



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**" ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
ΚΥΑΝΟΑΚΡΥΛΙΚΗΣ ΚΟΛΛΑΣ "**

υπό

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ-ΚΑΡΟΛΙΝΑΣ Δ. ΖΙΑΝΙΚΑ

Αγγειοχειρουργού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των
αγγειακών παθήσεων»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Ιωάννης Κακίσης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

- 1. Ιωάννης Κακίσης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Επιβλέπων)*
- 2. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 3. Ανδρέας Λάζαρης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

***ULTRASONOGRAPHY IN PREOPERATIVE ASSESSMENT AND
POSTOPERATIVE FOLLOW-UP OF VENOUS INSUFFICIENCY
TREATED WITH ENDOVASCULAR CYANOACRYLATE GLUE
ABLATION***

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΤΙΤΛΟΣ.....	1
ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ.....	2
ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ.....	2
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
Σκοπός.....	10
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	10
Σχεδιασμός της μελέτης.....	10
Πίνακας 1.....	11
Πίνακας 2.....	12
Επέμβαση.....	14
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	18
Πίνακας 3.....	18
Πίνακας 4.....	19
Πίνακας 5.....	21
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	23
Συμπέρασμα.....	28
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	29

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντά μου Καθηγητή Δρα Ιωάννη Κακίση για την βοήθειά του στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας και για την άψογη συνεργασία μας. Επίσης ευχαριστώ τον Δρα Πέτρο Χατζηγάκη για την πολύτιμη συνδρομή του στην παρούσα μελέτη και κυρίως για την καθοδήγησή του όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η χρόνια φλεβική νόσος αποτελεί μία συχνή κλινική οντότητα, η οποία επηρεάζει περίπου το ένα τρίτο του ενήλικου πληθυσμού. Το υπερηχογράφημα έχει θεμελιώδη ρόλο στη διάγνωση και τη θεραπεία της χρόνιας φλεβικής νόσου, ειδικά τα τελευταία χρόνια, κατά τα οποία οι ενδοφλεβικές, υπερηχογραφικά καθοδηγούμενες τεχνικές έχουν αντικαταστήσει την κλασσική ανοικτή χειρουργική αντιμετώπιση της φλεβικής ανεπάρκειας. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να εξετάσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της σύγκλεισης φλεβών με κυανοακρυλική κόλλα, μέσω υπερήχου.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκαν 100 επεμβάσεις ενδαγγειακής σύγκλεισης της μείζονος σαφηνούς φλέβας με n-βουτυλο-κυανοακρυλική κόλλα στην αγγειοχειρουργική κλινική του ΓΝΑ “Γεώργιος Γεννηματάς”. Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν προεγχειρητικά με υπερηχογράφημα, την Κλινική, Αιτιολογική, Ανατομική και Παθοφυσιολογική ταξινόμηση (Clinical, Etiological, Anatomical and Pathophysiological classification) και το αναθεωρημένο σκορ κλινικής βαρύτητας φλεβικής νόσου (revised Venous Clinical Severity Score). Το σύνολο των ασθενών (100/100) υποβλήθηκε σε τοπική αναισθησία, δεν χρησιμοποίησε κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης και κινητοποιήθηκε άμεσα μετά την επέμβαση. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν μετεγχειρητικά με τα ίδια εργαλεία στις 2 εβδομάδες, στους 3 μήνες και στο 1 έτος.

Αποτελέσματα: Υπήρξε επιτυχής σύγκλειση της φλέβας στόχου στο 99% των ασθενών στις 2 εβδομάδες, 3 μήνες και 1 χρόνο. Η πλειονότητα των ασθενών (98%) ανέφερε βελτίωση των συμπτωμάτων, ενώ 60% ανέφερε πλήρη εξάλειψη αυτών. Δεν υπήρξαν μείζονες επιπλοκές. Εικοσιοκτώ ασθενείς παρουσίασαν ερύθημα και ευαισθησία κατά μήκος της μείζονος σαφηνούς φλέβας, εκ των οποίων 15 έλαβαν αντιφλεγμονώδη φάρμακα και 5 από αυτούς αντιβιοτική αγωγή. Στο 3% των ασθενών παρατηρήθηκε υπέρχρωση δέρματος της εν λόγω περιοχής.

Συμπέρασμα: Η χρήση κυανοακρυλικής κόλλας για την αντιμετώπιση της φλεβικής ανεπάρκειας αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική σε αυτή τη μελέτη, για το χρονικό διάστημα κατά το οποίο αυτή μελετήθηκε. Η υπερηχογραφική απεικόνιση έχει

θεμελιώδη ρόλο στον προεγχειρητικό σχεδιασμό, την διεγχειρητική καθοδήγηση και τη μετεγχειρητική παρακολούθηση της μεθόδου αυτής.

Λέξεις κλειδιά: Υπερηχογράφημα, κυανοακρυλική κόλλα, ενδοφλεβικές τεχνικές, φλεβική ανεπάρκεια, μη-θερμικές τεχνικές

ABSTRACT

Introduction: Chronic venous disease is a common clinical problem, that affects approximately one-third of the adult population. Ultrasonography plays a fundamental role in the diagnosis and treatment of CVD, especially in the past few years that endovenous ultrasound guided techniques have replaced the traditional open surgical methods for the treatment of venous insufficiency. The aim of this study is to evaluate the effectiveness and safety of endovenous closure of the truncal veins with cyanoacrylate adhesive, through ultrasonography.

Methodology: 100 cases with venous insufficiency were treated with endovenous ablation of the great saphenous vein with n butyl-cyanoacrylate glue in the vascular surgery clinic of GHA “Georgios Gennimatas”. All patients were examined preoperatively with duplex ultrasound and classified according to Clinical, Etiological, Anatomical and Pathophysiological (CEAP) classification and the revised Venous Clinical Severity Score (rVCSS). All patients (100/100) underwent local anesthesia, compression stockings were not used and patients were instructed to walk immediately after the operation. Patients were assessed postoperatively with the same tools in 2 weeks, 3 months and 1 year.

Results: There was a 99% successful obliteration of the target vein in 2 weeks, 3 months and 1 year. The majority of patients (98%) reported improvement of the symptoms, while 60% had complete elimination of symptoms. There were no major adverse effects observed during follow-up. Twenty-eight patients presented erythema and tenderness along the great saphenous vein and 15 of those patients were treated with anti-inflammatory drugs and 5 patients with antibiotics.

Conclusion: Endovenous cyanoacrylate glue ablation for the treatment of venous insufficiency has been proven safe and effective in our study, in the time frame that it has been studied. Ultrasonography plays a fundamental role in preoperative planning, intraoperative guidance and postoperative follow-up of the procedure.

Key words: Ultrasonography, cyanoacrylate glue, endovenous techniques, venous insufficiency, non-thermal

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως χρόνια φλεβική νόσος (CVD) ορίζεται «κάθε μορφολογική και λειτουργική ανωμαλία του φλεβικού συστήματος, μακράς χρονικής διάρκειας, η οποία εκδηλώνεται με συμπτώματα και/ή σημεία τα οποία υποδηλώνουν την ανάγκη για διερεύνηση και/ή θεραπεία»^[1]. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας φλεβικής νόσου αποτελούν το γυναικείο φύλο, η ηλικία, η παχυσαρκία, η παρατεταμένη ορθοστασία και το οικογενειακό ιστορικό^[2]. Τα αναφερόμενα συμπτώματα ποικίλουν και είναι μεταξύ άλλων: αίσθημα βάρους, καυσalgία, αίσθημα οιδήματος, κνησμός και άλγος κάτω άκρων, τα οποία επιτείνονται με την παρατεταμένη ορθοστασία ή παραμονή σε καθιστή θέση. Συχνά είναι δύσκολο τα συμπτώματα να αποδοθούν αμιγώς σε φλεβικά αίτια και να διαχωριστούν από άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις. Τα κλινικά σημεία της CVD είναι: τηλεαγγειεκτασίες, δικτυωτές φλέβες, κιρσοί, οίδημα, υπέρχρωση δέρματος, φλεβικό έκζεμα, λιποδερματοσκλήρυνση και επουλωθέν ή ενεργό φλεβικό έλκος.

Η χρόνια φλεβική νόσος αποτελεί ένα συχνό κλινικό πρόβλημα, καθώς επηρεάζει μεγάλο ποσοστό του ενήλικου πληθυσμού. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο επιπολασμός των κιρσών των κάτω άκρων κυμαίνεται από 21.8% έως 29.4% και του φλεβικού οιδήματος από 3.6% έως 8.6%. Ενεργό φλεβικό έλκος παρουσιάζει το 0.5% και επουλωθέν φλεβικό έλκος περίπου το 1% του πληθυσμού^[3]. Σύμφωνα με τη Bonn Vein Study ^[4], όπου επιλέχθηκαν τυχαία 3072 συμμετέχοντες (1722 γυναίκες και 1350 άνδρες) ηλικίας από 18 έως 79 ετών, συμπτώματα χρόνιας φλεβικής νόσου παρουσίασε το 62.1% των γυναικών και το 49.1% των ανδρών. Η ετήσια επίπτωση της εμφάνισης κιρσών είναι 1.2% (0.2-2.3%), σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση των Salim et al^[5].

Ο επιπολασμός της CVD είναι πολύ υψηλός και η νόσος επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, γεγονός που επιβαρύνει οικονομικά τα συστήματα υγείας ανά τον κόσμο. Στις δυτικές κοινωνίες υπολογίζεται ότι οι δαπάνες για την αντιμετώπιση της νόσου απορροφούν έως και το 2% του προϋπολογισμού για την υγεία ^[6]. Η αντιμετώπιση της χρόνιας φλεβικής νόσου έχει αλλάξει ριζικά τα τελευταία χρόνια, με την αντικατάσταση της κλασσικής ανοικτής χειρουργικής από τις νέες ενδαγγειακές μεθόδους. Η ανοικτή επέμβαση με απολίνωση και εκρίζωση της μείζονος σαφηνούς φλέβας έχει συσχετιστεί με περισσότερες επιπλοκές, όπως λοίμωξη, αιμάτωμα και

παραισθησία, έχει μεγαλύτερο χρόνο ανάρρωσης και προϋποθέτει νοσηλεία του ασθενούς^[7]. Οι ενδοφλεβικές τεχνικές προσφέρουν καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα, λιγότερο πόνο, άμεση επιστροφή στις συνήθειες δραστηριότητες και μπορούν να πραγματοποιηθούν σε εξωτερική βάση, χωρίς παραμονή στο νοσοκομείο.

Οι ενδοφλεβικές μέθοδοι χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις θερμικές τεχνικές και τις μη θερμικές τεχνικές. Οι θερμικές τεχνικές περιλαμβάνουν την κατάλυση με χρήση laser (EndoVenous Laser Ablation - EVLA), με ραδιοσυχνότητες (RadioFrequency Ablation - RFA), με ατμό (EndoVenous Steam Ablation - EVSA) και με μικροκύματα (EndoVenous Microwave Ablation - EVMA). Οι μη θερμικές τεχνικές περιλαμβάνουν την κατάλυση με n-βουτυλο-κυανοακρυλική κόλλα (n-butyl CyanoAcrylate glue Closure - CAC), τη σκληροθεραπεία με αφρό και την μηχανοχημική κατάλυση (Mechanochemical Ablation - MOCA). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESVS για την αντιμετώπιση της χρόνιας φλεβικής νόσου των κάτω άκρων, που εκδόθηκαν το 2022, ως θεραπεία εκλογής (σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια εφαρμογής της μεθόδου) προτείνεται κάποια θερμική ενδοφλεβική μέθοδος (Recommendation 28, IA). Η επιλογή συγκεκριμένης θερμικής μεθόδου τίθεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού (Recommendation 29, IB). Σε περίπτωση προτίμησης non-thermal non-tumescent τεχνικής, συστήνεται η κατάλυση με κυανοακρυλική κόλλα (Recommendation 30, IIaA)^[2].

Σε όλες τις μεθόδους το υπερηχογράφημα έχει θεμελιώδη ρόλο. Είναι απαραίτητη η προεγχειρητική εξέταση, ο προεγχειρητικός σχεδιασμός και η διεγχειρητική καθοδήγηση με Duplex υπερηχογράφημα (DUS), καθώς και η μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών. Ο DUS αποτελεί το πρωταρχικό απεικονιστικό μέσο για την διάγνωση και τον θεραπευτικό σχεδιασμό σε ασθενείς με πιθανή φλεβική νόσο (Recommendation 3, IB)^[2]. Είναι μία μη παρεμβατική, ασφαλής και ανώδυνη απεικονιστική μέθοδος που παρέχει πληροφορίες για την ανατομία των φλεβών, τη βατότητα, την ροή και την παθολογία του φλεβικού τοιχώματος, σε πραγματικό χρόνο. Χρησιμοποιώντας τον υπέρηχο ελέγχουμε την παρουσία πιθανής παλινδρόμησης, με τον ασθενή σε όρθια θέση και το γόνατο του εξεταζόμενου ποδιού σε ελαφρά κάμψη μετά την πρόκληση παλινδρόμησης με δοκιμασία Valsalva (για την σαφηνομηριαία συμβολή) ή συμπίεση της γαστροκνημίας. Ως ανεπάρκεια του επιπολής φλεβικού δικτύου ορίζεται η παρουσία παλινδρόμησης με διάρκεια μεγαλύτερη από 0,5 sec σε DUS.

Σκοπός της παρούσας προοπτικής μονοκεντρικής μελέτης ήταν να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ενδαγγειακής κατάλυσης της μείζονος σαφηνούς φλέβας με κυανοακρυλική κόλλα, σε ασθενείς με φλεβική ανεπάρκεια. Αυτό έγινε με κλινική αξιολόγηση, ερωτηματολόγιο (scoring system) και τη χρήση υπερηχογραφίας.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σχεδιασμός της μελέτης

Πρόκειται για μία μη τυχαιοποιημένη, προοπτική, μονοκεντρική μελέτη που περιλαμβάνει 100 περιπτώσεις κατάλυσης της μείζονος σαφηνούς φλέβας με κυανοακρυλική κόλλα σε 96 ασθενείς, που πραγματοποιήθηκαν σε αγγειοχειρουργική κλινική ελληνικού δημόσιου νοσοκομείου (ΓΝΑ Γ.Γεννηματάς). Χρησιμοποιήθηκε αργά πολυμεριζόμενη n-βουτυλο-κυανοακρυλική κόλλα υψηλού ιξώδους, εγκεκριμένη από τον FDA. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν εκτενώς και υπέγραψαν συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη. Συμπεριλήφθηκαν μόνο οι ασθενείς που είχαν πλήρη παρακολούθηση. Η μελέτη περιλαμβάνει 61 γυναίκες (63.5%) και 35 άνδρες (36.4%), με μέση ηλικία τα 53 έτη (εύρος 27-80 έτη), με συμπτωματική ανεπάρκεια της μείζονος σαφηνούς φλέβας. Από το ατομικό αναμνηστικό: 20 ασθενείς είχαν υπέρταση (20%), 16% είχαν υπερλιπιδαιμία, 8% έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, 12% από παχυσαρκία (BMI>30) και μία ασθενής είχε αλλεργίες και κνίδωση (1%). Προεγχειρητικά οι ασθενείς εξετάστηκαν κλινικά, ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την 2004 Clinical, Etiological, Anatomical and Pathophysiological classification (CEAP), αξιολογήθηκαν με το revised Venous Clinical Severity Score (rVCSS) και υποβλήθηκαν σε Duplex υπερηχογράφημα (DUS).

Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν κλινικά σε όρθια θέση, ελήφθη ιστορικό με έμφαση στα φλεβικά συμπτώματα και πιθανές προηγούμενες θρομβώσεις (SVT ή DVT) και ελήφθησαν φωτογραφίες των κάτω άκρων ως σημείο αναφοράς. Σύμφωνα με αυτά ταξινομήθηκαν κατά την CEAP. Η Κλινική, Αιτιολογική, Ανατομική και Παθοφυσιολογική ταξινόμηση (CEAP) δημιουργήθηκε το 1994 στο American Venous Forum και υιοθετήθηκε από την Society for Vascular Surgery (SVS) το 1995^[8].

Επικαιροποιήθηκε το 2004 από τους Eklöf et al^[9] και αναθεωρήθηκε το 2020^[10]. Η καταγραφή των ασθενών ξεκίνησε τον Νοέμβριο του 2019, πριν την αναθεώρηση του 2020, οπότε για την κατηγοριοποίηση των ασθενών στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η revised CEAP του 2004 (πίνακας 1). Σύμφωνα με τις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESVS συστήνεται ισχυρά η χρήση της ταξινόμησης CEAP για κλινικό έλεγχο και έρευνα (Recommendation 1, IC)^[2]. Παρόλο που η CEAP αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο κλινικής ταξινόμησης, έχει μειωμένη χρησιμότητα στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, καθώς δεν αξιολογεί τα υποκειμενικά συμπτώματα των ασθενών και την ποιότητα ζωής τους. Για τον λόγο αυτό κρίνεται πιο αξιόπιστη η ταυτόχρονη αξιολόγηση και με ένα τουλάχιστον Scoring System όπως το Venous Clinical Severity Score.

CEAP Classification.	
C: Clinical Classification	
C0: no visible or palpable signs of venous disease	
C1: telangectasia or reticular veins	
C2: varicose veins	
C3: oedema	
C4a: hyperpigmentation or eczema	
C4b: lipodermatosclerosis or atrophie blanche	
C5: healed venous ulcer	
C6: active venous ulcer	
s: symptomatic, including ache, pain, tightness, skin irritation, heaviness, muscle cramps	
a: asymptomatic	
E: Etiological Classification	
Ec: congenital	
Ep: primary (undeterminate cause)	
Es: secondary (e.g. post thrombotic)	
En: no venous cause identified	
A: Anatomical Classification	
As: superficial veins	
Ap: perforator veins	
Ad: deep veins	
An: no venous location identified	
P: Pathophysiological Classification	
Pr: reflux	
Po: obstruction	
Pr,o: reflux and obstruction	
Pn: no venous pathophysiology identifiable	

Πίνακας 1. CEAP (2004)

Το Venous Clinical Severity Score (VCSS) προσφέρει μια πιο δυναμική αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς με την πάροδο του χρόνου και είναι πιο αξιόπιστο εργαλείο για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και των συμπτωμάτων της. Δεν αντικαθιστά, αλλά συμπληρώνει την ταξινόμηση CEAP αξιολογώντας και τα συμπτώματα των ασθενών. Προσφέρει ευρεία ποσοτικοποίηση της σοβαρότητας της φλεβικής νόσου και του βαθμού στον οποίο οι ασθενείς επηρεάζονται από αυτήν. Αυτό το καθιστά χρήσιμο εργαλείο για μετεγχειρητική παρακολούθηση, καθώς μπορούμε να αξιολογήσουμε την επιτυχία μίας παρέμβασης ανάλογα με το εάν υπάρχει βελτίωση των συμπτωμάτων, δηλαδή μείωση του VCSS. Γι αυτό και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2022 υπάρχει ασθενής σύσταση για χρήση του VCSS για την κλινική κατηγοριοποίηση και την αξιολόγηση της επιτυχίας της θεραπείας (Recommendation 2, ΙΙα, C) [2]. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με το αναθεωρημένο VCSS του 2010 (rVCSS)^[11] (πίνακας 2).

Venous Clinical Severity Score (VCSS).				
Attribute	Absent (0)	Mild (1)	Moderate (2)	Severe (3)
Pain or other discomfort (ie aching, heaviness, fatigue, soreness, burning Presumes venous origin)	None	Occasional	Daily, interfering with, but not preventing regular daily activities	Daily limiting most regular daily activities
Varicose Veins	None	Few, scattered Also includes corona phlebectatica	Confined to calf <u>or</u> thigh	Involve calf <u>and</u> thigh
Venous oedema (presumes venous origin)	None	Limited to foot or ankle	Extends above ankle but below knee	Extends to knee or above
Skin Pigmentation	None or focal	Limited to perimalleolar area	Diffuse over lower third of calf	Wider distribution (above lower third of calf)
Inflammation	None	Limited to perimalleolar area	Diffuse over lower third of calf	Wider distribution (above lower third of calf)
Induration	None	Limited to perimalleolar area	Involving lower third of calf	Involving more than lower third of calf
Number of active ulcers	None	1	2	>2
Active ulcer duration	None	<3 months	>3 months but <1 year	>1year
Active ulcer size	None	Diameter <2 cm	Diameter 2–6 cm	Diameter >6 cm
Compression Therapy	Not used	Intermittent use of stockings	Uses stockings most days	Full compliance with stockings

Πίνακας 2. Revised Venous Clinical Severity Score

Όλοι οι ασθενείς εξετάσθηκαν με Duplex υπερηχογράφημα εν τω βάθει και επιπολής φλεβικού δικτύου σε ύπτια και όρθια θέση από ειδικευμένο ακτινολόγο. Επίσης υποβλήθηκαν σε δεύτερο DUS από αγγειοχειρουργό της κλινικής, πριν τη λήψη αποφάσεων, για να διαπιστωθεί η καταλληλότητα για ενδοφλεβική κατάλυση, τυχόν ελικώσεις, να αξιολογηθεί η απόσταση της μείζονος σαφηνούς (GSV) από το δέρμα, η ύπαρξη θρόμβωσης και για να γίνει καταγραφή της ανατομίας και σχεδιασμός της παρέμβασης. Χρησιμοποιήθηκε υπερηχογράφος General Electric LOGIQ V2 και η εξέταση έγινε με τον ασθενή σε όρθια θέση και το γόνατο σε ελαφρά κάμψη. Πρόκληση παλινδρόμησης έγινε με δοκιμασία Valsalva (για την σαφηνομηριαία συμβολή) και με συμπίεση της γαστροκνημίας. Μετρήθηκαν οι διάμετροι της GSV σε 3 σημεία και οι χρόνοι παλινδρόμησης. Ως ανεπάρκεια του επιπολής φλεβικού δικτύου ορίστηκε η παρουσία παλινδρόμησης με διάρκεια μεγαλύτερη από 0,5 sec.

Τα κριτήρια συμπερίληψης ήταν:

1. Ηλικία άνω των 18 ετών και υπογραφή συγκατάθεσης
2. CEAP > C2
3. Συμπτωματική φλεβική ανεπάρκεια με παλινδρόμηση >0,5 sec σε DUS
4. Καλό επίπεδο κινητικότητας (να περπατούν χωρίς βοήθεια)
5. Να μπορούν να συμμορφωθούν με την παρακολούθηση

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν:

1. Εν τω βάθει φλεβική ανεπάρκεια
2. Επιπολής φλεβοθρόμβωση εντός 3 μηνών ή άλλο θρομβοεμβολικό επεισόδιο
3. Έντονες ελικώσεις της GSV
4. Προηγθέν χειρουργείο
5. Περιφερική αρτηριοπάθεια
6. Αλλεργία στην κυανοακρυλική κόλλα
7. Σοβαρές συννοσηρότητες

Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν μετεγχειρητικά στις 2 εβδομάδες, στους 3 μήνες και στον ένα χρόνο. Το follow up περιλάμβανε κλινική εξέταση με λήψη φωτογραφιών, επανάληψη του VCSS και νέο DUS για επιβεβαίωση της σύγκλεισης της μείζονος σαφηνούς φλέβας και αποκλεισμό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Ως επιτυχής σύγκλειση της φλέβας στόχου (ανατομική επιτυχία) ορίστηκε η απουσία βατών και συμπίεσιμων τμημάτων >3cm στον DUS. Η κλινική επιτυχία καθορίστηκε από την επιρροή στην ποιότητα ζωής των ασθενών (QoL), η οποία αξιολογήθηκε με το rVCSS.

Επέμβαση

Υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση και με τεχνική Seldinger παρακεντάται η μείζων σαφηνής φλέβα περιφερικότερα του σημείου παλινδρόμησης και προωθείται θηκάρι εισαγωγής 7F. Το σημείο παρακέντησης είναι συνήθως στο έσω σφυρό, αλλά μπορεί να είναι σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της GSV. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν ήταν δυνατή η παρακέντηση, έγινε τομή 3mm και αποκάλυψη της φλέβας. Στη συνέχεια, προωθείται σύρμα 0.035 J-tip στη σαφηνομηριαία συμβολή (SFJ) υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση (εικόνα 1) και εισάγεται ο καθετήρας εισαγωγής, ο οποίος τοποθετείται 5cm περιφερικότερα της SFJ. Αφαιρείται το οδηγό σύρμα. Προετοιμάζεται ο καθετήρας έγχυσης και το πιστόλι έγχυσης και γεμίζονται αμφότερα με κυανοακρυλική κόλλα (NBCA). Γίνεται εισαγωγή και προώθηση του καθετήρα έγχυσης εντός του καθετήρα εισαγωγής, βιδώνονται μαζί και συνδέονται ασφαλώς με το πιστόλι (εικόνα 2). Σε αυτό το σημείο, ο καθετήρας έγχυσης προβάλλει 6cm κεντρικότερα του καθετήρα εισαγωγής, επειδή είναι κατά 6cm μεγαλύτερος σε μήκος. Αποσύρονται 6cm πίσω, ώστε η άκρη του καθετήρα έγχυσης να βρίσκεται 5cm περιφερικότερα της SFJ (εικόνα 3). Αυτή η απόσταση των 5cm είναι απαραίτητη για λόγους ασφαλείας, καθώς προφυλάσσει από προσεκβολή της κόλλας στην σαφηνομηριαία συμβολή και λειτουργεί ως χώρος για την άσκηση πίεσης με την κεφαλή του υπερήχου. Ενώ συμπιέζεται πλήρως η SFJ με την κεφαλή του υπερήχου, ξεκινάει η έγχυση της κόλλας. Γίνεται μία έγχυση, απόσυρση του καθετήρα κατά 1cm, δεύτερη έγχυση και μετά απόσυρση κατά 3cm. Ακολουθεί εξωτερική πίεση του συγκεκριμένου τμήματος της GSV για 3min, διατηρώντας τον αποκλεισμό της SFJ. Κατά τον ίδιο τρόπο γίνονται 3 συνεχόμενες εγχύσεις κόλλας, ακολουθούμενη από απόσυρση 3cm η καθεμία και εφαρμόζεται εξωτερική πίεση για 30sec στο τμήμα αυτό. Με κάθε πάτημα της σκανδάλης του

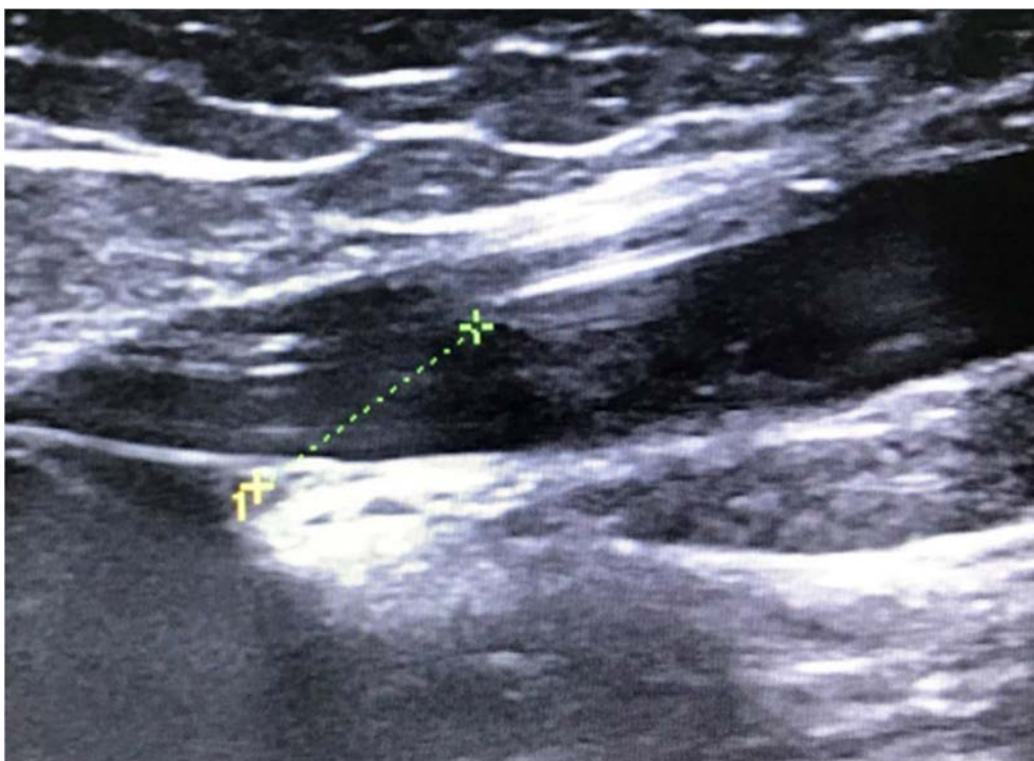
πιστολιού, εγχύονται 0.10 ml (0.06-0.12ml) κυανοακρυλικής κόλλας. Σε περιπτώσεις με $GSV \geq 10\text{mm}$ αποφασίστηκε να γίνεται απόσυρση 1cm ανάμεσα από τις εγχύσεις, δηλαδή να εγχύεται περισσότερη κόλλα ανά εκατοστόμετρο φλέβας στα σημεία όπου ήταν μεγάλη η διάμετρος. Όταν ολοκληρωθεί η έγχυση, ο καθετήρας αφαιρείται και εφαρμόζεται πίεση στο σημείο παρακέντησης. Τέλος, ελέγχεται με υπερηχογράφημα η SFJ και το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο για να διαπιστωθεί η βατότητα του και ότι δεν υπάρχει κόλλα στην κοινή μηριαία φλέβα. Απεικονίζεται όλο το τμήμα της GSV στο οποίο έχει γίνει έγχυση, για να επιβεβαιωθεί η επιτυχής σύγκλειση της φλέβας και να ελεγχθεί ότι δεν υπάρχουν τμήματα χωρίς κόλλα, τα οποία είναι συμπίεσιμα (εικόνα 4).



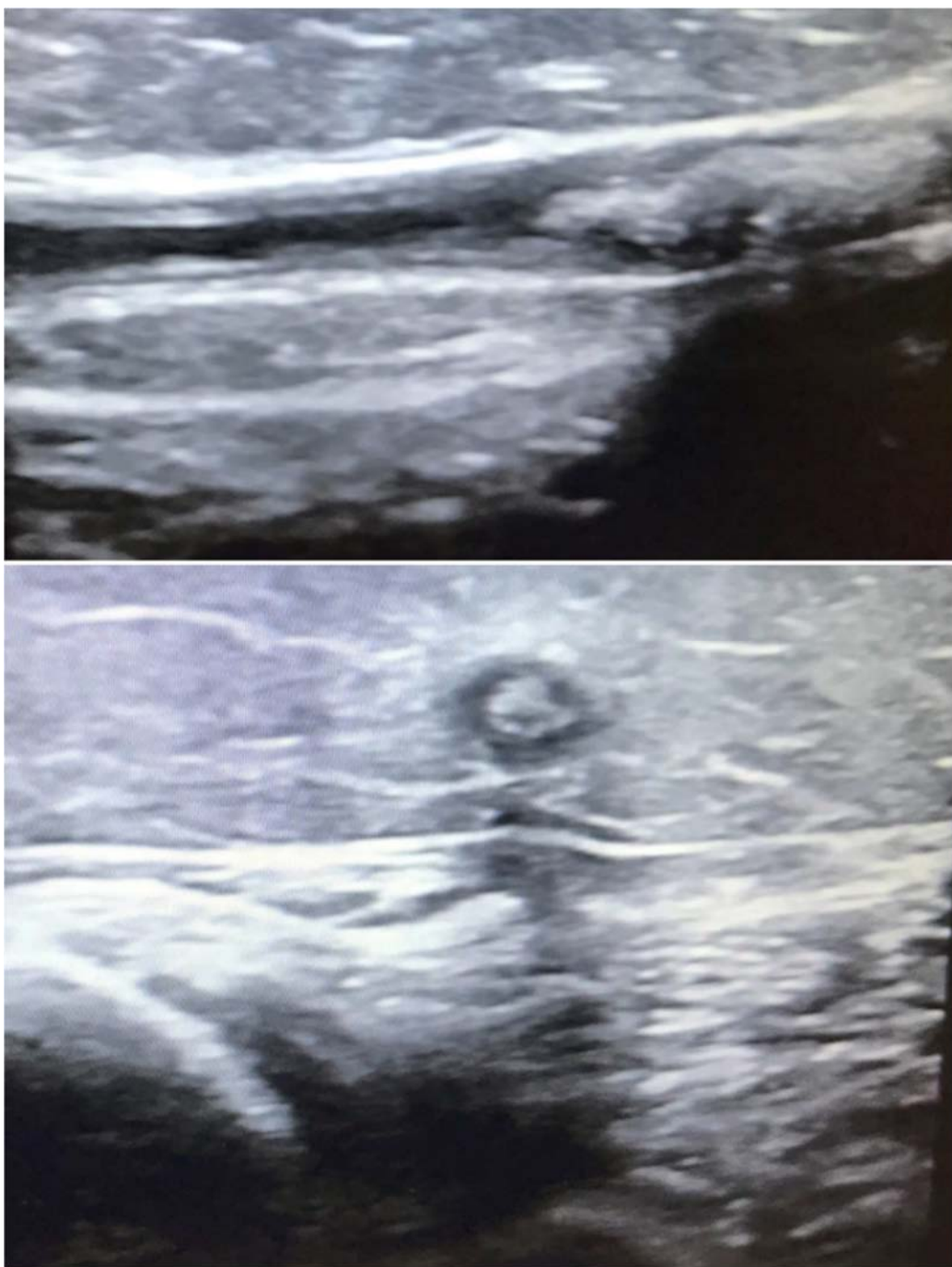
Εικόνα 1. Το σύρμα στην σαφηνομηριαία συμβολή



Εικόνα 2. Set up



Εικόνα 3. Ο καθετήρας κοντά στην SFJ, πριν την σωστή τοποθέτησή του



*Εικόνα 4. Πάνω: κοντά στην SFJ η GSV ελεύθερη και μετά πλήρης με κόλλα.
Κάτω: Εγκάρσια απεικόνιση της GSV με παρουσία κόλλας*

Δεν χρησιμοποιήθηκαν επίδεσμοι και κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης μετεγχειρητικά. Οι ασθενείς έφυγαν από το χειρουργείο περπατώντας και τους δόθηκε οδηγία να περπατήσουν με ήπιο ρυθμό και να παραμείνουν για 45 λεπτά στο νοσοκομείο. Επανεκτιμήθηκαν από τον θεράποντα ιατρό και έλαβαν εξιτήριο 1 ώρα μετά την επέμβαση. Έλαβαν οδηγία για τακτική βάρδια κατ'οίκον τις επόμενες 24 ώρες και στη συνέχεια επαναφορά στις συνήθεις δραστηριότητές τους. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση έγινε σε 2 εβδομάδες, σε 3 μήνες και σε ένα χρόνο με κλινική εξέταση, rVCSS και υπερηχογράφημα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς ήταν μεταξύ σταδίου C2s και C6s κατά CEAP και Ep, As/As,p, Pr. Πιο συγκεκριμένα: 39 ασθενείς είχαν κίρσους C2 (39%), 41 ασθενείς ήταν σταδίου C3 με φλεβικό οίδημα (41%), 10 ασθενείς παρουσίαζαν υπέρχρωση ή φλεβικό έκζεμα C4a (10%), 5 ήταν σταδίου C4b (5%), 2 ασθενείς βρίσκονταν στο στάδιο C5 (2%) με επούλωθέν φλεβικό έλκος και τρεις στο C6 (3%) με ενεργό φλεβικό έλκος (πίνακας 3). Το μέσο προεγχειρητικό rVCSS ήταν 6.8. Τα rVCSS των ασθενών προεγχειρητικά, φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 4.

CEAP	Αριθμός ασθενών (N=100)	Ποσοστό
C2	39	39%
C3	41	41%
C4a	10	10%
C4b	5	5%
C5	2	2%
C6	3	3%

Πίνακας 3. CEAP

Προεγχειρητικό rVCSS	Αριθμός ασθενών (N=100)
3	10
4	19
5	9
6	19
7	7
8	11
9	12
10	3
11	3
13	2
16	2
18	2
22	1

Πίνακας 4. Προεγχειρητικό rVCSS

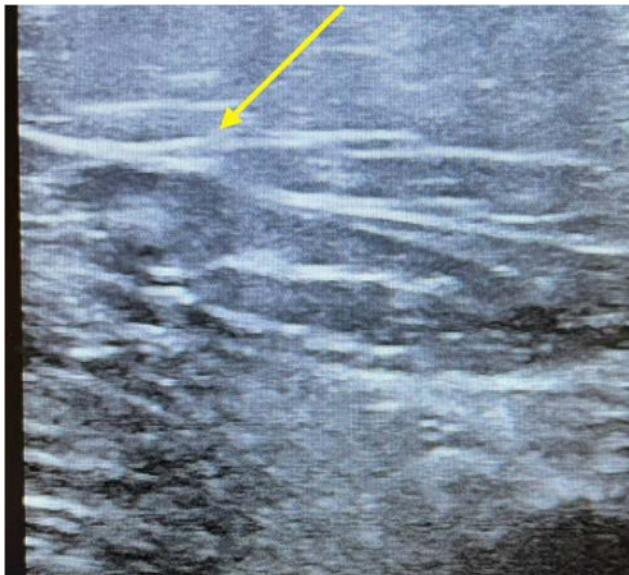
Όλοι οι ασθενείς χειρουργήθηκαν μόνο υπό τοπική αναισθησία. Δεν χορηγήθηκε καταστολή, ούτε tumescent αναισθησία. Η πλειονότητα των ασθενών υποβλήθηκε σε διαδερμική παρακέντηση (91%) και σε ποσοστό 9% χρειάστηκε τομή και αποκάλυψη της φλέβας. Το σημείο πρόσβασης ήταν στο έσω σφυρό στο 66% των ασθενών, κάτωθεν του γόνατος στο 22% των ασθενών και στον μηρό σε 12 περιπτώσεις (12%). Σε 4 περιπτώσεις (4%) η GSV στον μηρό μετρήθηκε με διάμετρο $\geq 15\text{mm}$ σε όρθια θέση στον DUS και σε 12 άτομα $>10\text{mm}$ (και $<15\text{mm}$).

Παρατηρήθηκε 99% επιτυχής σύγκλειση της μείζονος σαφηνούς φλέβας στις 2 εβδομάδες, στους 3 μήνες και στο 1 έτος (εικόνες 5 και 6). Σε μία περίπτωση ασθενούς σταδίου C4a, με διάμετρο GSV $d=18\text{mm}$, παρατηρήθηκε στις 2 εβδομάδες τμήμα μήκους 5cm (σε απόσταση 10cm από την SFJ) το οποίο περιείχε μικρή ποσότητα κόλλας που επάλειφε το τοίχωμα του αγγείου και η φλέβα ήταν συμπίεσιμη στο σημείο αυτό. Ωστόσο περιφερικότερα η φλέβα ήταν πλήρως αποκλεισμένη και ο ασθενής

παρουσίασε εξάλειψη των κισμών, με βελτίωση των συμπτωμάτων και μείωση του rVCSS από 7 σε 3.



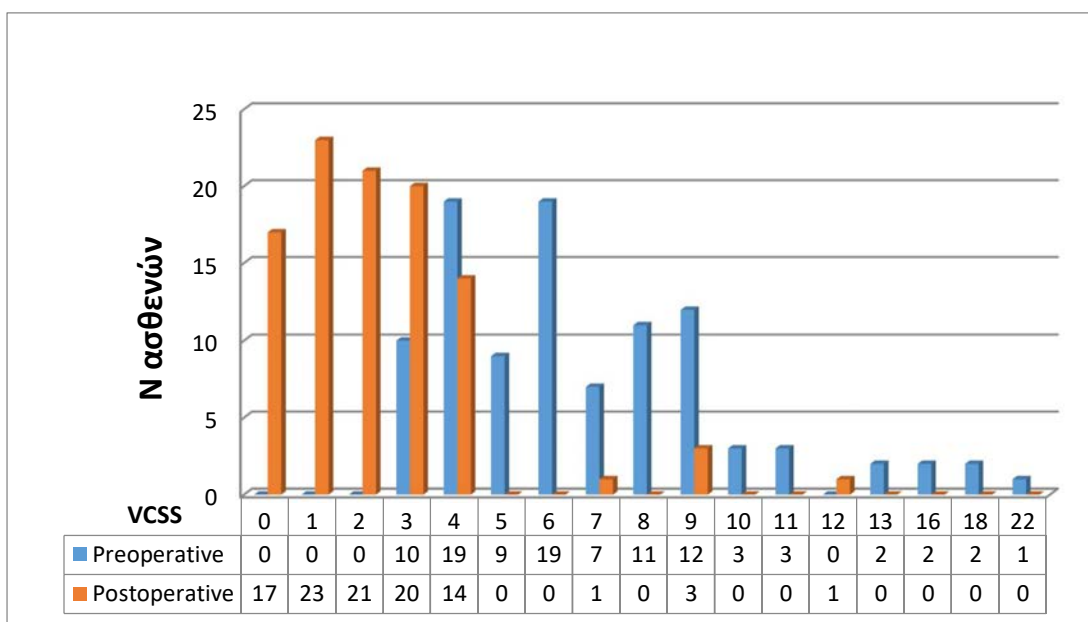
Εικόνα 5. Εικόνα GSV 2 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Έντονα υπερηχογενή στοιχεία εντός του αυλού (κόλλα) και αντίδραση περίξ του φλεβικού τοιχώματος. Ακουστική σκιά από το υλικό.



Εικόνα 6. Εικόνα GSV 1 χρόνο μετεγχειρητικά. Ασαφopoποίηση της φλέβας.

Η πλειονότητα των ασθενών (98%) ανέφερε βελτίωση των συμπτωμάτων, ενώ ποσοστό 60% παρουσίασε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Στο 96% των ασθενών παρατηρήθηκε βελτίωση της εικόνας των κισσών, αφού ποσοστό 33% εμφάνισε πλήρη εξάλειψη των κισσών και 63% σημαντική βελτίωση αυτών. Αυτό επιβεβαιώθηκε από τις μετεγχειρητικές φωτογραφίες, σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές που αποτελούσαν σημείο αναφοράς. Η φωτογράφιση των κάτω άκρων έγινε σε όρθια θέση. Όλοι οι ασθενείς σταδίου C6 με ενεργό φλεβικό έλκος (3%), παρουσίασαν κλινική βελτίωση σε 2 εβδομάδες μετεγχειρητικά και πλήρη επούλωση του έλκους σε 3 μήνες. Στην επανεκτίμηση του τριμήνου αξιολογήθηκε εάν οι ασθενείς χρειάζονταν συμπληρωματικές τοπικές κισσεκτομές. Αυτό κρίθηκε αναγκαίο μόνο σε 8 περιπτώσεις (8%) και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κισσεκτομές σε δεύτερο χρόνο.

Όλοι οι ασθενείς (100/100) βελτίωσαν το rVCSS τους και ήταν ικανοποιημένοι με το αποτέλεσμα της επέμβασης, καθώς υπήρξε βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Το μέσο μετεγχειρητικό rVCSS ήταν 2.3, παρουσιάζοντας κατά μέσο όρο μείωση της τάξης του 66%, από το προεγχειρητικό rVCSS που ήταν 6.8. Η σύγκριση μεταξύ προεγχειρητικού και μετεγχειρητικού rVCSS φαίνεται αναλυτικά στον πίνακα 5.



Πίνακας 5. Σύγκριση μεταξύ προεγχειρητικού και μετεγχειρητικού rVCSS

Κατά το διάστημα παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκε ουδεμία σοβαρή επιπλοκή (πνευμονική εμβολή, DVT, νέκρωση δέρματος, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, κάκωση νεύρου). Ποσοστό της τάξης του 28% παρουσίασε ερύθημα και ευαισθησία κατά μήκος της μείζονος σαφηνούς φλέβας τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες (hypersensitivity reaction or phlebitis-like abnormal reaction). Αυτό το φαινόμενο παρατηρήθηκε μεταξύ της δεύτερης και της έβδομης μετεγχειρητικής ημέρας, διαρκούσε 7-15 ημέρες και ήταν αυτοπεριοριζόμενο (εικόνα 7). Από τους ασθενείς που παρουσίασαν ερύθημα, η πλειοψηφία είχε επιφανειακή GSV, εκτός περιτονίας. Σε δεκαπέντε ασθενείς (15%) κρίθηκε σκόπιμη η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (Ιβουπροφαίνη) και 5 ασθενείς (5%) έλαβαν αντιβιοτική αγωγή (Αμοξυκιλλίνη-Κλαβουλανικό οξύ). Τρεις περιπτώσεις (3%) παρουσίασαν υπέρχρωση δέρματος μετεγχειρητικά και μία περίπτωση επιφανειακή νέκρωση δέρματος διαμέτρου 2mm στο σημείο αποκάλυψης της φλέβας.



Εικόνα 7. Μετεγχειρητική αντίδραση υπερευαισθησίας

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στις μέρες μας, οι θερμικές ενδοφλεβικές τεχνικές συστήνονται ως θεραπεία εκλογής στις ΗΠΑ^[12] και την Ευρώπη^[2]. Οι θερμικές τεχνικές περιλαμβάνουν την κατάλυση με χρήση Laser (EVLA) και με ραδιοσυχνότητες (RFA), ενώ οι μη θερμικές τεχνικές περιλαμβάνουν την κατάλυση με κυανοακρυλική κόλλα (CyanoAcrylate glue Closure - CAC), τη σκληροθεραπεία με αφρό και την μηχανοχημική κατάλυση (MOCA).

Η κατάλυση με κυανοακρυλική κόλλα (CAC) είναι μία μη θερμική μέθοδος, που δεν απαιτεί χορήγηση αναισθησίας εντός της περιτονίας της μείζονος σαφηνούς φλέβας (non-tumescent). Πρώτοι οι Almeida et al. ανακοίνωσαν τη χρήση n-βουτυλοκυανοακρυλικής κόλλας (NBCA) για την αντιμετώπιση της φλεβικής ανεπάρκειας^{[13][14]}. Βέβαια, η ιδέα της ενδαγγειακής χρήσης της NBCA δεν ήταν καινούρια, καθώς χρησιμοποιείται στις αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες για πάνω από 2 δεκαετίες. Τα μονομερή κυανοακρυλικού, όταν έρθουν σε επαφή με τα ανιόντα του πλάσματος, πολυμερίζονται και αρχίζουν να στερεοποιούνται, προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση στο φλεβικό τοίχωμα^{[15][16][17][18][19]}. Αυτή η διαδικασία ολοκληρώνεται σε 3 φάσεις: στην πρώτη φάση γίνεται ταχύς πολυμερισμός με γραμμική αύξηση των εφελκυστικών δυνάμεων και διαρκεί 10 sec. Η δεύτερη φάση διαρκεί περίπου 60 sec και περιλαμβάνει σταθερές εφελκυστικές δυνάμεις, ενώ στην τρίτη φάση υπάρχει ταχύτερη αύξηση των εφελκυστικών δυνάμεων, πραγματοποιείται ο τελικός πολυμερισμός και η πρόσδεση στο ενδοθήλιο^[20]. Ακολουθεί μια υποξεία φλεγμονώδης αντίδραση, η οποία οδηγεί στη δημιουργία ίνωσης και σύγκλεισης της φλέβας. Αυτή η διεργασία χρειάζεται χρόνο και θα περάσουν λίγες εβδομάδες μέχρι να γίνει μόνιμο το αποτέλεσμα^[21].

Η κατάλυση με κυανοακρυλική κόλλα είναι μια non-thermal, non-tumescent (NTNT) μέθοδος και το γεγονός αυτό της προσδίδει κάποια πλεονεκτήματα έναντι άλλων μεθόδων. Οι θερμικές τεχνικές, προϋποθέτουν τη χορήγηση tumescent αναισθησίας, η οποία απαιτεί πολλαπλές παρακεντήσεις εντός της περιτονίας της σαφηνούς και προκαλεί πόνο διεγχειρητικά καθώς και εκχυμώσεις και ενόχληση μετεγχειρητικά^{[22][23]}. Λόγω του ότι είναι διεγχειρητικά επώδυνα, απαιτείται χορήγηση καταστολής (συνήθως) ή ακόμη και γενικής αναισθησίας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα ο ασθενής να μην μπορεί να πάρει εξιτήριο άμεσα μετεγχειρητικά και να πρέπει να

παραμένει στο νοσοκομείο για κάποιες ώρες ή και για νοσηλεία. Επίσης η χορήγηση tumescent αναισθησίας είναι μία επιπλέον διαδικασία και αυξάνει κατά πολύ τον χειρουργικό χρόνο. Μετά από ενδοφλεβική θερμική κατάλυση απαιτείται εφαρμογή ελαστικής περιδέσης του σκέλους και στη συνέχεια εφαρμογή κάλτσας διαβαθμισμένης συμπίεσης, το οποίο οι ασθενείς θεωρούν άβολο, ειδικά σε θερμές χώρες όπως η Ελλάδα. Αυτό επηρεάζει τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Επιπροσθέτως, με τις θερμικές τεχνικές υπάρχει κίνδυνος εγκαύματος δέρματος και κάκωσης νεύρων^[24]. Επειδή κάτωθεν του γόνατος η πορεία της μείζονος σαφηνούς φλέβας και του σαφηνούς νεύρου είναι κοινή, υπάρχει πιθανότητα κάκωσης κατά τη διενέργεια της tumescent αναισθησίας ή θερμικής βλάβης κατά την χορήγηση θερμότητας. Για τον λόγο αυτό, στις θερμικές μεθόδους προτιμάται το σημείο παρακέντησης να είναι κοντά στο γόνατο και η εφαρμογή τους περιφερικότερα είναι περιορισμένη. Η μόνη μέθοδος που εκμηδενίζει την πιθανότητα κάκωσης νεύρου είναι η CAC, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί έως το έσω σφυρό, καταλύοντας την μείζονα σαφηνή φλέβα σε όλο της το μήκος^[25]. Αυτό αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα, καθώς πολλοί ασθενείς έχουν φλεβική ανεπάρκεια κάτωθεν του γόνατος. Οι Kim et al. σε πρόσφατη μελέτη συνέκριναν τα αποτελέσματα σε 2866 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RFA, CAC, MOCA ή ανοικτή χειρουργική επέμβαση με απολίνωση και εκρίζωση της GSV. Συμπτωματική κάκωση νεύρου (έστω και παροδική) είχε το 0.3% που υποβλήθηκε σε RFA, ουδείς ασθενής σε CAC, 1.3% σε MOCA και 2.3% στην ανοικτή επέμβαση^[26].

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση κυανοακρυλικής κόλλας είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της φλεβικής ανεπάρκειας, με ποσοστά επιτυχούς σύγκλεισης συγκρίσιμα με τις θερμικές μεθόδους, από τα πρώιμα αποτελέσματα έως την τριετή παρακολούθηση^{[27][28][29][30][31][32][33][34][35]}. Η μελέτη WAVES έδειξε την αποτελεσματικότητα της CAC και σε μεγάλης διαμέτρου GSV (έως 20mm), στην ελάχιστο σαφηνή και στην πρόσθια επικουρική σαφηνή φλέβα^[32]. Τα ποσοστά επιτυχούς σύγκλεισης ήταν 100%, αν και σύμφωνα με άλλη μελέτη η μέση διάμετρος της GSV πάνω από 8mm ήταν στατιστικά σημαντικός παράγοντας επανασηραγγοποίησης ($p < 0.021$)^[29]. Επίσης, η μεγάλη διάμετρος της μείζονος σαφηνούς έχει συσχετιστεί και με μεγαλύτερου μήκους κολόβωμα^[36]. Στην μελέτη μας το ποσοστό σύγκλεισης στο 1 έτος είναι παρόμοιο (99%) με την WAVES, με τη διαφορά ότι εκεί η παρακολούθηση έγινε μόνο για 1 μήνα και δεν ορίζεται τι θεωρείται «πλήρης σύγκλειση». Στη δική μας κοόρτη ασθενών, 16 άτομα (16%) είχαν

GSV>10mm και από αυτά σε 4 περιπτώσεις (4%) η GSV είχε διάμετρο>15mm στην όρθια θέση στο DUS. Το μόνο περιστατικό που δεν είχε πλήρη σύγκλειση της φλέβας στόχου ήταν σταδίου C4a, με GSV d=18mm. Ο έλεγχος με υπερηχογράφημα στις 2 εβδομάδες ανέδειξε τμήμα μήκους 5cm (σε απόσταση 10cm από την SFJ) το οποίο περιείχε μικρή ποσότητα κόλλας και ήταν ευπίεστο. Ωστόσο περιφερικότερα η φλέβα ήταν πλήρως αποκλεισμένη και ο ασθενής παρουσίασε εξάλειψη των κιρσών, με βελτίωση των συμπτωμάτων και μείωση του rVCSS από 7 σε 3. Στην παρούσα μελέτη η επιτυχία σύγκλεισης ακόμη και σε φλέβες μεγάλης διαμέτρου, ίσως μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι σε περιπτώσεις με $GSV \geq 10mm$ αποφασίστηκε να γίνεται απόσυρση 1cm μεταξύ δύο εγχύσεων, δηλαδή να εγχύεται περισσότερη κόλλα ανά εκατοστόμετρο φλέβας στα σημεία που ήταν μεγάλη η διάμετρός της.

Υπάρχουν λίγες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Randomised Controlled Trials) που συγκρίνουν την κυανοακρυλική κόλλα με τις θερμικές τεχνικές^{[28][30][33]}. Μία RCT συνέκρινε την CAC με την EVLA σε 400 ασθενείς με ανεπάρκεια μείζονος σαφηνούς και στο 1 έτος πλήρης σύγκλειση διαπιστώθηκε στο 96.6% στην CAC και στο 94.1% στην EVLA^[28]. Η πολυκεντρική RCT VeClose έδειξε ότι η CAC δεν είναι κατώτερη (non-inferior) της RFA. Σε 222 ασθενείς με ανεπάρκεια μείζονος σαφηνούς φλέβας, τα ποσοστά πλήρους σύγκλεισης στα 3 χρόνια ήταν 94.4% στην CAC και στο 91.9% στην RFA, ενώ και οι δύο μέθοδοι επέφεραν σταθερή βελτίωση στην ποιότητα ζωής^[33]. Η πενταετής επέκταση αυτής της μελέτης, έδειξε ποσοστό σύγκλεισης 93.6% στην ομάδα της κυανοακρυλικής κόλλας στους 60 μήνες παρακολούθησης^[37]. Μία άλλη RCT συνέκρινε την CAC με την EVLA και την RFA σε 525 ασθενείς και ανέδειξε διετή ποσοστά σύγκλεισης 94.7% για την CAC, 91.5% για την EVLA και 90.9% για την RFA^[30]. Πολλαπλές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις έχουν βρει μη στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά επιτυχίας (technical success) μεταξύ της κυανοακρυλικής κόλλας και των θερμικών μεθόδων (EVLA, RFA)^{[31][35]}.

Όλες οι προαναφερθείσες μελέτες έδειξαν μείωση του rVCSS μετά από κατάλυση με κυανοακρυλική κόλλα, χωρίς στατιστική διαφορά μεταξύ κυανοακρυλικής κόλλας και θερμικών τεχνικών^{[28][31]}. Η θεραπεία με CAC προκαλούσε λιγότερο πόνο, είχε μικρότερη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και πιο σύντομο χρόνο ανάρρωσης συγκριτικά με την EVLA και την RFA. Οι Eroglu και Yasim, σε μία RCT που συνέκρινε CAC, EVLA και RFA διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα μετεγχειρητικά rVCSSs στην ομάδα της CAC στους 6 μήνες και στα 2 χρόνια. Ο

χρόνος επιστροφής στην εργασία ήταν πιο σύντομος στην CAC, με το 95% των ασθενών να επιστρέφει στην εργασία του την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα. Τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 75% στην EVLA και 50% στην RFA^[30].

Παρά τις διαφορές τους, οι ενδαγγειακές τεχνικές αντιμετώπισης της φλεβικής ανεπάρκειας έχουν όλες ένα κοινό χαρακτηριστικό: τη χρήση υπερηχογραφίας προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Η διάγνωση της φλεβικής ανεπάρκειας γίνεται υπερηχογραφικά και για το λόγο αυτό η κλινική εξέταση θα πρέπει να συμπληρώνεται πάντα από Triplex φλεβών κάτω άκρων σε ασθενείς με φλεβικά συμπτώματα. Με τη βοήθεια του υπερήχου λαμβάνονται πληροφορίες για την ανατομία και γίνεται λειτουργική απεικόνιση του φλεβικού δικτύου. Ελέγχεται η βατότητα, η παρουσία θρόμβου και η παρουσία παλινδρόμησης μέσω της αιμοδυναμικής απεικόνισης που προσφέρει. Ο σχεδιασμός της επέμβασης γίνεται με βάση τις πληροφορίες αυτές και αφού ταυτοποιηθεί το περιφερικότερο σημείο παλινδρόμησης, απεικονιστούν τυχόν ανεπαρκείς διατιτραίνουσες, τυχόν ελικώσεις της φλέβας και μετρηθεί η διάμετρος της φλέβας σε διαφορετικά σημεία και η απόστασή της από το δέρμα. Σημαντικό επίσης για τις μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι το εάν η φλέβα βρίσκεται εντός της περιτονίας της σαφηνούς. Ο υπέρηχος είναι απαραίτητος διεγχειρητικά για την επιλογή του σημείου πρόσβασης και την παρακέντηση, για την ενδαγγειακή τοποθέτηση των υλικών στη σωστή τους θέση (απόσταση από SFJ) και την παρακολούθηση της διαδικασίας σε πραγματικό χρόνο. Μετά την απόσυρση των υλικών εκτελείται τελικός υπερηχογραφικός έλεγχος για να επιβεβαιωθεί η επιτυχής κατάλυση της φλέβας σε όλο της το μήκος. Στη περίπτωση της κυανοακρυλικής κόλλας ο ηχοβολέας του υπερήχου χρησιμοποιείται για την άσκηση εξωτερικής πίεσης στην GSV, τον αποκλεισμό της SFJ στην αρχή της έγχυσης και την παρακολούθηση της έγχυσης σε όλη την πορεία της φλέβας. Η υπερηχογραφική απεικόνιση είναι απαραίτητη στην μετεγχειρητική παρακολούθηση για επιβεβαίωση της επιτυχούς κατάλυσης της φλέβας και για τον έλεγχο ύπαρξης DVT. Στην CAC πρέπει να ελεγχθεί επίσης η SFJ για προσεκβολή της κόλλας εντός της (NBCA protrusion).

Στην παρούσα μελέτη, βάσει πρωτοκόλλου, δεν προχωρήσαμε σε ταυτόχρονες κίρσεκτομές στην αρχική επέμβαση, αλλά περιμέναμε να υποχωρήσουν οι κίρσοι, αφού μειώθηκε η παροχή τους μετά την κατάργηση της παλινδρόμησης με την παρέμβαση. Εάν οι κίρσοι δεν είχαν βελτιωθεί σε 3 μήνες, τότε προγραμματιζόταν

χειρουργείο για τοπικές κίρσεκτομές. Η λογική πίσω από αυτή την απόφαση ήταν πρώτον να μην αυξήσουμε τον πόνο των ασθενών, αφού η επέμβαση γινόταν μόνο με τοπική αναισθησία και δεύτερον ότι πολλοί από αυτούς τους κίρσους θα μπορούσαν να μειωθούν σε μέγεθος και αριθμό, χωρίς την παροχή λόγω της παλινδρόμησης. Αυτή η υπόθεση επιβεβαιώθηκε, καθώς η εικόνα των κίρσων βελτιώθηκε στο 96% των ασθενών. Τριάντα τρεις ασθενείς (33%) παρουσίασαν πλήρη εξάλειψη των κίρσων, ενώ 63 ασθενείς (63%) σημαντική βελτίωση της εικόνας τους. Ως αποτέλεσμα, 8 ασθενείς (8%) χρειάστηκαν τελικά συμπληρωματικές κίρσεκτομές.

Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές της θεραπείας με κυανοακρυλική κόλλα είναι περιορισμένες^[27-35]. Η πιο συχνή επιπλοκή (0.5-20%) είναι μια φλεγμονώδης αντίδραση του δέρματος και του υποδόριου ιστού πάνω από τη φλέβα, που πολλές φορές αναφέρεται ως «φλεβίτιδα». Αυτή πιθανά σχετίζεται με τοπική αντίδραση υπερευαισθησίας έναντι της κόλλας και είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη. Οι Gibson et al. σε μία ανασκόπηση με 379 περιστατικά αναφέρουν αντίδραση υπερευαισθησίας σε ποσοστό 6% και τάση να επηρεάζονται λιγότερο από αυτή οι ασθενείς με προχωρημένο στάδιο CEAP (C4-C6). Η έναρξη των συμπτωμάτων ήταν από την πρώτη έως την εικοστή τρίτη μετεγχειρητική ημέρα, με μέσο όρο την δέκατη τρίτη ημέρα. Η διάρκεια των συμπτωμάτων ήταν 3-28 ημέρες^[38]. Στη δική μας μελέτη το ποσοστό αυτής της αντίδρασης υπερευαισθησίας έφτασε το 28%, εμφανιζόταν την 2-7 μετεγχειρητική ημέρα και διαρκούσε 7-10 ημέρες. Την πιο έντονη αντίδραση είχε μια 35χρονη ασθενής σταδίου C3, με ιστορικό αλλεργιών και κνίδωσης η οποία εμφάνισε ερυθρότητα και κνησμό κατά μήκος της GSV τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα. Η αντίδρασή της κατηγοροποιήθηκε ως μέτριας βαρύτητας, απλά διήρκησε πολύ περισσότερο από των άλλων ασθενών (παραμένοντας στα πλαίσια της βιβλιογραφίας). Έλαβε αγωγή με Ιβουπροφαίνη και Αμοξικιλίνη-Κλαβουλανικό οξύ και η αντίδραση υποχώρησε σε 30 ημέρες.

Άλλες επιπλοκές της CAC περιλαμβάνουν την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (0-3.5%), την προσεκβολή NBCA στην SFJ (1.4-5.8%), την υπέρχρωση δέρματος (1.6-3%), τη λοίμωξη του σημείου παρακέντησης (1.4-3%), το αιμάτωμα (1.4-1.6%) και τη νευρική κάκωση (0-2%)^{[34][35][39]}.

Ως σχετικά νέα μέθοδος, μένει να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της κυανοακρυλικής κόλλας στην αντιμετώπιση της φλεβικής ανεπάρκειας σε βάθος

χρόνου. Αυτό θα γίνει με την επέκταση των μελετών πάνω από την τριετία και με τη συλλογή περαιτέρω δεδομένων. Επίσης, θα έχει ενδιαφέρον να μελετηθεί η φυσική εξέλιξη της κόλλας και οι μορφολογικές αλλαγές που υφίσταται η φλέβα με την πάροδο του χρόνου. Ενδείξεις για τις αλλαγές αυτές υπήρχαν και στην παρούσα μελέτη, καθώς οι φλέβες παρουσίαζαν την ίδια εξέλιξη εικόνας στο υπερηχογράφημα με την πάροδο των μηνών. Για να βγουν όμως ασφαλή συμπεράσματα θα πρέπει να γίνει ανάλυση, για παράδειγμα με την ποσοτικοποίηση του δείκτη διαμέσης φωτεινότητας (Gray Scale Median). Αυτά μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο μελλοντικών μελετών.

Συμπέρασμα: Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, η χρήση της κυανοακρυλικής κόλλας για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής φλεβικής ανεπάρκειας κρίθηκε ασφαλής και αποτελεσματική. Φέρει πολλά πλεονεκτήματα προσφέροντας βελτίωση της ποιότητας ζωής, άμεση επιστροφή στις συνήθειες δραστηριότητες και μειωμένο χειρουργικό χρόνο. Δεν απαιτείται καταστολή, tumescent αναισθησία και κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης, γεγονός που αυξάνει κατά πολύ την ικανοποίηση των ασθενών. Σε όλα τα στάδια της μεθόδου χρειάζεται η υπερηχογραφική απεικόνιση. Ο υπέρηχος είναι απαραίτητος για τη διάγνωση της φλεβικής νόσου, τον προεγχειρητικό σχεδιασμό της επέμβασης, τη διεγχειρητική καθοδήγηση, καθώς και τη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P, American Venous Forum, et al. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49: 498 - 501.
2. De Maeseneer M.G., Kakkos S.K., Aherne T., Baekgaard N., Black S., Blomgren L., Giannoukas A., Gohel M., de Graaf R., Hamel-Desnos C., et al. Editor's Choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2022; 63: 184 - 267
3. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011; 53(Suppl): 2S - 48S
4. Rabe E, Pannier-Fischer F, Broman K, Schuldt K, Stang A, Poncar C, et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie.* 2003; 32: 1 - 14
5. Salim S, Machin M, Patterson BO, Onida S, Davies AH. Global epidemiology of chronic venous disease: a systematic review with pooled prevalence analysis. *Ann Surg* 2021; 274: 971 - 6
6. Alun H Davis. The Seriousness of Chronic Venous Disease: A Review of Real-World Evidence Review *Adv Ther* 2019; 36(Suppl 1): 5 - 12
7. Siribumrungwong B, Noorit P, Wilasrusmee C, Attia J, Thakkestian A. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials comparing endovenous ablation and surgical intervention in patients with varicose vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44: 214 - 23

8. Porter J, Moneta G, An International Consensus Committee on Chronic Venous Disease, Reporting standards in venous disease: An update, *J Vascular Surgery* 1995; 21: 635-645
9. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, et al. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004; 40(6): 1248 - 52
10. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020; 8(3): 342 - 352
11. Vasquez M, Rabe E, McLafferty R, Shortell C, Marston W, Revision of the venous clinical severity score: Venous outcomes consensus statement: Special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group, *Journal of Vascular Surgery*, 2010; 52: 1387 -1396
12. Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR, et al. The 2022 society for vascular surgery, American venous forum, and American vein and lymphatic society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part I. Duplex scanning and treatment of superficial truncal reflux: endorsed by the Society for Vascular Medicine and the International Union of Phlebology. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2023; 11: 231 - 261.e6
13. Almeida JJ, Javier JJ, Mackay E, Bautista C, Proebstle TM. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013; 1: 174 - 80
14. Almeida JJ, Javier JJ, Mackay EG, Bautista C, Cher DJ, Proebstle TM. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *Phlebology* 2015 Jul; 30(6): 397 - 404
15. Levrier O, Mekkaoui C, Rolland PH, Murphy K, Cabrol P, Moulin G, et al. Efficacy and low vascular toxicity of embolization with radical versus anionic polymerization of n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA). An experimental study in the swine. *J Neuroradiol* 2003; 30: 95 - 102
16. Vinters HV, Galil KA, Lundie MJ, Kaufmann JC. The histotoxicity of cyanoacrylates. A selective review. *Neuroradiology* 1985; 27: 279 - 91

17. Spiegel SM, Viñuela F, Goldwasser JM, Fox AJ, Pelz DM. Adjusting the polymerization time of isobutyl-2 cyanoacrylate. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986; 7: 109 - 12
18. Min RJ, Almeida JI, McLean DJ, Madsen M, Raabe R. Novel vein closure procedure using a proprietary cyanoacrylate adhesive: 30-day swine model results. *Phlebology* 2012; 27: 398 - 403
19. Almeida JI, Min RJ, Raabe R, McLean DJ, Madsen M. Cyanoacrylate adhesive for the closure of truncal veins: 60- day swine model results. *Vasc Endovascular Surg* 2011; 45: 631 - 5
20. Kailasnath P, Chaloupka JC. Quantitative assessment of polymerization-binding mechanics of cyanoacrylates: model development and validation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23(05): 772 – 778
21. Wang YM, Cheng LF, Li N. Histopathological study of vascular changes after intra-arterial and intravenous injection of N-butyl-2-cyanoacrylate. *Chin J Dig Dis* 2006; 7(03): 175 - 179
22. Almeida JI, Kaufman J, Göckeritz O, Chopra P, Evans MT, Hoheim DF, et al. Radiofrequency endovenous ClosureFAST versus laser ablation for the treatment of great saphenous reflux: a multicenter, single-blinded, randomized study (RECOVERY study). *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:752-9
23. Proebstle TM, Vago B, Alm J, Göckeritz O, Lebard C, Pichot O. Treatment of the incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation: first clinical experience. *J Vasc Surg* 2008; 47: 151 - 6
24. Malgor RD, Gasparis AP, Labropoulos N. Morbidity and mortality after thermal venous ablations. *Int Angiol.* 2016 Feb; 35(1): 57 - 61
25. Shahzad N, Elsherif M, Obaidat I, Brar R. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Thermal Versus Non-Thermal Endovenous Ablation in Superficial Venous Incompetence. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023 Nov; 66(5): 687 – 695
26. Kim H, Labropoulos N, Cho S, Lee K, Joh JH. Clinical outcomes of nonthermal ablation, thermal ablation, and surgical stripping for varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024 May 15:101902. doi: 10.1016/j.jvsv.2024.101902. Epub ahead of print. PMID: 38754778

27. Almeida JJ, Javier JJ, Mackay EG, Bautista C, Cher DJ, Proebstle TM. Thirty-sixth-month follow-up of first-in-human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017; 5: 658 - 66
28. Calik ES, Arslan U, Erkut B. Ablation therapy with cyanoacrylate glue and laser for refluxing great saphenous veins - a prospective randomised study. *Vasa* 2019; 48: 405 – 412
29. Chan YC, Law Y, Cheung GC, Ting AC, Cheng SW. Cyanoacrylate glue used to treat great saphenous reflux: measures of outcome. *Phlebology* 2017; 32: 99 – 106
30. Eroglu E, Yasim A. A randomised clinical trial comparing n-butyl cyanoacrylate, radiofrequency ablation and endovenous laser ablation for the treatment of superficial venous incompetence: two year follow up results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 56: 553-60
31. Garcia-Carpintero E, Carmona M, Chalco-Orrego JP, Gonzalez Enriquez J, Imaz Iglesia I. Systematic review and meta-analysis of endovenous cyanoacrylate adhesive ablation for incompetent saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8: 287 – 96
32. Gibson K, Ferris B. Cyanoacrylate closure of incompetent great, small and accessory saphenous veins without the use of postprocedure compression: initial outcomes of a post-market evaluation of the VenaSeal System (the WAVES Study). *Vascular* 2017; 25: 149 – 56
33. Morrison N, Kolluri R, Vasquez M, Madsen M, Jones A, Gibson K. Comparison of cyanoacrylate closure and radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins: 36-month outcomes of the VeClose randomized controlled trial. *Phlebology* 2019; 34: 380 – 90
34. Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, Rasmussen L, Whiteley M, Lawson J, et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015; 3: 2-7
35. Vos CG, Unlu C, Bosma J, van Vlijmen CJ, de Nie AJ, Schreve MA. A systematic review and meta-analysis of two novel techniques of nonthermal endovenous ablation of the great saphenous vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017; 5: 880 – 96

36. Park I, Kim D. Correlation between the immediate remnant stump length and vein diameter after cyanoacrylate closure using the VenaSeal system during treatment of an incompetent great saphenous vein. *Vasc Endovascular Surg* 2020; 54: 47 – 50
37. Morrison N, Gibson K, Vasquez M, Weiss R, Jones A. Five-year extension study of patients from a randomized clinical trial (VeClose) comparing cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8: 978 – 89
38. Gibson K, Minjarez R, Rinehardt E, Ferris B. Frequency and severity of hypersensitivity reactions in patients after VenaSeal cyanoacrylate treatment of superficial venous insufficiency. *Phlebology* 2020; 35: 337 – 44
39. Cho S, Gibson K, Lee S, Kim S, Joh J. Incidence, classification, and risk factors of endovenous glue-induced thrombosis after cyanoacrylate closure of the incompetent saphenous vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8: 991-8