουν το τοίχωμα των αγγείων.

Όταν ερεθιστεί ένα αγγείο (πχ από κάποιο τραυματισμό του) εκλύεται ο ιστικός παράγοντας (TF) αλλά και άλλες ενδοθηλιακές ίνες – κολλαγόνο, φέροντας όλες αυτές τις ίνες σε επαφή με τα αιμοπετάλια. Αυτά με τη σειρά τους – ενεργοποιημένα – εκλύουν ουσίες που με τη σειρά τους προσελκύουν και άλλα αιμοπετάλια τα οποία τελικά προσκολλώνται μεταξύ τους με τελικό στόχο τη δημιουργία ινώδους.

Μετά την εισαγωγή του καθετήρα ένα περίβλημα ινώδους (ινώδες μανίκι) μπορεί να αναπτυχθεί γύρω από τον καθετήρα.



**Εικόνα 10**

Η ανάπτυξη αυτού του «μανικιού - χιτωνίου» έχει αναφερθεί ότι συμβαίνει σε έως και 47% των ασθενών.

Η εικόνα του καθετήρα με επικάλυψη από ινώδες και κολαγόνο αποτελεί από μόνη της μια «καλοήθης» επιπλοκή αλλά μπορεί να προκαλέσει τη δυσλειτουργία του, διευκολύνοντας έτσι την ανάπτυξη λοίμωξης που μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση.

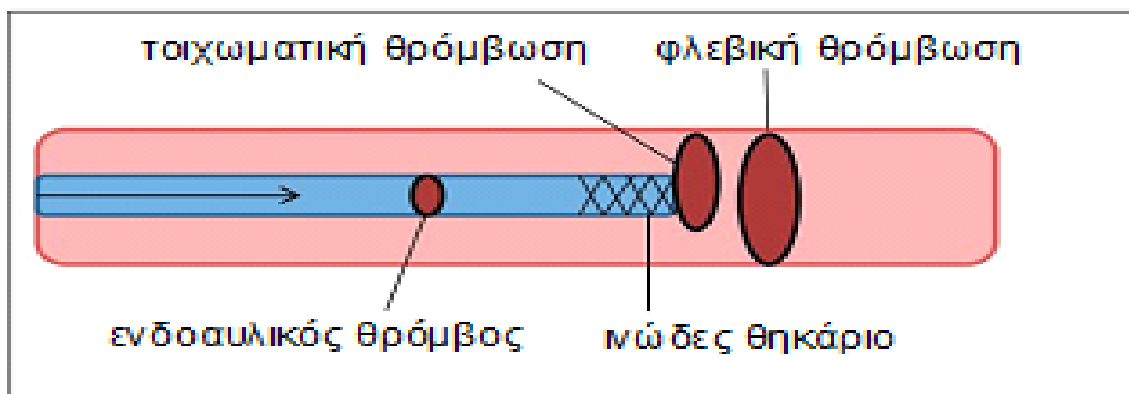
Αυτό συμβαίνει λόγω του ότι η στοιβάδα λειτουργεί ως θρεπτικό υλικό. Η θρόμβωση αυτή μπορεί να προκαλέσει με τη σειρά της στένωση του φλεβικού αυλού ή απόφραξη.

Η θρόμβωση συχνά εντοπίζεται κοντά στο σημείο εισόδου του CVC στο αγγείο ή στη συμβολή των μεγάλων φλεβών. Περιστασιακά ένας θρόμβος στο άκρο του καθετήρα δημιουργεί ένα φαινόμενο σφαιρικής βαλβίδας που εμποδίζει την αναρρόφηση ενώ η χορήγηση των IV διαλυμάτων παραμένει δυνατή.

Ο σχηματισμός θρόμβου μέσα στον αυλό του καθετήρα ορίζεται ως **θρομβωτική απόφραξη** παρά ως **θρόμβος**.

Άρα, η παθογένεια της ανάπτυξης της θρόμβωσης σε έναν καθετήρα αφορά:

- Τη δημιουργία στοιβάδας ινικής
- Τον τοιχωματικό θρόμβο της φλέβας
- Τον αποφρακτικό θρόμβο



*Εικόνα 11*

## **12.1 Συχνότητα εμφάνισης της θρόμβωσης που σχετίζεται με καθετήρα (CRT)**

Η παρουσία ενός ενδοφλέβιου (IV) καθετήρα είναι μακράν η πιο κοινή αιτία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης των άνω άκρων. Τα αναφερόμενα ποσοστά CRT ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με τον σχεδιασμό της μελέτης, την επιλογή των ασθενών, τον τύπο και τη θέση του καθετήρα, τη διάρκεια της παρακολούθησης, τον τρόπο ανίχνευσης [μόνο συμπτωματικός έλεγχος ή συστηματικός έλεγχος με υπερηχογράφημα Doppler ή φλεβογραφία με σκιαγραφικό και τον ορισμό των συμβάντων (μόνο εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή συμπεριλαμβανομένης της επιπολής θρόμβωσης και της απόφραξης του καθετήρα). Μεταξύ 25 μελετών για τους ΚΦΚ, τα ποσοστά ασυμπτωματικής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ήταν 41% όταν χρησιμοποιήθηκε η φλεβογραφία για τον έλεγχο ασθενών και 19% με υπερηχογράφημα Doppler. Η φλεβογραφία με σκιαγραφικό αντίθεσης σε 114 ασθενείς 1 εβδομάδα μετά την τοποθέτηση ενός ΚΦΚ ανίχνευσε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στο 53%, αλλά μόνο το 3% ήταν αποφρακτικές. Τις τελευταίες 2 δεκαετίες, αν και η χρήση των ΚΦΚ έχει αυξηθεί ο κίνδυνος για CRT ανά καθετήρα έχει μειωθεί, ίσως

σχετιζόμενος με λιγότερο θρομβογόνους καθετήρες και βελτιωμένες τεχνικές εισαγωγής.

Παρόλο που η πλειοψηφία των ασυμπτωματικών περιπτώσεων CRT παραμένει υποκλινική, η συμπτωματική εν τω βάθει θρόμβωση εμφανίζεται στο 1%-5% των ασθενών με ΚΦΚ. Μια προοπτική μελέτη 444 ασθενών με νεοπλασίες και ΚΦΚ ανέφερε συμπτωματική, αμφίπλευρη εν τω βάθει θρόμβωση στο 4% σε διάμεσο διάστημα 30 ημερών μετά την εισαγωγή του καθετήρα. Αυτό αντιστοιχεί σε συχνότητα 0,3 ανά 1000 ημέρες-καθετηριασμού. Μια άλλη προοπτική μελέτη το 2014 σε ασθενείς με περιφερικά τοποθετημένο κεντρικό καθετήρα (PICC) εντόπισε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε παρόμοιο ποσοστό 3%. Μεταξύ 3.218 ασθενών αυξημένης φροντίδας που τυχαιοποιήθηκαν σε χαμηλής δόσης ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ως θρομβοπροφύλαξη, μόνο το 1% ανέπτυξε συμπτωματική εν τω βάθει θρόμβωση που σχετίζεται με τον καθετηριασμό κατά τη διάρκεια της παραμονής του στη ΜΕΘ<sup>[50]</sup>.

## 12.2 Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση που σχετίζεται με καθετήρα περιλαμβάνουν τη χρήση μεγαλύτερων, πολυαυλικών και περιφερικά τοποθετημένων καθετήρων σε ασθενείς με νεοπλασίες που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Επίσης η θέση του καθετήρα, η βιοσυμβατότητα, η ανατομική θέση τοποθέτησης και το σημείο παρακέντησης, αποτελούν βασικούς παράγοντες κινδύνου.

**Πίνακας 2**

<b>Φλεβικός καθετήρας</b>	<b>Κοινά είδη</b>	<b>Αυλοί</b>	<b>Διάρκεια</b>	<b>Γενικές υποδείξεις</b>
Μη εμφυτεύσιμος		2-4	Προσωρινός: 1-3 εβδομάδες	Κρίσιμο φροντίδα Μακροχρόνιας χρήσης:
Εμφυτεύσιμος	Hickman Broviac Groshong	1-3	Ημι-μόνιμος >30 ημέρες	χημειοθεραπεία, παρεντερική σίτιση, κ.λπ.
Υποδόριο κανάλι	Port-a-cath	1	Ημι-μόνιμος >30 ημέρες	Σπάνιες αλλά μακροχρόνιες απαιτήσεις Παιδιατρική
Περιφερικά τοποθετημένος κεντρικός φλεβικός καθετήρας (PICC)		1-3	Ενδιάμεσος >7 ημέρες	Χημειοθεραπεία εξωτερικού ασθενούς, ενδιάμεση πρόσβαση για δειγματοληψία, αντιβιοτικά κ.λπ.

**Η θέση του άκρου του καθετήρα μέσα στο αγγειακό πλέγμα είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου (Π.Κ.).**

Οι Tesseloiar et al συμπέραναν πως υπήρξε 2,6 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος θρόμβωσης όταν ο καθετήρας βρισκόταν στην Άνω Κοίλη Φλέβα (ΑΚΦ) σε σύγκριση με τον δεξιό κόλπο (ΔΚ). Ο κίνδυνος θρόμβωσης ήταν

στον CVC 8 φορές μεγαλύτερος για τις φλέβες του βραχιονίου πλέγματος απ' ό τι για τις φλέβες του θώρακα.

Η πλευρά εισαγωγής και το σημείο παρακέντησης της εισαγωγής είναι επιπλέον άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Οι Tesselioiar et al έδειξαν ότι η τοποθέτηση στην αριστερή πλευρά σχετίζεται με 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θρόμβωση στον CVC σε σύγκριση με τη δεξιά πλευρά. Σε παιδιά με Ο.Λ.Λ. τα CVCs που είχαν τοποθετηθεί στην αριστερή πλευρά συσχετίστηκαν με αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης και ασθενείς με CVCs στην υποκλείδιο φλέβα είχαν 44% συχνότητα (22-50) θρόμβωσης, σχετιζόμενη με CVCs σε σύγκριση με το 20% (7-35) επίπτωση στους ασθενείς με CVC στην σφαγίτιδα.

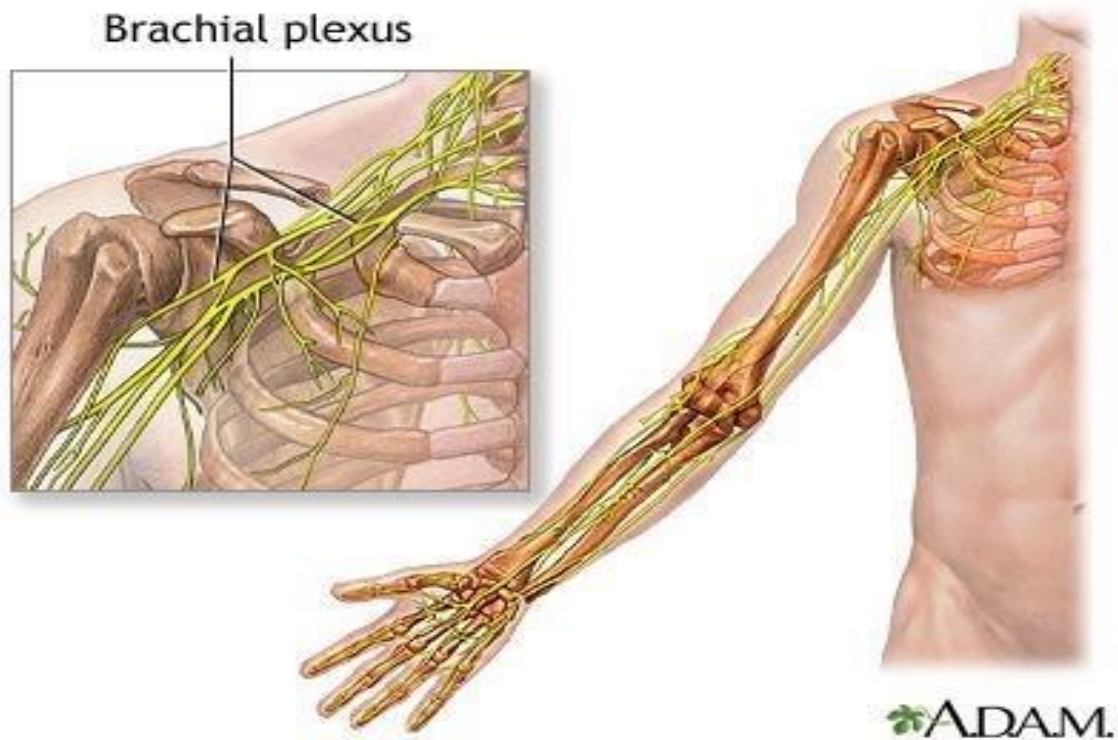
Μια πιθανή εξήγηση για τα ως άνω βρίσκεται στην ανατομία του άνω φλεβικού συστήματος (ΑΦΣ). Σε σύγκριση με τη **δεξιά** ανατομική πλευρά η **αριστερή** βραχιονοκεφαλική φλέβα είναι μακρύτερη και έχει πιο οριζόντια πορεία οδηγώντας σε πιο έντονη γωνία στην Άνω Κοίλη Φλέβα (ΑΚΦ). Σε σύγκριση με τη σφαγίτιδα, η υποκλείδιος φλέβα ακολουθεί μια πιο έντονη καμπύλη στο ΚΦ σύστημα με αποτέλεσμα την προσκόλληση του τοιχώματος. Ο CVC εισέρχεται στο σημείο όπου η φλέβα διέρχεται μεταξύ κλείδας και α' πλευράς γεγονός που μπορεί να προκαλέσει συμπίεση της φλέβας και συστροφή του CVC.

Το εάν η **μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden** θα πρέπει να θεωρηθεί ως παράγοντας κινδύνου, δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

Σε μια μελέτη οι ασθενείς με μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden είχαν 7,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης σχετιζόμενη με τον CVC μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (ALLOBMT).

**Λοιμώξεις** που σχετίζονται με τον CVC συμβάλλουν στην παθογένεση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Οι Van Rooden et al αναφέρθηκαν σε μια προοπτική μελέτη σε πληθυσμό αιματολογικών ασθενών με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σχετιζόμενη με CVC σε ασθενείς με λοίμωξη σχετιζόμενη με CVC έναντι ασθενών χωρίς λοίμωξη (σχετικός κίνδυνος 95% - 74,1%)



**Εικόνα 12**

### **12.3 Επιπλοκή θρόμβωσης από ΚΦΚ**

Οι συνέπειες μιας CRT δεν είναι ασήμαντες. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν την πνευμονική εμβολή (PE – Pulmonary embolism) στο 10 - 15%, απώλεια φλεβικής πρόσβασης στο 10%, λοίμωξη, μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS – Post Thrombotic Syndrome) και καθυστερήσεις στη θεραπεία.



- PE: παρότι ευτυχώς είναι σπάνια, μπορεί να είναι θανατηφόρα και η πιο σοβαρή επιπλοκή.
- PTS: μια χρόνια επιπλοκή της φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE – Venous Thromboembolism), που εκδηλώνεται με οίδημα, χρόνιο πόνο, αίσθημα βάρους στα άκρα και στη χειρότερη περίπτωση εξέλκωση. Πιστεύεται ότι οι ασθενείς με μεγάλες, εγγύς VTE που αποτυγχάνουν να υποχωρήσουν πλήρως, διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης μεταθρομβωτικού συνδρόμου (PTS).
- Νέα γραμμή καθετηριασμού: υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τα κριτήρια για την αφαίρεση γραμμών καθετηριασμού όταν αναπτύσσεται CRT. Ωστόσο δεν υπάρχουν στοιχεία καθοδήγησης όταν θεωρείται λογικό να εισαχθεί ένας νέος ΚΦΚ.

Η παρουσία λοίμωξης που σχετίζεται με τον ΚΦΚ αυξάνει τον κίνδυνο συμπτωματικής CRT με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στη συστηματική και όχι στην εντοπισμένη λοίμωξη. Μπορεί να υποστηριχθεί ότι η παρουσία λοίμωξης που σχετίζεται με τον καθετήρα, θα πρέπει να οδηγήσει σε έλεγχο για CRT με υπέρηχο, ακόμα και αν λείπουν άλλα κλινικά χαρακτηριστικά.

## 12.4 Διαγνωστική προσέγγιση

Το «linogram» (μελέτη με μέσο αντίθεσης) μπορεί θεωρητικά να χρησιμοποιηθεί για να επιβεβαιώσει τη συστροφή της εσωτερικής γραμμής καθετηριασμού ή την παρουσία ενδοαυλικής απόφραξης, αλλά δεν πραγματοποιείται συχνά. Στην πράξη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί εμπειρικά μια δοκιμή θρομβολυτικού παράγοντα, η οποία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε

«πολύτιμες» γραμμές καθετηριασμού που δεν μπορούν να αντικατασταθούν εύκολα.

Το υπερηχογράφημα Doppler (διπλής όψης) είναι η αρχική απεικονιστική μέθοδος εκλογής εάν υπάρχει υποψία κλινικής CRT ή εάν δεν αποκατασταθεί η βατότητα του αυλού με απλά μέτρα. Είναι μη επεμβατικό και ιδιαίτερα αξιόπιστο για την εκτίμηση των θρόμβων σε ανατομικά προσβάσιμες φλέβες συμπεριλαμβανομένων των σφαγίτιδων, μασχαλιαίων, περιφερικών υποκλειδίων φλεβών και του βραχίονα. Στις πιο εγγύς φλέβες, που βρίσκονται εντός του θώρακα, σαφέστατα το υπερηχογράφημα Doppler είναι λιγότερο ευαίσθητο.

Εάν η κλινική υποψία για CRT είναι υψηλή (παρά την αρνητική σάρωση με υπερηχογράφημα Doppler), τότε η φλεβογραφία με μέσο αντίθεσης μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι το «χρυσό πρότυπο» (gold standard) διερεύνησης, αλλά εγκυμονεί κινδύνους που σχετίζονται με το σκιαγραφικό μέσο αντίθεσης και την έκθεση στην ακτινοβολία.

Η χρήση της δοκιμασίας D-dimers δεν έχει επικυρωθεί για χρήση σε ασθενείς με υποψία CRT και ως εκ τούτου δεν συνιστάται για χρήση σε αυτό το πλαίσιο.

### **13. ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ - ΠΡΟΛΗΨΗ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

Βέβαια το κύριο μέλημά μας για την εφαρμογή της συγκεκριμένης αντιπηκτικής θεραπείας είναι η μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας από τα οξέα συμβάματα, η μείωση των όψιμων επιπλοκών και φυσικά η διατήρηση του CVC.

Η συμπτωματική θρόμβωση σχετιζόμενη με τον καθετήρα (CRT) αντιμετωπίζεται με την αντιπηκτική αγωγή **χωρίς** την αφαίρεση του καθετήρα. Τα αντιπηκτικά φάρμακα δρουν ανασταλτικά **άμεσα ή έμμεσα**.

Λόγω της έλλειψης καλοσχεδιασμένων προοπτικών μελετών, η βέλτιστη αντιθρομβωτική προφύλαξη σε ασθενείς με CVC που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία λόγω αιματολογικών νεοπλασιών παραμένει θέμα συζήτησης.

Μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς ηλικίας  $\leq 21$  ετών με εμφυτεύσιμη θύρα ή καθετήρα με σήραγγα έδειξε πως η έκπλυση με ουροκινάση του CVC κάθε δύο εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα μικρότερο αποφρακτικά σύνδρομα από την έκπλυση με ηπαρίνη (23% vs 31%).

Σε μια προσπάθεια μείωσης της θρόμβωσης που σχετίζεται με CVCs 254 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες ξεκίνησαν να λαμβάνουν mini δόση βαρφαρίνης (1mg/day) τη στιγμή της εισαγωγής του καθετήρα. Παρατηρήθηκαν 4 επεισόδια αιμορραγίας.

Ως εκ τούτου συμπερασματικά η μίνι δόση Warfarin είναι αποτελεσματική και ασφαλής στη χρήση της για τη πρόληψη της θρόμβωσης που σχετίζεται με τον CVC. Δυστυχώς σε αυτή τη μελέτη δεν συμπεριελήφθηκε επαρκής ομάδα ελέγχου.

Επίσης ως προφύλαξη για την εμφάνιση της θρόμβωσης του καθετήρα προτείνεται η συνεχής ή διαλείπουσα έκπλυση (Flushing) του καθετήρα με αντιπηκτικά διαλύματα, κατά βάση ηπαρίνης, χωρίς ωστόσο να έχει ξεκαθαριστεί εάν η έκπλυση με ηπαρίνη υπερτερεί έναντι αυτής με φυσιολογικό ορό.

Βέβαια έχουμε πάντα υπόψιν μας τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοπενίας οφειλόμενης στην ηπαρίνη (heparin induced thrombocytopenia – HIT).

**Οι στρατηγικές** θεραπείας αποτελούν την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής, την αφαίρεση του καθετήρα ή και τα δύο.

### 13.1 Αντιπηκτικά φάρμακα

Τα **αντιπηκτικά φάρμακα** δρουν αναστέλλοντας, άμεσα ή έμμεσα τους παράγοντες της πήξεως, με τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή Θρομβίνης.

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή Ινώδους, τη μη δημιουργία του τελικού στέρεου θρόμβου και επιπλέον τη μείωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων μέσω του υποδοχέα της θρομβίνης.

Τα συνήθη χρησιμοποιούμενα από του στόματος **αντιπηκτικά** φάρμακα είναι το Sintrom (VITAMIN K ANTAGONIST ή VKA)<sup>[55,56]</sup> και τα νεότερα αντιπηκτικά (NOACs ή DOACs)<sup>[50]</sup>.

Αυτά είναι δύο ειδών:

**α)** Οι αναστολείς του παράγοντα Xa (10) της πήξεως όπως η Rivaroxaban (Xarelto), η Apixaban (Eliquis), η Edoxaban (Lixiana) και η Betrixaban.

**β)** η Dabigatran (Pradaxa) που είναι αναστολέας της θρομβίνης (παράγοντας πήξεως IIa).

Επίσης, τα συνήθως χρησιμοποιούμενα παρεντερικά αντιπηκτικά φάρμακα είναι η ηπαρίνη (**UFH**), οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (**LMWH**) και το Fondaparinux (**Arixtra**).

Κυρίως η ασφάλεια των LMWH (ηπαρινών) έχει αναφερθεί στη Βιβλιογραφία για θεραπεία της θρόμβωσης σχετιζόμενη με τους CVCs σε πέντε (5) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε AMAAK. Δεν αναφέρθηκε ουδεμία αιμορραγική επιπλοκή στους πέντε αυτούς ασθενείς.

Με μια τάση προς αυξημένη χρήση των περιφερικά τοποθετημένων κεντρικών καθετήρων (**PICC**), η συχνότητα θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καθετήρα είναι πιθανό να αυξηθεί περαιτέρω. Παρά την κλίμακα του προβλήματος, υπάρχει έλλειψη οδηγιών που βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τη διαχείριση των ασθενών με θρόμβωση που σχετίζεται με καθετήρα (CRT), και ιδιαίτερα ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση<sup>[48-49]</sup>.

Σε μια αναδρομική μελέτη αναφέρθηκε η θεραπεία και η έκβαση 112 ασθενών με νεοπλασία και θρόμβωση σχετιζόμενη με CVC. Η θεραπεία περιελάμβανε αντιπηκτική αγωγή (n=39), αντιπηκτική αγωγή με αφαίρεση του CVC (n=22), άλλη θεραπεία (n=7), καμία θεραπεία (n=8).

Ανεξάρτητα από την παρέμβαση, κανένας ασθενής δεν είχε μείζονα ανεπιθύμητη έκβαση όπως πνευμονική εμβολή (P.E), θρόμβωση κάποιου μέλους ή θάνατο. Μόνο τέσσερις (4) δεν είχαν υποχώρηση των συμπτωμάτων τους, όλοι τους υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοποθέτηση νέου καθετήρα. Το εάν μια θρόμβωση που σχετίζεται με καθετήρα απαιτεί αφαίρεση του CVC παραμένει ασαφής.

Η απόφαση **αφαίρεσης ή όχι**, αφήνεται στη διακριτή ευχέρεια του θεράποντος ιατρού. Οι Kovacs et al αξιολόγησαν σε μια μελέτη cohortis

την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μιας στρατηγικής διαχείρισης για τη σχετιζόμενη με τον CVC θρόμβωση σε ασθενείς με νεοπλασία που αποτελείται από δαλτεπαρίνη και βαρφαρίνη **χωρίς** την ανάγκη αφαίρεσης του CVC. Δεν υπήρξαν επεισόδια υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής και 3 (τρεις) -4% - μείζονες αιμορραγίες σε 74 ασθενείς με νεοπλασία.

Δεν έχει πραγματοποιηθεί τυχαίοποιημένη μελέτη για σύγκριση θρομβολυτικής θεραπείας με ηπαρίνη σε αιματολογικούς ή μη αιματολογικούς ασθενείς με θρόμβωση από CVC. Σε μία αναδρομική μελέτη 95 ασθενών με θρόμβωση της υποκλειδίου φλέβας, η συστηματική θρομβόλυση με ηπαρίνη συγκρίθηκε με αντιπηκτική θεραπεία. Η συστηματική θρομβόλυση ανέδειξε μια υψηλή συχνότητα αιμορραγικών επίπλοκών (21%) έναντι καμίας στην ομάδα των αντιπηκτικών.

**Η συμβατική θεραπεία** για CVC που φέρει απόφραξη του άκρου του ή του χιτωνίου του είναι η τοπική θρομβόλυση με μειωμένη δόση ουροκινάσης, στρεπτοκινάσης (t-ra). Η θεραπεία αυτή αποκαθιστά τη βατότητα του καθετήρα στους περισσότερους ασθενείς με την προϋπόθεση ότι ο CVC είναι σωστά – ανατομικά τοποθετημένος.

## 13.2 Πρόληψη θρόμβωσης (CRT)

Το σημαντικότερο μονοπάτι για την πρόληψη της θρόμβωσης είναι η αναγνώριση συμπτωμάτων - παραγόντων που οδηγούν σε μερική ή ολική απόφραξη του CVC<sup>[51]</sup>.

Ένδειξη / Σύμπτωμα	Πρόληψη
Σκληρή διόγκωση κατά μήκος της πορείας του (σχέση με πρόδρομο στάδιο λοίμωξης)	Καλό πλύσιμο χεριών - σχολαστική φροντίδα σημείου εισαγωγής - παρακολούθηση για CRBSI
Πόνος στην ψηλάφηση - θερμότητα	Αρχόμενη φλεβίτιδα
Διαρροή υγρού από τον καθετήρα	Άκρο με περιορισμένη κινητικότητα
Ικανότητα έκπλυσης - ανικανότητα αναρρόφησης	<b>Τακτική έκπλυσης με παλμική τεχνική</b>
Ανικανότητα έκπλυσης και αναρρόφησης	Αύξηση του όγκου έκπλυσης στα 20 ml N/S, κυρίως όταν ο καθετήρας έχει χρησιμοποιηθεί για έγχυση αίματος ή προϊόντων. <b>Σωστό κλείδωμα του καθετήρα</b>
Σωστή έκπλυση:	Στόχοι: αξιολόγηση της λειτουργίας του καθετήρα, αποφυγή ανάμειξης μη συμβατών εγχυμάτων, αποφυγή απόφραξης
Πότε:	Πριν και μετά από κάθε έγχυση για να

	<p>καθαριστεί το διάλυμα από τον αυλό του καθετήρα, πάντα μετά από δειγματοληψία αίματος.</p> <p><b>Η έκπλυση ρουτίνας πρέπει να περιλαμβάνει όλους τους αυλούς του καθετήρα.</b></p>
<p>Έκπλυση του αυλού με θετική πίεση και παλμική τεχνική</p>	<p>Η παλμική τεχνική πλυσίματος δημιουργεί ροή εντός του αυλού, η οποία βοηθά στην αφαίρεση υπολειμμάτων από τον αυλό. Αφήνοντας μία μικρή ποσότητα υγρού στη σύριγγα, εμποδίζεται η παλινδρόμηση αίματος στον καθετήρα.</p>



**Κλείδωμα** είναι η πλήρωση του αυλού με διάλυμα, το οποίο μπορεί να έχει ή να μην έχει αντιθρομβωτικές, αντιμολυσματικές ή αντιπηκτικές ιδιότητες. Είναι σύνηθες ο φυσιολογικός ορός (φο) να χρησιμοποιείται ως διάλυμα **κλειδώματος**<sup>[51]</sup>.



<b>ΚΦΚ με υποδόριο τούνελ (τύπου Hickman)</b>	1-2/εβδομάδα
<b>Ενταφιασμένοι ΚΦΚ (Port-a-cath)</b>	1/μήνα
<b>Περιφερικά εισερχόμενοι ΚΦΚ (PICC)</b>	→ Για τους καθετήρες Bard Groshong: 1/εβδομάδα  → Για τους καθετήρες Cook/Kimol/Navilyst: 1/ημέρα
<b>ΚΦΚ χωρίς υποδόριο τούνελ</b>	1/εβδομάδα

*Πίνακας 3 Συχνότητα συντήρησης ΚΦΚ – Πρόληψη θρόμβωσης*

### 13.3 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη θεραπεία της CRT περιλαμβάνουν:

- Την εκτίμηση της τρέχουσας ανάγκης για κεντρική πρόσβαση,
- Τη λειτουργική κατάσταση της γραμμής καθετηριασμού,
- Την παρουσία μιας υποκείμενης προθρομβωτικής κατάστασης

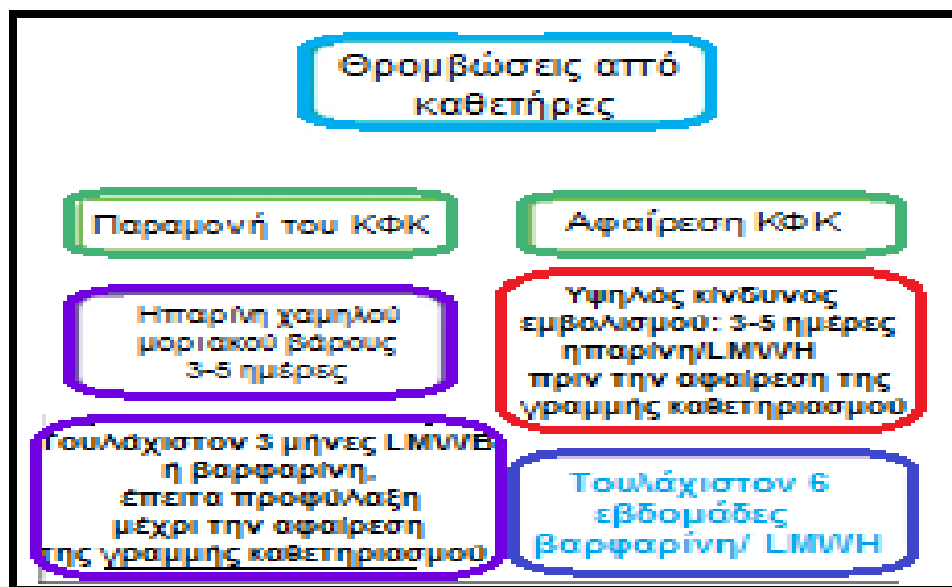
και

- Την ανασκόπηση τυχόν αντενδείξεων για αντιπηκτική αγωγή.

### 13.4 Συστηματική αντιπηκτική αγωγή

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα καλής ποιότητας για τη συστηματική αντιπηκτική αγωγή για τη CRT, ιδιαίτερα σχετικά με ασθενείς κρίσιμης περίθαλψης. Συνεπώς, οι συστάσεις παρέχονται σε

μεγάλο βαθμό από δεδομένα για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων και μικρές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες για CRT (εκ των οποίων ένας σημαντικός αριθμός διεξάγεται σε ασθενείς με κακοήθειες). Στον παρακάτω πίνακα παρέχεται ένας προτεινόμενος αλγόριθμος θεραπείας για τη θεραπεία του CRT.



**Πίνακας 4**

Η κοινά αποδεκτή άποψη για τη θεραπεία της CRT αφορά τη συστηματική αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον τρεις μήνες. Σε ασθενείς με κακοήθεια, συνιστάται θεραπεία με δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) λόγω της υπεροχής της έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης K (VKA) στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας θρόμβωσης. Σε ασθενείς κρίσιμης περίθαλψης που συχνά έχουν απρόβλεπτη φαρμακοδυναμική και λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα, αυτό παρέχει επίσης το πλεονέκτημα να έχουν λιγότερες πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων που μπορεί να δημιουργήσουν πρόβλημα με τους VKA, όπως είναι η βαρφαρίνη. Σε ασθενείς με ταχέως μεταβαλλόμενη κλινική εικόνα,

όπως η ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης, η θεραπεία με δόση LMWH μπορεί να απαιτεί παρακολούθηση με επίπεδα αντι-Χα. Σε ασθενείς με εκτεταμένη CRT και ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης μπορεί επίσης να εξεταστεί λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής και της ευκολίας αναστροφής.

Εάν ο καθετήρας παραμένει επί τόπου πέρα από τη συμπλήρωση τριών μηνών της αντιπηκτικής αγωγής, συνιστάται προφύλαξη μέχρι και την αφαίρεση της γραμμής καθετηριασμού. Σε ασθενείς χωρίς κακοήθεια, οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) μπορεί να ξεκινήσουν μετά από μια αρχική περίοδο θεραπείας με δόση LMWH.

Η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής μετά από την αφαίρεση της γραμμής καθετηριασμού σε ασθενείς χωρίς άλλους συνεχείς θρομβωτικούς παράγοντες κινδύνου είναι και πάλι αμφιλεγόμενη, λόγω έλλειψης καλής ποιότητας δεδομένων. Μερικοί ιατροί συνεχίζουν την αντιπηκτική αγωγή για τρεις μήνες, ενώ άλλοι μειώνουν τη διάρκειά της. Η διαδικασία λήψης αποφάσεων πρέπει να περιλαμβάνει την ενδελεχή εξέταση άλλων πιθανών κινδύνων θρόμβωσης, του μεγέθους του θρόμβου και του βαθμού απόφραξης του αγγείου. Μια διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής έξι εβδομάδων μπορεί να είναι κατάλληλη, εάν δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου και εάν ο θρόμβος είναι μικρός και δεν προκαλεί απόφραξη.

Δεν υπάρχουν ακόμη δημοσιευμένες δοκιμές με χρήση από του στόματος αντιπηκτικών ανταγωνιστών μη-βιταμίνης K (NOAC), αν και ελλείψει κακοήθειας, πιθανότατα δεν υπάρχει λόγος αποκλεισμού της χρήσης τους για την CRT. Δοκιμές με τη χρήση NOAC σε ασθενείς με καρκίνο και φλεβική θρομβοεμβολή βρίσκονται σε εξέλιξη.

## 13.5 Αφαίρεση καθετήρα

Οι τρέχουσες συστάσεις ορίζουν πως εάν η χρήση του ΚΦΚ χρειάζεται ακόμα και λειτουργεί καλά, δεν απαιτείται η αφαίρεσή του δεδομένου ότι:

- Είναι σωστά τοποθετημένος
- Δεν έχει υποστεί λοίμωξη
- Παρουσιάζει καλή ανάλυση των συμπτωμάτων κατά την παρακολούθηση

Η γραμμή καθετηριασμού θα πρέπει να αφαιρεθεί εάν δεν πληρούνται όλα τα ανωτέρω κριτήρια, εάν η αντιπηκτική αγωγή αντενδείκνυται, εάν η θρόμβωση απειλεί κάποιο από τα άκρα ή την ζωή του ασθενή ή ένα τα συμπτώματα δεν επιλύονται.

## 13.6 Ο θρομβοπενικός ασθενής

Όταν οι CRT αναπτύσσονται στα πλαίσια της θρομβοπενίας, υπάρχει συχνά ανησυχία σχετικά με την καλύτερη αντιμετώπιση ενόψει του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας. Πρέπει να πραγματοποιηθεί ανάλυση κινδύνου -οφέλους σε ατομική βάση και απαιτείται τακτική επανεξέταση. Οι πρώτοι τρεις μήνες μετά τη θρόμβωση συνιστούν το μεγαλύτερο κίνδυνο για υποτροπιάζουσα θρόμβωση. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να γίνει κάθε προσπάθεια για την παροχή ασφαλούς αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Η τρέχουσα πρακτική είναι η τροποποίηση της θεραπείας με βάση τη σοβαρότητα της θρομβοπενίας, η οποία πρέπει να παρακολουθείται στενά.

### 13.7 Βασικά σημεία για σωστή διαχείριση ΚΦΚ

- i. Σωστή χορήγηση διαλυμάτων
- ii. Αλλαγή συσκευών έγχυσης σύμφωνα με τα πρωτόκολλα
- iii. Αλλαγή επιθεμάτων όσο συχνά απαιτείται
- iv. Διατήρηση βατότητας με σωστές τεχνικές

Όλα τα παραπάνω όμως πρέπει να γίνονται με σωστή αντισηψία, για την πρόληψη των λοιμώξεων.

Λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της, η ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη μπορεί επίσης να εξεταστεί σε ασθενείς με ΡΕ ή εκτεταμένη θρόμβωση παρουσία σημαντικού κινδύνου αιμορραγίας.

Η χρήση υποστηρικτικής μετάγγισης αιμοπεταλίων αναφέρεται σπάνια στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, οι πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές του (BSCH) για τη διαχείριση της φλεβικής θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο υποδηλώνουν ότι η υποστήριξη των αιμοπεταλίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιτρέψει την πλήρη δόση αντιπηκτικών εάν υπάρχει υψηλός κίνδυνος υποτροπής.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν θρομβοπενία μετά από αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη θα πρέπει να επανεξεταστούν για να αποκλείσουν τη θρομβοπενία που προκαλείται από τη χρήση ηπαρίνης (HIT)<sup>[52-54]</sup>.

## 14. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι θρομβώσεις από καθετήρες (Catheter Related Thromboses- CRT) είναι ένα σχετικά συχνό φαινόμενο με πιθανότητα σημαντικής νοσηρότητας. Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίζονται ασυμπτωματικά, απαιτείται υψηλός «δείκτης υποψίας» για τη διάγνωση. Η μη επεμβατική φύση και η ευαισθησία της φλεβικής σάρωσης με υπερηχογράφημα doppler κάνει αυτή την τεχνική απεικόνισης την απεικονιστική μέθοδο εκλογής για την πλειοψηφία των ασθενών. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν την προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή στην πρόληψη της CRT.

Ωστόσο, η προσεκτική εξέταση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου πριν από την εισαγωγή της γραμμής καθετηριασμού μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο. Όπου είναι εφικτό, οι ΚΦΚ θα πρέπει να εισάγονται στη δεξιά σφαγίτιδα φλέβα με την άκρη στην κοιλιο-κολπική συμβολή και παρά την αυξανόμενη χρήση των PICC, πρέπει να αντιμετωπιστεί η αναγνώριση της τάσης τους να αυξάνουν τον κίνδυνο για CRT. Με την προϋπόθεση ότι μια γραμμή καθετηριασμού **εξακολουθεί να χρειάζεται, λειτουργεί σωστά, βρίσκεται στη σωστή θέση και δεν υπάρχουν ενδείξεις λοίμωξης, οι τρέχουσες συστάσεις δεν συμβουλεύουν την απομάκρυνσή της.** Επι θρόμβωσης, συνιστάται γενικά η συστηματική αντιπηκτική αγωγή για περίοδο τριών μηνών. Σε ασθενείς με κακοήθεια, η δόση LMWH είναι η προτεινόμενη αντιπηκτική αγωγή, με τη βαρφαρίνη να είναι μια εναλλακτική λύση σε ασθενείς χωρίς κακοήθεια, αφότου επιλυθεί το βασικό νόσημά τους. Το πιο σχετικό ζήτημα που πρέπει να προκύψει από αυτήν την έκθεση είναι η έλλειψη καλής ποιότητας αποδεικτικών στοιχείων για την CRT στον πληθυσμό με σοβαρά νοσήματα. Αυτή τη στιγμή παρέχουμε δεδομένα από τη διαχείριση των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων και μικρές μελέτες CRT σε ασθενείς με

συνυπάρχουσα κακοήθεια. Απαιτούνται τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) με επαρκή ισχύ για να καθοριστεί οριστικά ο καλύτερος τρόπος διαχείρισης της CRT στον τομέα της κρίσιμης περιθάλησης.

Προβληματικοί τομείς σε σχέση με την θρόμβωση που σχετίζεται με τον καθετήρα (CRT) είναι η ολοένα αυξανόμενη χρήση ΚΦΚ, και ιδιαίτερα η αύξηση της χρήσης των PICC, που πιθανότατα θα αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης CRT. Παρόλο που οι περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίζονται εύκολα, εξακολουθούν να υπάρχουν κάποια διλήμματα όταν πρόκειται για CRT. Αυτά περιλαμβάνουν:

- Ασθενείς με θρομβοπενία δεδομένου ότι δεν είναι ασφαλής η αντιπηκτική αγωγή (αιματολογικοί ασθενείς).
- Επιλογή καθετήρων, αφού υπάρχει συνεχής συζήτηση σχετικά με τους σχετικούς κινδύνους των PICC και ΚΦΚ σε σχέση με τη θρόμβωση και τη λοίμωξη.
- Περισσότερα δεδομένα για τη σχέση σήψης / θρόμβωσης
- Απουσία επιδημιολογικών δεδομένων για τις επιπλοκές

Ίσως το μεγαλύτερο ζήτημα σε σχέση με τη διαχείριση της CRT είναι η έλλειψη καλύτερων στοιχείων.

Επιπλέον, η τοποθέτηση και διαχείριση ΚΦΚ χρειάζεται έμπειρο προσωπικό και για το λόγο αυτό απαιτούνται προγράμματα κατάρτισης και επιμόρφωσης κυρίως του νοσηλευτικού προσωπικού. Πρέπει να τηρούνται πιστά οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες και να υπάρχει επάρκεια στελέχωσης από επιστημονικά καταρτισμένους νοσηλευτές ώστε να μειωθεί το ποσοστό των λοιμώξεων που σχετίζονται με τους ΚΦΚ.

Κάποιες πρακτικές συμβουλές (κυρίως για τα Picc) σε περίπτωση βραδύτητας αναρρόφησης είναι: η άρση του σύστοιχου Άνω άκρου που φέρει τον καθετήρα, η αλλαγή στη στάση του σώματος, ο βήχας ή η τοποθέτηση σε θέση valsalva.

Ο κύριος στόχος είναι η διατήρηση ενός «**υγιούς**» ενδοθηλίου, που θα επιτρέψει την παραμονή του καθετήρα στη σωστή ανατομική του θέση έως την ολοκλήρωση των θεραπειών χωρίς την παρουσία επιπλοκών και κυρίως χωρίς θρόμβωση.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Furie B, Furie BC (2008). "Mechanisms of thrombus formation". *New England Journal of Medicine* 359 (9): 938-949.  
doi:10.1056/NEJMra0801082]
2. Handin RI (2005). "Chapter 53: bleeding and thrombosis". In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al.. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed.). New York, NY: McGraw-Hill
3. Webster, GJ; Burroughs AK, Riordan SM (January 2005)."Review article: portal vein thrombosis - new insights into aetiology and management". *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 21 (1): 1–9. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02301.x.
4. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA (February 2007)."Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients". *Ann. Intern. Med.* 146 (4): 278–88
5. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Kartasis Z, Tziakas D, et al. (March 2005)."Clotting state after cardioversion of atrial fibrillation: a haemostasis index could detect the relationship with the arrhythmia duration". *Thromb J* 3 (1): 2. doi:10.1186/1477-9560-3-2. PMC 555849
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Clinical guideline 46: Venous thromboembolism (surgical)*. London, April 2007
7. Schulze, H., Shivdasani, R.A. (2005) Mechanisms of thrombopoiesis. *J Thromb Haemost* 3:1717-1724.
8. Γεωργούλης Ι. Αιματολογία: διαγνωστικές προσεγγίσεις. 2<sup>η</sup> εκδ. Θεσσαλονίκη: Ιδιωτική Έκδοση; 2001
9. Moake J. Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med* 2002, 347: 589-600

10. Levin H, Alfrey C.P.: T.T.P. temporary remission induced by prednisone. HUS: Semin. Hematol. 1960, 6: 162. Brick R.L.: D.I.C. and related syndromes: A clinical review. Semin Thromb Hemost 1968, 14: 299.
11. George NJ. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000, 96: 1223-1229
12. Rock GA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 1991, 325: 393-9
13. Sarode R, et al. Therapeutic plasma exchange does not appear to be effective in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplant. Bone Marrow Transplant 1995, 16: 271-275
14. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:626-30
15. APPTG, Venous Thromboembolism in Cancer: cancer chemotherapy and clots., A.-P.P.T. Group, Editor. 2015: London
16. NCCN. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp): Cancer-associated venous thromboembolic disease Version 1 2015
17. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol. 2015;33(6):654-6
18. Matzdorff A, Schwindel U, Müller M, Hutt HJ. Variable support towards ASCO recommendations for prophylaxis and treatment of cancer-associated venous thromboembolism (VTE). Phlebologie. 2015;44(6):320-3

19. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, Wang H, Cohen A. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist*. 2013;18(12):1321-9
20. Streiff MB. Association between cancer types, cancer treatments, and venous thromboembolism in medical oncology patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(6):349-57
21. Bergmann JF, Cohen AT, Tapson VF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):736-48
22. Lyman, G.H., A.A. Khorana, and A. Falanga. Thrombosis and cancer: emerging data for the practicing oncologist. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2013
23. Linenberger ML. Catheter related thrombosis: risks, diagnosis, and management. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4: 889–901. [PubMed] [Google Scholar]
24. Wall C, Moore J, and Thachil J. Catheter-related thrombosis: A practical approach. *J Intensive Care Soc*. 2016; 17(2): 160–167. doi: 10.1177/1751143715618683
25. Κυριαζή Β. Σύνδρομο Trousseau. Σύγχρονοι προβληματισμοί και αμφιγνώμιες. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 2018; 35(2):163-174
26. Cunningham MS, White B, Hollywood D, O'Donnell J. Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters – a reappraisal of the evidence. *British Journal of Cancer*. 2006; 94: 189–194
27. Kamphuisen PW, Lee AY. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? *Hematology Am Soc Haematol Educ Program* 2012; 2012: 638–644. [PubMed] [Google Scholar]

28. Trerotola S, Stavropoulos S, Mondschein J, et al. Triple-lumen peripherally inserted central catheter in patients in the critical care unit: prospective evaluation. *Radiology* 2010; 256: 312–320. [PubMed] [Google Scholar]
29. Tully RP, McGrath BA, Moore JA, et al. Observational study of the effect of heparin containing flush solutions on the incidence of arterial catheter occlusion. *J Intensive Care Med* 2014; 15: 213–215. [Google Scholar]
30. López-Briz E, Ruiz Garcia V, Cabello JB, et al. Heparin versus 0.9% sodium chloride intermittent flushing for prevention of occlusion in central venous catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD008462. [PubMed] [Google Scholar]
31. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16: CD006468. [PubMed] [Google Scholar]
32. Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM, et al. Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central venous catheters: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 317–324. [PubMed] [Google Scholar]
33. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe AJr, Benotti PN, Arkin CF, Greco FA, Huberman M, Moore C. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med.* 1990; 112(6):423-8. doi: 10.7326/0003-4819-76-3-112-6-423
34. Liem TK, Yanit KE, Moseley SE, et al. Peripherally inserted central catheter usage patterns and associated symptomatic upper extremity venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55: 761–767. [PubMed] [Google Scholar]
35. Di Nisio M, Van Sluid GL, Bossuyt PM, et al. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a

- systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 684–692. [PubMed] [Google Scholar]
36. Cortelezzi A, Moia M, Falanga A, Pogliani EM, Agnelli G, Bonizzoni E, et al. the CATHEM Study Group. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *British Journal of Haematology*. 2005;129(6): 811-817. doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05529.x
  37. Heibl C, Trommet V, Burgstaller S, Mayrbaeurl B, Baldinger C, Koplmüller R, Kühr T, Wimmer L, Thaler J. Complications associated with the use of Port-a-Caths in patients with malignant or haematological disease: a single-centre prospective analysis. *European Journal of Cancer Care*. 2010; 19(5): 676-681. doi.org/10.1111/j.1365-2354.2009.01115.x
  38. Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e195S–e226S. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  39. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol* 2007; 29: 261–278. [PubMed] [Google Scholar]
  40. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 71–80. [PubMed] [Google Scholar]
  41. Fletcher SJ, Bodenham AR. Safe placement of central venous catheters: where should the tip of the catheter lie? *Br J Anaesth* 2000; 85: 188–191. [PubMed] [Google Scholar]

42. Tan R, Knowles D, Streater C, et al. The use of peripherally inserted central catheters in intensive care: should you pick the PICC? *J Intensive Care Med* 2009; 10: 95–98. [Google Scholar]
43. Pittiruti M, Brutti A, Celentano D, et al. Clinical experience with power-injectable PICCs in intensive care patients. *Crit Care* 2012; 16: R21. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
44. <http://www.cdc.gov>, Chapter 2 Identifying Healthcare Associated Infections in NHSN
45. <http://www.cdc.gov>, January 2021
46. <http://www.cdc.gov>, January 2021, chapter 1-5
47. Νοσηλευτική Υπηρεσία ENNΘΔΕ
48. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:700-707. doi: 10.1001/jama.286.6.700.
49. Venous Thromboembolism (VTE) Guidelines ASH Updated Recommendations for Management of VTE (2020). The American Society of Hematology (ASH) released their updated recommendations on the management of venous thromboembolism (VTE) (deep vein thrombosis [DVT] and pulmonary embolism [PE])
50. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guide lines for management of venus thromboebolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19):4693-738
51. Picc Fundamentals Reading, PA Teleflex, 2011. Policies and Procedures for infusion therapy. 5<sup>th</sup> ed. Norwood MA: Infusion Nurses Society, 2016.
52. Brito V, Ciapponi A, Kwong J. Factor Xa inhibitors for acute coronary syndromes *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007038.pub2>

53. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003; 362(9383):523-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14111-6
54. Bishop CV, Renwick WEP, Hogan C, Haeusler M, Tuckfield A, Tatoulis J. Recombinant Activated Factor VII: treating postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81:875-879. Google Scholar, Crossref, PubMed
55. Watson, H.G., Baglin, T., Laidlaw, S.L., Makris, M. & Preston, F.E. (2001) A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *British Journal of Haematology*, 115, 145– 149
56. Froimson MI, Murray TG, Fazekas AF. Venous Thromboembolic Disease Reduction With a Portable Pneumatic Compression Device. *The Journal of Arthroplasty*. 2009; 24(2):310-316